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

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

## Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,7
- Cardiovascular medicine
- Education

РОПНИЗ
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

НМИЦ терапии и профилактической медицины

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

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

№ 12, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

**Научно-практический рецензируемый медицинский журнал**

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

**Журнал с открытым доступом**

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

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

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

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

**Информация о подписке:** *www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

**Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Периодичность:** 12 раз в год

**Установочный тираж:** 5 000 экз.

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

**Ответственный переводчик** Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 28.12.2024

Цена свободная

**©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА**

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 12’2024

**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)
Баланова Ю. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)
Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойноткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар, 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, Тел. +7 (499) 553 67 78

**Издатель:** ООО "Силицея-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, *www.roscardio.ru*

Russian Society for Prevention of Noncommunicable Diseases

Russian Society of Cardiology

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

**Open Access**

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

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

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

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

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

**Subscription:**
*www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

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

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

**Periodicity:** 12 issues per year

**Circulation:** 5 000 copies

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

**Translator**
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

**©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 12'2024

**Editor-In-Chief**

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

**Deputy Chief Editors**

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

**Editorial Board**

**Senior editor**

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

**Executive Secretary**

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

**Content Editors**

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

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tuson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Yulia A. Balanova (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, UK)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

**Professional education**

**Deputy Chief Editor**

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

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

**Editorial office**

**Editorial Assistant**

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

**Proofreader**

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

**Managing editors**

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

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

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

## Содержание


**Вступительное слово** 5

**Оригинальные статьи**

***Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний***

*Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Рытова А. И., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.* Ассоциация гиперурикемии с характером питания и потреблением алкоголя во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 6

*Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Гоманова Л. И., Куценко В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.* Прогностическое значение социально-экономических показателей среди населения Российской Федерации 25-64 лет: результаты популяционного исследования 16

*Максимов С. А., Котова М. Б., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др.* Ассоциации инфраструктуры района проживания с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3 25

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

*Концевая А. В., Анциферова А. А., Иванова Е. С., Драпкина О. М.* Развитие платформы Атрия как инструмента реализации направления корпоративных программ в рамках Национальных проектов Российской Федерации 35

*Лопатина М. В., Кригер Е. А., Низовцева Н. Р., Кудрявцев А. В., Яковлева В. А., Зиновьева В. А., Усова Е. В., Концевая А. В., Драпкина О. М.* Барьеры эффективной коммуникации по вопросам вакцинации взрослых: результаты глубинных интервью с населением и медицинскими работниками Архангельской области 46

*Усова Е. В., Лопатина М. В., Концевая А. В., Токарев С. А., Половодова Н. С., Драпкина О. М.* Основные результаты оценки уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в Ямало-Ненецком автономном округе 55

***Факторы риска***

*Афанасьева А. Д., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Шрамко В. С., Денисова Д. В., Рагино Ю. И.* Характеристика поведенческих и социально-экономических факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодого возраста с коморбидной патологией 63


## Contents


**Address to the readers** 5

**Original articles**

***Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases***

*Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Rytova A. I., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M.* Association of hyperuricemia with dietary patterns and alcohol consumption in the adult population. Results of the ESSE-RF epidemiological study 6

*Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Gomanova L. I., Kutsenko V. A., Imaeva N. A., Nazarov B. M., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M.* Prognostic value of socioeconomic parameters among the Russian population aged 25-64: results of a population-based study 16

*Maksimov S. A., Kotova M. B., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., et al.* Associations of neighborhood infrastructure with cardiovascular diseases and their risk factors: results of the ESSE-RF-3 epidemiological study 25

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

*Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Ivanova E. S., Drapkina O. M.* Atria platform as a tool for implementing employee wellness programs within the National Projects of the Russian Federation 35

*Lopatina M. V., Kriger E. A., Nizovtseva N. R., Kudryavtsev A. V., Yakovleva V. A., Zinovieva V. A., Usova E. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.* Barriers to effective communication on adult vaccination: results of in-depth interviews with the population and healthcare professionals of the Arkhangelsk Oblast 46

*Usova E. V., Lopatina M. V., Kontsevaya A. V., Tokarev S. A., Polovodova N. S., Drapkina O. M.* Assessment of health literacy level in participants of the "Woman — Health Model" project in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug 55

***Risk factors***

*Afanasyeva A. D., Shcherbakova L. V., Gafarov V. V., Shramko V. S., Denisova D. V., Ragino Yu. I.* Characteristics of behavioral and socioeconomic risk factors for noncommunicable diseases in young people with comorbidities 63

### *Методы лечения*

*Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М.*
Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения — 75

### Клинические случаи

*Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С., Федотова Н. П.*
Возможности карбоксиангиографии при лечении критического поражения почечной артерии у пациента с хронической болезнью почек. Клинический случай — 85

*Колесников А. Ю., Тетерин Г. А., Арнт А. А., Кочергин Н. А.*
Морфофункциональный подход к диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Клинический случай — 92

### Обзор литературы

*Драпкина О. М., Демко В. В., Калинина А. М., Шепель Р. Н.*
Профилактическое консультирование пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике. Аналитический обзор — 99

### *Methods of treatment*

*Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Metelskaya V. A., Timofeev Yu. S., Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.*
Effect of renal denervation on blood biomarker levels in patients with resistant hypertension, diabetes and coronary artery disease after 12-month follow-up — 75

### Clinical cases

*Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T., Shanoyan A. S., Fedotova N. P.*
Potential of carbon dioxide angiography in the treatment of critical renal artery lesions in a patient with chronic kidney disease: a case report — 85

*Kolesnikov A. Yu., Teterin G. A., Arnt A. A., Kochergin N. A.*
Morphofunctional approach in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a case report — 92

### Literature review

*Drapkina O. M., Demko V. V., Kalinina A. M., Shepel R. N.*
Preventive counseling of patients with risk factors for noncommunicable diseases in clinical practice. Analytical review — 99


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

# XIV

Международный

# ИНТЕРНЕТ КОНГРЕСС

специалистов по внутренним болезням

**10–13 февраля 2025 г.**




- ТЕРАПИЯ
- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- ГЕНЕТИКА
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ФТИЗИАТРИЯ
- РЕНТГЕНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
- ПРОФИЛАКТИКА
- ДЕРМАТОЛОГИЯ
- ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
- ГЕМАТОЛОГИЯ

Реклама

**Уважаемые читатели,**



в первой части двенадцатого номера представлены статьи, посвященные отдельным вопросам эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), изученным в крупных популяционных исследованиях.

Связь риска развития гиперурикемии (ГУ) с пищевыми факторами, такими как потребление алкоголя, красного мяса, морепродуктов, изучалась *Карамновой Н. С. и соавт.* В исследовании отмечено, что лица с ГУ имеют выраженные отличия в рационе. Более комплексные изменения в характере питания отмечаются у женщин с ГУ. У мужчин риск ГУ линейно увеличивается с количеством потребляемого алкоголя.

*Имаевой А. Э. и соавт.* проанализированы понятия "социально-экономический статус" и "социально-экономические показатели". Авторы установили, что индивидуальные социально-экономические характеристики являются прогностически неблагоприятными в отношении риска смерти и возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Дана рекомендация организаторам здравоохранения и медицинским специалистам уделять больше внимания повышению грамотности населения в отношении своего здоровья.

Согласно зарубежным данным, инфраструктура района проживания влияет на ССЗ и их факторы риска (ФР). *Максимов С. А. и соавт.* провели первое в России общепопуляционное исследование, в котором на данных российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ показали ассоциацию ССЗ и их ФР с инфраструктурой района проживания. Удаленность и доступность объектов инфраструктуры, проходимость и эстетика района, безопасность, связанная с автомобильным движением и преступностью, ассоциируются с ССЗ и их ФР. Наибольшее количество ассоциаций отмечается с курением, злоупотреблением алкоголем, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией.

Результаты важного исследования по разработке цифровой платформы Атрия представлены *Концевой А. В. и соавт.* Этот инструмент активно применяется в ежедневной практической деятельности специалистов Центров общественного здоровья и медицинской профилактики в 66 субъектах Российской Федерации, и предназначен для внедрения и оценки корпоративных программ укрепления здоровья работников.

В здравоохранении профилактическое направление в первую очередь связано с деятельностью первичной медико-санитарной помощи, включая мероприятия по раннему выявлению заболеваний и ФР их развития, своевременные лечебные мероприятия, динамическое наблюдение. Результаты исследования, представленные *группой авторов*, расширяют представление о роли видов и типов профилактического консультирования в системе первичной медико-санитарной помощи.

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

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4160.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4160
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Ассоциация гиперурикемии с характером питания и потреблением алкоголя во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н.С.[1], Швабская О.Б.[1], Рытова А.И.[2], Баланова Ю.А.[1], Евстифеева С.Е.[1], Имаева А.Э.[1], Капустина А.В.[1], Котова М.Б.[1], Максимов С.А.[1], Муромцева Г.А.[1], Шальнова С.А.[1], Драпкина О.М.[1]

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

**Цель.** Изучить ассоциации гиперурикемии (ГУ) с характером питания и потреблением алкоголя в российской популяции.

**Материал и методы.** Обследованы представительные выборки 13 регионов Российской Федерации мужского и женского населения 25-64 лет (17929 человек, из них 6593 мужчин и 11336 женщин). Отклик ~80%. Характер питания изучен по частоте потребления основных групп пищевых продуктов. ГУ диагностировали при уровне мочевой кислоты (МК) >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин. Результаты представлены в виде отношения шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Лица с ГУ чаще, чем лица без ГУ, потребляют рыбу (мужчины на 28% и женщины на 34%) (p<0,005), реже — сладости (на 22 и 21%, соответственно) (p<0,001) и сыр (на 13 и 14%, соответственно) (p<0,05). В рационе лиц с ГУ избыточное потребление сахара меньше на 19 и 23% у мужчин и женщин, соответственно (p<0,001). У женщин с ГУ также на <13% потребление красного мяса, на 36% — бобовых, а выше на 28% потребление птицы (p<0,001) и на 25% — низкожировых молочных продуктов (p<0,05), реже на 15% использование животного жира в приготовлении пищи (p=0,008) по сравнению с лицами без ГУ. Лица с ГУ не отказываются от алкоголя, но его потребление ниже, чем у лиц без ГУ. У мужчин количество потребляемого алкоголя имеет линейную ассоциацию с уровнем МК и риском ГУ. В целом, среди мужчин, потребляющих алкоголь, риск ГУ составляет 1,32 [1,13-1,54] (p=0,001), при малом потреблении — 1,24 [1,05-1,45] (p=0,009), при умеренном и высоком потреблении — 1,61 [1,32-1,97] (p<0,001) и 1,64 [1,27-2,12] (p<0,001), соответственно.

**Заключение.** Характер питания лиц с ГУ имеет значимые отличия от рациона лиц без ГУ, более выраженные среди женщин. У мужчин риск ГУ линейно увеличивается с количеством потребляемого алкоголя.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, характер питания, привычки питания, подагра, мочевая кислота, рацион.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 22/08-2024
**Рецензия получена** 30/09-2024
**Принята к публикации** 08/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Карамнова Н.С., Швабская О.Б., Рытова А.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Ассоциация гиперурикемии с характером питания и потреблением алкоголя во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4160. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4160. EDN XSNOPO

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

[Карамнова Н.С.* — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; доцент кафедры терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Швабская О.Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Рытова А.И. — аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0003-2871-4593, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, 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, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Association of hyperuricemia with dietary patterns and alcohol consumption in the adult population. Results of the ESSE-RF epidemiological study

Karamnova N. S.[1], Shvabskaya O. B.[1], Rytova A. I.[2], Balanova Yu. A.[1], Evstifeeva S. E.[1], Imaeva A. E.[1], Kapustina A. V.[1], Kotova M. B.[1], Maksimov S. A.[1], Muromtseva G. A.[1], Shalnova S. A.[1], Drapkina O. M.[1]

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

**Aim.** To study the associations of hyperuricemia (HU) with dietary patterns and alcohol consumption in the Russian population.

**Material and methods.** Representative samples of male and female population aged 25-64 years (17929 people, including 6593 men and 11336 women) from 13 Russian regions were examined. The response rate was ~80%. The dietary pattern was studied by the consumption rate of the main food groups. HU was diagnosed at a uric acid (UA) level >400 μmol/l for men and >360 μmol/l for women. The results are presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

**Results.** People with HU more often consume fish (men by 28% and women by 34%) (p<0,005), less often — sweets (by 22 and 21%, respectively) (p<0,001) and cheese (by 13 and 14%, respectively) (p<0,05). In the diet of individuals with HU, excess sugar consumption is lower by 19 and 23% in men and women, respectively (p<0,001). Women with HU also have 13% lower red meat consumption, 36% lower legume consumption, 28% higher poultry consumption (p<0,001) and 25% lower low-fat dairy products (p<0,05), as well as 15% lower animal fat use in cooking (p=0,008) compared to individuals without HU. Individuals with HU do not discontinue alcohol, but its consumption is lower than in individuals without HU. In men, the amount of alcohol consumed has a linear association with the UA level of and HU risk. In general, among male alcohol consumers, the risk of HU is 1,32 [1,13-1,54] (p=0,001). In men with low alcohol consumption, the risk of HU is 1,24 [1,05-1,45] (p=0,009), with moderate and high consumption — 1,61 [1,32-1,97] (p<0,001) and 1,64 [1,27-2,12] (p<0,001), respectively.

**Conclusion.** The diet of individuals with HU differs significantly from the diet of individuals without HU, which is more pronounced among women. In men, the risk of HU increases linearly with the amount of alcohol consumed.

**Keywords:** hyperuricemia, diet, eating habits, gout, uric acid, diet.

**Relationships and Activities:** none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Rytova A. I. ORCID: 0000-0003-2871-4593, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

**Received:** 22/08-2024
**Revision Received:** 30/09-2024
**Accepted:** 08/10-2024

**For citation:** Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Rytova A. I., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Association of hyperuricemia with dietary patterns and alcohol consumption in the adult population. Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4160. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4160. EDN XSNOPO

АГ — артериальная гипертензия, АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, ИзбП — избыточное потребление, МК — мочевая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, OR — odds ratio (отношение шансов).

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Риск развития гиперурикемии (ГУ) во многом связан с пищевыми факторами, такими как потребление алкоголя, красного мяса, морепродуктов.

**Что добавляют результаты исследования?**

- В настоящем исследовании отмечено, что лица с ГУ имеют выраженные отличия в рационе от лиц без ГУ.
- Более комплексные изменения в характере питания отмечаются у женщин с ГУ.
- У мужчин риск ГУ линейно увеличивается с количеством потребляемого алкоголя.

**Key messages**

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

- The risk of hyperuricemia (HU) is largely associated with dietary factors, such as alcohol consumption, red meat, and seafood.

**What might this study add?**

- The present study noted that individuals with HU have significant differences in diet compared to individuals without HU.
- More complex changes in diet are observed in women with HU.
- In men, the risk of HU increases linearly with the amount of alcohol consumed.

## Введение

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой фактор риска (ФР) развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, метаболический синдром и др. [1-3]. Данные мно-

гочисленных проспективных исследований позволяют утверждать, что даже бессимптомная ГУ является сильным, независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Наличие ГУ значимо ухудшает прогноз артериальной гипертензии (АГ) [4]. Поэтому оценка уровня мочевой кислоты (МК) внесена в рекомендуемый объем обследования у пациентов с АГ, согласно Национальному руководству "Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации" 2022г [5].

Внимание исследователей к ГУ возросло в связи с увеличением распространенности данного показателя в мире и российской популяции за последние 15-20 лет. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) распространенность ГУ во взрослой популяции составила 16,8% [6], а по данным исследования ЭССЕ-РФ3 (третье исследование ЭССЕ-РФ) за 2020-2022гг — уже 18,2% [4]. Отмечается высокая ассоциация ГУ с другими алиментарно-зависимыми ФР (АЗФР) в российской популяции: ожирением, АГ и дислипидемией. Наличие ожирения в 5 раз повышает риск ГУ среди взрослого населения [6], как и АГ [4]. Аналогичные данные публикуют и зарубежные исследователи. Так, анализ результатов крупного американского исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007-2016гг, показал, что наличие ожирения и приверженность к рациону с высоким содержанием жира и низким количеством витаминов, играет ключевую роль в развитии ГУ [7].

ГУ является АЗФР, ассоциированным с дисбалансом в характере питания, и связь ГУ с другими АЗФР свидетельствует о длительности нарушений в структуре рациона. К основным пищевым факторам, ассоциированным с ГУ, относятся: потребление алкоголя, морепродуктов, красного мяса и фруктозы [8]. Однако часто результаты исследования по связи ГУ с пищевыми факторами выявляют уточняющие и актуальные моменты, связанные с современным характером питания. Так, по данным исследования NHANES, низкое потребление витаминов А, С, К и группы В увеличивает риск ГУ [7], как и низкое потребление магния и цинка с пищей, отмеченное исследователями [9-11], а также приверженность к рациону с высоким воспалительным индексом [12]. В то же время, с потреблением кофеин-содержащих напитков, но только приготовленных из натурального сырья, таких как чай и кофе, ассоциированы более низкие уровни МК [13, 14]. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что снижение уровня МК связано с увеличением потребления витамина С [15], витамина $B_{12}$ и рыбьего жира [16].

ГУ — модифицируемый АЗФР, при котором коррекция рациона является обязательной частью лечебно-профилактического процесса, поэтому изучение характеристик питания у лиц с ГУ и их особенностей в российской популяции имеют обоснованную научную актуальность, а также практическую значимость для своевременной модификации превентивных популяционных и групповых программ.

Цель исследования — изучить ассоциации ГУ с характером питания и потреблением алкоголя среди взрослого населения России.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (22217 человек, из них 8519 мужчин и 13698 женщин) из 13 регионов Российской Федерации (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Оренбург, Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания, Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Исследование было одобрено Независимыми Этическими Комитетами центров-организаторов: ФГБУ "ГНИЦ ПМ" Минздравсоцразвития России, ФГБУ "РКНПК" Минздравсоцразвития России, ФГБУ "Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова" Минздравсоцразвития России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование составил ~80%. Подробный протокол исследования с формированием выборки и объемом проводимого обследования представлен в более ранних публикациях [17-19].

В анализ были включены респонденты, имеющие полные данные о характере питания и потреблении алкоголя, всего 17929 человек, из них 6593 мужчин и 11336 женщин.

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

Среди нарушений в характере питания оценивались: избыточное потребление (ИзбП) сахара, соли и молочного жира. Ежедневное потребление кондитерских изделий, сладостей и/или потребление в день >12 ч.л./кусков сахара в сырьевом виде расценивалось как ИзбП добавленного сахара. ИзбП соли определялось при наличии одновременно в рационе 2 из 3 позиций: ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов;

[1] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet (20 августа 2024).

ежедневное потребление солений и маринадов; досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед потреблением. Молочные продукты по уровню жирности группировались согласно критериям российских регламентирующих документов[2]. Ежедневное присутствие в рационе ⩾2 молочных продуктов с высокой жирностью оценивалось как ИзбП молочного жира. Использование животного жира в приготовлении пищи рассматривалось как Изб П.

Для выполнения интегральной оценки отдельные привычки питания были объединены с формированием пищевой модели — Модели Кардио, которая одновременно включала ежедневное потребление овощей и фруктов, рыбы — еженедельно, использование только растительных масел при приготовлении блюд и потребление молочных продуктов низкой жирности (не <2).

Потребление алкогольных напитков оценивалось по частоте и количеству их обычного приема однократно и за нед. Оценивались следующие виды алкогольной продукции: пиво, сухие вина и шампанское, крепленые вина, домашние вина и настойки, крепкие напитки (водка, коньяк и др.). Дополнительно проводился расчет уровня потребления этанола в сутки суммарно из каждого вида алкогольной продукции. К категории "высокое потребление" были отнесены женщины, потребляющие 84 г, и мужчины, потребляющие 168 г чистого этанола в нед.; к категории "умеренное потребление" — женщины, потребляющие 42 г, и мужчины, потребляющие 84 г чистого этанола в нед.; к категории "малое потребление" — женщины, потребляющие <42 г, и мужчины, потребляющие <84 г этанола в нед. Также при анализе была выделена группа респондентов, не потребляющих алкоголь.

Критерием для ГУ являлось значение МК в сыворотке крови >7,0 мг/дл у мужчин и >6,0, мг/дл у женщин (>400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин).

Статистический анализ проводился с использованием библиотек Scipy 1.1.0, NumPy 1.14.3 для Python 3.6.5 (Python Software Foundation, Delware, USA) и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Рассчитывали средние значения (M), 95% нижний и верхний доверительный интервал (ДИ) значений среднего. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивалась с помощью Z-теста для долей в случае бинарных данных и непараметрического U-критерия Манна-Уитни в случае непрерывных данных. Достоверность различий между группами с разной частотой потребления конкретного продукта оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для однофакторной и множественной логистической регрессии использовалась функция glm среды R 3.6.1 с оценкой OR (odds ratio, отношение шансов) и 95% доверительного интервала. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

## Результаты

Клиническая характеристика контингента представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных был >40 лет. Из ФР ССЗ превалировали гиперхолестеринемия, АГ и абдоминальное ожирение, как среди мужчин, так и среди женщин. Из перенесенных заболеваний наибольшая частота отмечена по сахарному диабету 2 типа, а среди мужчин еще и по мозговому инсульту в анамнезе. Частота ГУ в общей группе составила 14,5%, среди мужчин — 16,7 и 13,1% — среди женщин.

**Таблица 1**

Характеристика обследуемого контингента, в %

| Показатель | Все | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|---|
| Количество участников, n | 17929 | 6593 | 11336 |
| Возраст, лет | 49,0±11,4 | 44,8±11,8 | 47,6±11,3 |
| Курение | 22,0 | 38,5 | 11,8 |
| Высокое потребление алкоголя | 3,2 | 5,6 | 1,8 |
| АГ | 48,9 | 49,5 | 48,6 |
| Ож | 33,0 | 27,5 | 36,4 |
| АО | 37,4 | 25,1 | 45,1 |
| ГХС | 61,7 | 58,1 | 63,9 |
| ГТГ | 26,6 | 30,4 | 24,3 |
| ГГ | 20,0 | 28,8 | 14,7 |
| ГУ | 14,5 | 16,7 | 13,1 |
| СД 2 типа | 4,8 | 3,8 | 5,4 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 2,1 | 2,2 | 2,1 |
| Инсульт в анамнезе | 2,2 | 3,8 | 1,3 |
| Прием АГП | 30,5 | 24,3 | 34,3 |
| Лица с целевым АД | 36,8 | 32,0 | 39,0 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГГ — гипергликемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ГХС — гиперхолестеринемия, Ож — ожирение, СД — сахарный диабет.

**Ассоциация характера питания и ГУ в обследуемом контингенте**

Ассоциации ГУ с потреблением основных продуктов питания, наличием привычек пищевого поведения и пищевых моделей в рационе представлены в таблице 2. Рационы лиц с ГУ как среди мужчин, так и среди женщин имеют значимые различия в сравнении с лицами без ГУ, больше данных отличий наблюдается у россиянок. Среди мужчин с ГУ, в сравнении с лицами без ГУ, выше потребление рыбопродуктов на 28%, ниже потребление сладостей на 22% и, в целом, молочных продуктов на 18%, в частности, жидких форм молочной продукции — на 20% и сыра — на 13%. В отличие от мужчин с ГУ, среди женщин с ГУ в рационе отмечается больше изменений в сравнении с россиянками без ГУ. Так, отмечается более низкое потребление красного мяса на 13% и более высокое потребление птицы на 28%. Также среди женщин и мужчин с ГУ выше потребление рыбы на 34%, чем среди лиц без ГУ. Как и у мужчин с ГУ в рационе женщин с ГУ выявлено снижение потребления сладостей на 21% и сыра на 14%, но, в отличие от мужчин ана-

[2] Technical regulations of the Customs Union "Food products in terms of labeling" (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки" (ТР 022/2011). https://docs.cntd.ru/document/902320347 (20 августа 2024).

**Таблица 2**

Ассоциации ГУ и потребления основных групп продуктов, наличие пищевых привычек и пищевых моделей в рационе

| Показатель | Мужчины | | Женщины | |
|---|---|---|---|---|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| Ежедневное потребление | | | | |
| Красное мясо | 1,06 (0,95-1,19) | 0,272 | 0,87 (0,78-0,98) | 0,020 |
| Рыба | 1,28 (1,08-1,51) | 0,005 | 1,34 (1,13-1,58) | 0,001 |
| Птица | 1,07 (0,94-1,21) | 0,306 | 1,28 (1,13-1,44) | <0,001 |
| Мясоколбасные изделия | 0,98 (0,87-1,12) | 0,786 | 1,09 (0,95-1,25) | 0,206 |
| Соленья и маринады | 0,91 (0,76-1,1) | 0,326 | 1,05 (0,88-1,26) | 0,588 |
| Крупы | 0,9 (0,8-1,0) | 0,057 | 0,93 (0,83-1,04) | 0,180 |
| Овощи и фрукты | 0,96 (0,85-1,07) | 0,431 | 1,0 (0,89-1,12) | 0,935 |
| Бобовые | 0,99 (0,75-1,31) | 0,964 | 0,64 (0,48-0,86) | 0,003 |
| Сладости | 0,78 (0,7-0,88) | <0,001 | 0,79 (0,71-0,89) | <0,001 |
| Молоко, кефир, йогурт | 0,8 (0,72-0,9) | 0,001 | 1,02 (0,91-1,14) | 0,709 |
| Сметана, сливки | 0,88 (0,76-1,01) | 0,069 | 0,98 (0,86-1,13) | 0,801 |
| Творог | 0,91 (0,78-1,08) | 0,280 | 0,9 (0,79-1,03) | 0,124 |
| Сыр | 0,87 (0,77-0,97) | 0,017 | 0,86 (0,77-0,97) | 0,010 |
| Любой молочный продукт | 0,82 (0,73-0,92) | 0,001 | 0,95 (0,84-1,07) | 0,405 |
| Пищевые привычки, нарушения в характере питания и пищевые модели в рационе | | | | |
| ИзбП соли | 1,05 (0,94-1,19) | 0,373 | 0,98 (0,88-1,1) | 0,726 |
| Досаливание | 1,09 (0,97-1,22) | 0,141 | 0,93 (0,84-1,05) | 0,236 |
| ИзбП сахара | 0,81 (0,73-0,91) | 0,001 | 0,77 (0,69-0,86) | <0,001 |
| Молочные продукты низкой жирности | 0,9 (0,73-1,1) | 0,291 | 1,25 (1,0-1,55) | 0,050 |
| ИзбП молочного жира | 1,05 (0,75-1,49) | 0,764 | 0,68 (0,54-0,86) | 0,002 |
| Животный жир в пище | 0,96 (0,84-1,09) | 0,535 | 0,85 (0,75-0,96) | 0,008 |
| Модель Кардио | 0,96 (0,81-1,13) | 0,613 | 1,0 (0,89-1,13) | 0,935 |
| Потребление добавленного сахара в сырьевом виде (чайные ложки, кусочки) | | | | |
| | Нет ГУ | ГУ | | p |
| | M (95% ДИ) | M (95% ДИ) | | |
| Мужчины | 5,9 (5,8-6,1) | 5,9 (5,6-6,2) | | 0,655 |
| Женщины | 4,3 (4,2-4,4) | 4,0 (3,8-4,2) | | 0,005 |

Примечание: референсная группа — лица без ГУ, проведена коррекция на возраст, семейное положение, статус образования, уровень достатка, тип поселения, статус курения, регион, потребление алкоголя, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, ИзбП — избыточное потребление, M — среднее, OR — odds ratio (отношение шансов).

логичной группы, у женщин с ГУ отмечено выраженное снижение потребления бобовых — на 36%. В целом, без половых различий у лиц с ГУ реже в рационе отмечается ИзбП сахара за счет снижения потребления сладостей, а у женщин с ГУ также значимо ниже потребление сахара в сырьевом виде по сравнению с россиянками без ГУ. Однако в отличие от мужчин с ГУ, у женщин с ГУ в рационе выявлено более высокое присутствие молочных продуктов низкой жирности (на 25%), что в целом отражается на снижении показателя интегральной оценки в виде ИзбП молочного жира на 32%. Одновременно в характере питания женщин с ГУ отмечается и более низкое использование животного жира в пищу — на 15%. Следует отметить, что не отмечено разницы между лицами с ГУ и без ГУ в потреблении продуктов с высоким содержанием соли (мясоколбасные изделия, соленья), как и не выявлено отличий в частоте привычки досаливания готовой пищи. Также не было найдено различий в формировании растительной части рациона и значимого отличия в потреблении круп и овощей/фруктов (кроме бобовых у женщин с ГУ), как и в частоте протективной Модели Кардио.

**Ассоциации характера питания и уровня МК среди обследуемых**

Частота присутствия основных групп продуктов в рационе была значимо связана с уровнем МК. В таблице 3 представлены результаты анализа по разнице уровня МК в зависимости от потребления пищевых продуктов. Среди лиц с ССЗ исключение из рациона творога, как и его редкое потребление, ассоциированы с более высоким показателем МК, тогда как ограничение потребления птицы — с более низким показателем МК. Среди лиц с АЗФР более низкие значения МК наблюдаются при исключении из рациона птицы и мясоколбасных изделий, а более высокие показатели МК — при ограничении потре-

**Таблица 3**

Разница средних значений МК в зависимости от основных групп продуктов

| Пищевой продукт | Лица с ССЗ, n=3089 | | | | Лица с АЗФР, n=14756 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-2 раза/нед. | | Не потребляют | | 1-2 раза/нед. | | Не потребляют | |
| | Δ | p | Δ | p | Δ | p | Δ | p |
| | min-max | | min-max | | min-max | | min-max | |
| Птица | -0,026 | 0,026 | -0,026 | 0,104 | -0,006 | 0,247 | -0,021 | 0,003 |
| | -0,049 — -0,003 | | -0,057-0,005 | | -0,016-0,004 | | -0,035 — -0,007 | |
| Колбаса | 0 | 0,987 | -0,008 | 0,540 | -0,005 | 0,411 | -0,013 | 0,019 |
| | -0,029-0,029 | | -0,035-0,018 | | -0,016-0,007 | | -0,025 — -0,002 | |
| Крупы | 0,018 | 0,115 | 0,023 | 0,105 | 0,011 | 0,028 | 0,016 | 0,010 |
| | -0,004-0,04 | | -0,005-0,05 | | 0,001-0,02 | | 0,004-0,029 | |
| Молоко | 0,016 | 0,174 | 0 | 0,998 | 0,021 | 0,0001 | 0,016 | 0,007 |
| | -0,007-0,039 | | -0,028-0,028 | | 0,011-0,031 | | 0,005-0,028 | |
| Сливки | 0,004 | 0,801 | 0,016 | 0,271 | 0,009 | 0,111 | 0,015 | 0,017 |
| | -0,024-0,031 | | -0,012-0,044 | | -0,002-0,021 | | 0,003-0,027 | |
| Творог | 0,043 | 0,002 | 0,062 | 0,0001 | 0,003 | 0,627 | 0,016 | 0,011 |
| | 0,016-0,069 | | 0,034-0,089 | | -0,009-0,015 | | 0,004-0,028 | |
| Сыр | 0,005 | 0,648 | 0,013 | 0,307 | 0,018 | 0,0001 | 0,019 | 0,002 |
| | -0,018-0,028 | | -0,012-0,039 | | 0,008-0,027 | | 0,007-0,03 | |

Примечание: референс — ежедневное потребление, коррекция на пол, возраст, семейное положение, образование, достаток, тип поселения, регион, курение, потребление алкоголя, АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, ИзбП — избыточное потребление, МК — мочевая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Δ — разница показателя по отношению к референсной группе.

бления круп и всех форм молочных продуктов. Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц с ССЗ и АЗФР не отмечено ассоциации потребления соли с уровнем МК, в т.ч. с частотой потребления солений, тогда как среди здоровых лиц более ограниченное потребление мясоколбасной продукции и солений ассоциировано с меньшими показателями МК, Δ=-0,029 [-0,054 — -0,004] (p=0,024) и -0,039 [0,074 — -0,004] (p=0,027), соответственно.

**Ассоциации потребления алкоголя и ГУ**

Потребление алкогольных напитков имеет выраженные половые особенности в российской популяции, аналогичная ситуация отмечается и среди лиц с ГУ. Общая характеристика потребления алкогольных напитков в зависимости от ГУ представлена в таблице 4. Мужчины с ГУ чаще и в большем количестве потребляют все виды алкоголя, чем женщины такой же группы. Так, у мужчин с ГУ выше разовое и недельное потребление пива, сухих вин и крепких напитков, как и частота потребления крепких напитков. У женщин с ГУ, в сравнении с женщинами без ГУ, выше только доля лиц, потребляющих пиво, и недельная частота потребления крепких напитков, но без значимых различий по количеству потребления; других отличий не выявлено.

Уровень МК среди обследуемых ассоциирован с уровнем потребления алкоголя. Средние уровни МК в обследуемом контингенте в зависимости от категории потребления алкоголя представлены в таблице 5. Среди мужчин по мере увеличения категории потребления алкоголя наблюдаются растущие значения МК, тренд статистически значим. Среди женщин показатели МК также увеличиваются с уровнем потребления алкоголя, однако рост значения МК начинается с категории "умеренно потребляющих", тренд статистически незначим.

Следует отметить, что ассоциации значений МК с категорией потребления алкоголя укладываются в общую характеристику потребления алкогольной продукции в обследуемом контингенте (таблица 4), а также согласуются с частотой самих категорий потребления алкоголя, представленной в таблице 6. У мужчин с ГУ в сравнении с мужчинами без ГУ значимо ниже доля лиц, не употребляющих алкоголь, и выше доля лиц, умеренно потребляющих и высокого потребления. У женщин различий по распределению категорий потребления алкоголя между лицами с ГУ и без ГУ не выявлено.

Вероятность ГУ увеличивается с ростом категории потребления алкоголя (таблица 7). В целом, у мужчин, потребляющих алкоголь, риск развития ГУ составляет 1,32 [1,13-1,54] (p=0,001). Наблюдается линейное увеличение риска развития ГУ с ростом количества потребления алкоголя: с увеличением на 24% в категории малопотребляющих до 64% в категории лиц с высоким потреблением алкоголя. Среди женщин значимое увеличение риска ГУ (на 34%) отмечено только в группе лиц, потребляющих алкоголь умеренно.

## Обсуждение

В рамках настоящего исследования проведен анализ ассоциаций ГУ с характером питания и потреблением алкоголя на данных представитель-

**Таблица 4**

Характеристика потребления алкогольных напитков с учетом ГУ

| Показатель | Нет ГУ, n=4853 | Есть ГУ, n=1745 | p |
|---|---|---|---|
| | M (95% ДИ) | M (95% ДИ) | |
| Мужчины | | | |
| Пиво | | | |
| % потребляющих <1 раза/нед. | 49,65 | 52,05 | 0,205 |
| Частота потребления, раз/нед. | 1,03 (0,98-1,08) | 1,05 (0,97-1,14) | 0,363 |
| Количество за 1 прием, мл | 982,41 (900,50-1064,33) | 1059,89 (930,13-1189,64) | 0,001 |
| Количество за нед., мл | 975,29 (906,43-1044,15) | 1144,99 (981,06-1308,92) | 0,007 |
| Сухие вина, шампанское | | | |
| % потребляющих <1 раза/нед. | 89,69 | 90,62 | 0,507 |
| Частота потребления, раз/нед. | 0,36 (0,33-0,40) | 0,40 (0,34-0,46) | <0,001 |
| Количество за 1 прием, мл | 288,27 (276,83-299,72) | 314,77 (295,54-333,99) | 0,005 |
| Количество за нед., мл | 108,59 (95,69-121,49) | 126,59 (108,90-144,28) | <0,001 |
| Водка, коньяк, другие крепкие напитки | | | |
| % потребляющих | 65,26 | 69,34 | 0,002 |
| Частота потребления, раз/нед. | 0,60 (0,57-0,63) | 0,65 (0,60-0,70) | <0,001 |
| Количество за 1 прием, мл | 230,65 (223,76-237,55) | 249,36 (238,49-260,23) | 0,001 |
| Количество за нед., мл | 132,68 (124,80-140,56) | 150,00 (138,60-161,40) | <0,001 |
| Женщины | | | |
| Пиво | | | |
| % потребляющих <1 раза/нед. | 78,84 | 83,18 | 0,035 |
| Частота потребления, раз/нед. | 0,48 (0,46-0,51) | 0,49 (0,43-0,56) | 0,314 |
| Количество за 1 прием, мл | 614,40 (572,04-656,77) | 604,52 (559,09-649,94) | 0,908 |
| Количество за нед., мл | 342,69 (298,37-387,00) | 360,29 (281,87-438,71) | 0,433 |
| Сухие вина, шампанское | | | |
| % потребляющих <1 раза/нед. | 91,95 | 93,05 | 0,294 |
| Частота потребления, раз/нед. | 0,27 (0,26-0,28) | 0,26 (0,22-0,29) | 0,496 |
| Количество за 1 прием, мл | 234,56 (230,16-238,95) | 234,58 (224,84-244,32) | 0,711 |
| Количество за нед., мл | 66,67 (62,45-70,90) | 65,70 (57,01-74,39) | 0,705 |
| Водка, коньяк, другие крепкие напитки | | | |
| % потребляющих | 38,10 | 40,24 | 0,111 |
| Частота потребления, раз/нед. | 0,30 (0,28-0,31) | 0,31 (0,26-0,36) | 0,035 |
| Количество за 1 прием, мл | 141,86 (137,90-145,82) | 138,49 (130,19-146,79) | 0,951 |
| Количество за нед., мл | 43,32 (40,35-46,30) | 44,84 (37,11-52,57) | 0,360 |

Примечание: ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, М — среднее.

**Таблица 5**

Средние значения МК в обследуемом контингенте в зависимости от категории потребления алкоголя

| | Всего, n | НУ | | МПА | | УПА | | ВПА | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | M (95% ДИ) | n | M (95% ДИ) | n | M (95% ДИ) | n | M (95% ДИ) | |
| Мужчины | | | | | | | | | | |
| МК | 6593 | 1096 | 345,9 (340,6-351,2) | 4108 | 353,1 (350,3-355,9) | 955 | 363,3 (357,6-369,1) | 434 | 368,0 (359,2-376,7) | <0,001 |
| Женщины | | | | | | | | | | |
| МК | 11336 | 2815 | 276,4 (273,3-279,5) | 7662 | 276,8 (275,1-278,6) | 637 | 281,7 (274,9-288,4) | 222 | 288,6 (277,6-299,6) | 0,104 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ВПА — высокое потребление алкоголя, МК — мочевая кислота, МПА — малое потребление алкоголя, НУ — не потребляющие алкоголь, УПА — умеренное потребление алкоголя, М — среднее.

ной выборки 13 регионов Российской Федерации. Это первый анализ, выполненный по результатам крупного российского эпидемиологического исследования и отражающий в целом популяционную ситуацию. Полученные результаты подтвердили сохранение связи ГУ с уровнем потребления алкоголя в мужской популяции на современном этапе. Одновременно с этим результаты проведенного анализа

**Таблица 6**

Распределение категорий потребления алкоголя в зависимости от ГУ

| Категория | Мужчины | | | | | Женщины | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нет ГУ | | Есть ГУ | | p | Нет ГУ | | Есть ГУ | | p |
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | |
| НУ | 853 | 17,6 | 243 | 13,9 | 0,004 | 2426 | 24,7 | 387 | 25,6 | 0,438 |
| МПА | 3042 | 62,7 | 1067 | 61,1 | 0,256 | 6664 | 67,8 | 1000 | 66,2 | 0,207 |
| УПА | 657 | 13,5 | 300 | 17,2 | 0,002 | 546 | 5,6 | 92 | 6,1 | 0,403 |
| ВПА | 301 | 6,2 | 135 | 7,7 | 0,027 | 191 | 1,9 | 32 | 2,1 | 0,650 |

Примечание: ВПА — высокое потребление алкоголя, ГУ — гиперурикемия, МПА — малое потребление алкоголя, НУ — не потребляющие алкоголь, УПА — умеренное потребление алкоголя.

**Таблица 7**

Риск развития ГУ и категория потребления алкоголя

| Категория | Мужчины | | | Женщины | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% ДИ | p | OR | 95% ДИ | p |
| МПА | 1,24 | 1,05-1,45 | 0,009 | 1,04 | 0,91-1,18 | 0,596 |
| УПА | 1,61 | 1,32-1,97 | <0,001 | 1,34 | 1,04-1,72 | 0,025 |
| ВПА | 1,64 | 1,27-2,12 | 0,001 | 1,26 | 0,85-1,88 | 0,251 |

Примечание: референсная группа — лица, не потребляющие алкоголь, ВПА — высокое потребление алкоголя, ДИ — доверительный интервал, МПА — малое потребление алкоголя, УПА — умеренно потребляющие алкоголь, OR — odds ratio (отношение шансов).

продемонстрировали значимые различия в рационах лиц с ГУ и без ГУ, а также половые различия в характере питания лиц с ГУ.

Ассоциация уровня МК, риска ГУ с потреблением алкоголя в мужской популяции России вполне ожидаема, поскольку именно алкоголь является одним из основных пищевых ФР развития ГУ [3, 8]. Кроме того, данная ассоциация уже была показана в более ранних работах, но без уточнения категории и анализа потребления алкоголя [6]. Потребление алкоголя в популяции России ассоциировано с увеличением вероятности ГУ, а также АГ ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [19, 20]. Особенности рациона при потреблении алкоголя таковы, что создают условия для развития всех АЗФР ССЗ, а не только для ГУ [19, 20]. В целом, стоит акцентировать, что изучение связи потребления алкоголя с характером питания и риском развития АЗФР остается актуальной задачей на современном этапе и обоснованно требует внимания не только в профилактических программах при информировании населения, но и в лечебных мероприятиях при консультировании пациентов.

В ходе анализа выявлены значимые различия в характере питания лиц с ГУ по сравнению с участниками без ГУ. Так, лица с ГУ без половых различий снижали потребление высокожирового продукта — сыра, продуктов с добавленным сахаром (сладостей) и чаще потребляли рыбу. У женщин с ГУ в питании отмечены более широкие различия, чем у мужчин схожей группы. Так, среди источников животного белка, наблюдается более низкое потребление красного мяса и, одновременно, — увеличение потребления птицы и рыбы. Такая модификация рациона свидетельствует о последовательности изменения в характере питания с формированием выбора источников животного белка, содержащих меньшее количество пуринов, что и рекомендуется при ГУ. Вероятно, тоже с целью ограничения пуринов в рационе, женщины с ГУ снижают потребление бобовых, что оправдано только в период обострения заболевания, а не при ГУ в целом [21]. Также в рационе женщин с ГУ отмечается более низкая доля животных жиров, чем у мужчин аналогичной группы. Так, выявлено более низкое использование животного жира в пище, в т.ч. и в процессе ее приготовления, а также более частый выбор низкожировой молочной продукции. Кроме того, редукция рациона в части добавленного сахара и его пищевых источников у женщин с ГУ более выражена и включает ограничение потребления как сырьевого сахара, так и продуктов переработанных, в отличие от мужчин аналогичной группы, среди которых снижение ИзбП сахара менее выражено.

В целом, у женщин с ГУ отмечаются наиболее последовательные и комплексные изменения рациона, чем у мужчин с ГУ. Модификация пищевых источников у женщин отражается на всех компонентах рациона (белковом, жировом и углеводном) и позволяет делать выводы о более высокой устойчивости рациона у женщин с ГУ и о более длительной к нему приверженности. Однако, несмотря на корректные в отношении ГУ изменения рациона, остаются значимые недочеты. Так, в результатах исследования не отмечено контроля за потреблением соли у мужчин и женщин с ГУ, как и увеличение в рационе растительных источников с высоким содержанием пищевых волокон, таких как овощи,

фрукты и крупы, оказывающих значимый протективный эффект для лиц с ГУ [21]. Результаты настоящего анализа подтвердили, что лица, ограничивающие потребление круп, имеют более высокие значения МК. Исключение из питания продуктов глубокой переработки с высоким содержанием пуринов и соли, таких как колбасные изделия и мясные деликатесы, ассоциировано с более низкими показателями МК. Однако в характере питания лиц с ГУ не было выявлено снижения потребления данной пищевой продукции ни у мужчин, ни у женщин, что также подчеркивает важность детализации рекомендаций по коррекции рациона для лиц с ГУ. Хотя отдельные клинические исследования показывают более низкую частоту потребления животных продуктов, в т.ч. и переработанной продукции, у лиц с подагрой и бессимптомной ГУ, однако в рационе этих пациентов мясоколбасные изделия все равно остаются [22].

**Ограничения исследования.** Участники исследования ЭССЕ-РФ были в определенном возрастном диапазоне и результаты, полученные в ходе настоящего анализа, отражают соотношения характера питания и ГУ для лиц 25-64 лет. Частота ГУ в популяции увеличивается с возрастом и в более старших группах населения ее показатель выше. Характер питания тоже имеет возраст-ассоциированные изменения. Эти моменты могут существенно повлиять на результаты аналогичного анализа при включении лиц более старшего возраста.

Использование частотного метода оценки характера питания не позволило получить данные о нутриентном профиле рациона и об его энергетической ценности, что делает невозможным анализ ряда факторов питания и выполнение сравнения данных результатов с аналогичными зарубежными исследованиями, ранее обсуждаемыми в статье.

Результаты представленного анализа отражают данные, полученные на представительной выборке населения, а не результаты обследования пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому изменения в рационе, отмеченные среди лиц с ГУ, не могут в полной мере отражать характер питания пациентов с ГУ или подагрой, который можно получить только при оценке фактического питания данных лиц. Однако результаты настоящего анализа показывают те моменты, которые заметны на уровне популяции, что отлично подчеркивает те вопросы, которые профилактическому направлению медицины целесообразно взять для внедрения в практическую работу.

## Заключение

Проведенный анализ, выполненный на представительной выборке взрослого населения, представил актуальные данные о характере питания и потреблении алкоголя у лиц с ГУ. Рацион лиц с ГУ отличается более низким содержанием сладостей, высокожировых молочных продуктов и более высоким присутствием рыбы.

У женщин с ГУ отличия от лиц без ГУ в характере питания более комплексные, охватывают формирование корректных пищевых источников для белковой, жировой и углеводной частей рациона.

Не выявлено изменений в части более высокого потребления овощей/фруктов и круп, а также в контроле за потреблением соли и пищевых продуктов с ее высоким содержанием.

Обращает на себя внимание факт потребления алкоголя лицами с ГУ, а также сохраняющее свою актуальность на современном этапе наличие линейной ассоциации количества потребляемого алкоголя с риском ГУ у мужчин.

Полученные результаты актуальны для своевременной коррекции превентивных популяционных программ, а также для детализации персональных рекомендаций пациентам с ГУ в рамках лечебных мероприятий.

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

## Литература/References

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359(17):1811-21. doi:10.1056/NEJMra0800885.
2. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis. 1999;33(2):225-34. doi:10.1016/s0272-6386(99)70295-7.
3. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4):3564. (In Russ.) Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564.
4. Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(9S):3783. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Гиперурикемия и артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9S):3783. doi:10.15829/1728-8800-2023-3783.
5. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.

6. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
7. Wang J, Chen S, Zhao J, et al. Association between nutrient patterns and hyperuricemia: mediation analysis involving obesity indicators in the NHANES. BMC Public Health. 2022;22(1):1981. doi:10.1186/s12889-022-14357-5.
8. De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. J Hypertens. 2019;37(5):878-83. doi:10.1097/HJH.0000000000001980.
9. Zhang Y, Qiu H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. Nutrients. 2018;10(3):296. doi:10.3390/nu1003029.
10. Zeng C, Wang YL, Wei J, et al. Association between low serum magnesium concentration and hyperuricemia. Magnes Res. 2015;28(2):56-63. doi:10.1684/mrh.2015.0384.
11. Zhang Y, Liu Y, Qiu H. Association between dietary zinc intake and hyperuricemia among adults in the United States. Nutrients. 2018;10(5):568. doi:10.3390/nu10050568.
12. Wang H, Qin S, Li F, et al. (2023) A cross-sectional study on the association between dietary inflammatory index and hyperuricemia based on NHANES 2005-2018. Front Nutr. 10:1218166. doi:10.3389/fnut.2023.1218166.
13. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. Br J Nutr. 1999;82(2):125-30. doi:10.1017/S0007114599001270.
14. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. Arthritis Rheum. 2007;57(5):816-21. doi:10.1002/art.22762.
15. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(9):1295-306. doi:10.1002/acr.20519.
16. Huang T, Li K, Asimi S, et al. Effect of vitamin B-12 and n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, ferritin, C-reaction protein, and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(3):403-11. doi:10.6133/apjcn.2015.24.3.19.
17. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Russian Journal of Preventive Medicine. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
18. Karamnova NS, Rytova AI, Shvabskaya OB, et al. Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2982. (In Russ.) Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б. и др. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2982. doi:10.15829/1728-8800-2021-2982.
19. Karamnova NS, Rytova AI, Shvabskaia OB, et al. Association of alcohol consumption and dietary patterns in the adult population: data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2883. (In Russ.) Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б. и др. Ассоциированы ли потребление алкогольных напитков и характер питания во взрослой популяции? Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2883. doi:10.15829/1728-8800-2021-2883.
20. Karamnova NS, Shalnova SA, Rytova AI, et al. Associations of dietary patterns and abdominal obesity in the adult population. Results of the Russian epidemiological ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4363. (In Russ.) Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Рытова А. И. и др. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4363. doi:10.15829/1560-4071-2021-4363.
21. Shvabskaia OB, Izmailova OV, Karamnova NS, Drapkina OM. Hyperuricemia: Features of the Diet. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):889-99. (In Russ.) Швабская О. Б., Измайлова О. В., Карамнова Н. С., Драпкина О. М. Гиперурикемия: особенности рациона питания. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):889-99. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-04.
22. Eliseev MS, Zhelyabina OV, Cheremushkina EV. Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study). Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):445-51. (In Russ.) Елисеев М. С., Желябина О. В., Черемушкина Е. В. Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):445-51. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-7-7.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4226.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4226
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Прогностическое значение социально-экономических показателей среди населения Российской Федерации 25-64 лет: результаты популяционного исследования

Имаева А. Э.[1], Баланова Ю. А.[1], Гоманова Л. И.[1], Куценко В. А.[1], Имаева Н. А.[1], Назаров Б. М.[2], Капустина А. В.[1], Евстифеева С. Е.[1], Муромцева Г. А.[1], Шальнова С. А.[1], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ООО "Здоровая семья". Москва, Россия

**Цель.** Оценка вклада индивидуальных социально-экономических показателей в риск смерти и возникновения сердечно-сосудистых событий среди мужчин и женщин 25-64 лет, проживающих в Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) (2013-2014гг) и ЭССЕ-РФ2 (2017г), всего было включено 22812 участников в возрасте 25-64 лет из 14 регионов. В анализе оценивались следующие социально-демографические показатели: семейное положение, уровень образования, доход, занятость, тип поселения. С 2013 по 2021гг умерло 688 участников, комбинированная конечная точка (ККТ), включающая фатальные и нефатальные (инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения) сердечно-сосудистые события была зарегистрирована у 470 (4,6%) мужчин и 380 (2,4%) женщин. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса с приведением соответствующих отношений мгновенных рисков (hazard ratio — HR).

**Результаты.** По данным многофакторного анализа с риском смерти от всех причин в популяции мужчин достоверно ассоциировались следующие показатели: проживание без брака (HR 1,86, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,48-2,33), отсутствие высшего образования (HR 1,34, 95% ДИ: 1,08-1,67), низкий доход (HR 1,32, 95% ДИ: 1,06-1,63), отсутствие работы (HR 1,97, 95%ДИ: 1,58-2,46); с ККТ — отсутствие высшего образования (HR 1,64, 95% ДИ: 1,34-2,01), отсутствие работы (HR 1,49, 95% ДИ: 1,21-1,84). В популяции женщин достоверный вклад в риск смерти от всех причин и возникновение ККТ вносили отсутствие высшего образования и работы — HR 1,54, 95% ДИ: 1,17-2,04; HR 1,64, 95%ДИ: 1,26-2,14; HR 1,35, 95% ДИ: 1,07-1,71; HR 1,38, 95% ДИ: 1,1-1,73, соответственно.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что наиболее прогностически неблагоприятными в отношении риска смерти и возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий являются отсутствие высшего образования и отсутствие работы, независимо от пола и региона проживания.

**Ключевые слова:** социально-экономические показатели, смертность, сердечно-сосудистые заболевания, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания (рег. номер: 1023022000016-1).

**Поступила** 04/10-2024
**Рецензия получена** 17/10-2024
**Принята к публикации** 07/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Гоманова Л. И., Куценко В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Прогностическое значение социально-экономических показателей среди населения Российской Федерации 25-64 лет: результаты популяционного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4226. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4226. EDN JKYCAC

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

[Имаева А. Э.* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Гоманова Л. И. — м.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6713-7090, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Имаева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и методики профессионального образования, ORCID: 0000-0002-8058-1081, Назаров Б. М. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2145-1284, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Prognostic value of socioeconomic parameters among the Russian population aged 25-64: results of a population-based study

Imaeva A. E.[1], Balanova Yu. A.[1], Gomanova L. I.[1], Kutsenko V. A.[1], Imaeva N. A.[1], Nazarov B. M.[2], Kapustina A. V.[1], Evstifeeva S. E.[1], Muromtseva G. A.[1], Shalnova S. A.[1], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]OOO Healthy Family. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the contribution of individual socioeconomic parameters to the risk of death and cardiovascular events among Russian men and women aged 25-64, according to epidemiological study data.

**Material and methods.** The study was based on data from the prospective study ESSE-RF (2013-2014) and ESSE-RF2 (2017), which included a total of 22812 participants aged 25-64 years from 14 regions. The analysis assessed the following sociodemographic parameters: marital status, education level, income, employment, and type of settlement. From 2013 to 2021, 688 participants died. The composite endpoint (CE), including fatal and non-fatal (myocardial infarction and/or cerebrovascular accident) cardiovascular events, was registered in 470 (4,6%) men and 380 (2,4%) women. Associations with endpoints were assessed using Cox proportional hazards models with corresponding hazard ratios (HR).

**Results.** According to multivariate analysis, the following parameters were significantly associated with the all-cause death risk in the male population: non-marriage (HR 1,86, 95% confidence interval (CI): 1,48-2,33), no higher education (HR 1,34, 95% CI: 1,08-1,67), low income (HR 1,32, 95% CI: 1,06-1,63), non-employment (HR 1,97, 95% CI: 1,58-2,46); with CE — no higher education (HR 1,64, 95% CI: 1,34-2,01), non-employment (HR 1,49, 95% CI: 1,21-1,84). In the population of women, a reliable contribution to all-cause death risk and CE occurrence was made by the lack of higher education and non-employment — HR 1,54, 95% CI: 1,17-2,04; HR 1,64, 95% CI: 1,26-2,14; HR 1,35, 95% CI: 1,07-1,71; HR 1,38, 95% CI: 1,1-1,73, respectively.

**Conclusion.** The study results indicate that the most unfavorable prognostic factors in relation to death risk and fatal and non-fatal cardiovascular events are the lack of higher education and non-employment, regardless of sex and region of residence.

**Keywords:** socioeconomic parameters, mortality, cardiovascular diseases, fatal and non-fatal cardiovascular events.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state assignment (registration number: 1023022000016-1).

Imaeva A. E.* ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Gomanova L. I. ORCID: 0000-0002-6713-7090, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Imaeva N. A. ORCID: 0000-0002-8058-1081, Nazarov B. M. ORCID: 0000-0003-2145-1284, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
imaevaasiia@yandex.ru

**Received:** 04/10-2024
**Revision Received:** 17/10-2024
**Accepted:** 07/11-2024

**For citation:** Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Gomanova L. I., Kutsenko V. A., Imaeva N. A., Nazarov B. M., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Prognostic value of socioeconomic parameters among the Russian population aged 25-64: results of a population-based study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4226. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4226. EDN JKYCAC

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, HR — hazard ratio (отношение рисков).

## Введение

Понятия "социально-экономический статус" и "социально-экономические показатели" широко используются в исследованиях в сфере здравоохранения, что свидетельствует о признании их важности для различных показателей здоровья. Одни исследователи рассматривают социально-экономические характеристики как потенциальные вмешивающиеся факторы (confounders), влияющие на связь традиционных факторов риска (ФР) с риском смерти. Другие предпринимают попытки оценить ассоциации социально-экономического статуса со здоровьем. В литературе предлагается оценивать социально-экономический статус как многомерную систему, отражающую, с одной стороны, положение индивидуума в обществе (индивидуальный уровень), а с другой стороны, само общество, социальный класс. В настоящем исследовании проведена оценка индивидуальных социально-экономических характеристик, таких как образование, семейный статус, занятость, доход, место проживания индивида в отношении возникновения конечных точек [1].

Проведенные ранее эпидемиологические исследования показали, что в общей популяции риск смерти возрастает по мере ухудшения социально-экономического положения индивида в обществе. Полученные данные могут объясняться как с точки зрения влияния социально-экономических показателей на ФР, так и с тем, что данные показатели ассоциируются с образом жизни, в частности с осведомленностью, контролем и приверженностью к лечению. Более того, некоторыми исследователями доказано кумулятивное влияние социально-экономического статуса на состояние здоровья на протяжении всей жизни человека [2]. В частности, условия проживания в детстве, уровень образования влияют на состояние здоровья индивида в пожилом и старческом возрасте [3].

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Понятия "социально-экономический статус" и "социально-экономические показатели" широко используются в исследованиях в сфере здравоохранения, что свидетельствует о признании их важности для различных показателей здоровья.
- Проводимые ранее эпидемиологические исследования показали, что в общей популяции риск смерти возрастает по мере ухудшения социально-экономического положения индивида в обществе.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Индивидуальные социально-экономические характеристики являются прогностически неблагоприятными в отношении риска смерти и возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.
- Организаторам здравоохранения и медицинским специалистам следует уделять больше внимания повышению грамотности населения в отношении своего здоровья.

**Key messages**

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

- The concepts of "socioeconomic status" and "socioeconomic parameters" are widely used in health research, which indicates recognition of their importance for various health indicators.
- Previously conducted epidemiological studies have shown that in the general population, the death risk increases as the individual's socioeconomic status in society worsens.

**What might this study add?**

- Individual socioeconomic characteristics are prognostically unfavorable in relation to the risk of death and fatal and non-fatal cardiovascular events.
- Public health professionals and medical specialists should pay more attention to increasing the population's health literacy.

Как известно, в Российской Федерации (РФ) регистрируется один из самых больших гендерных разрывов в смертности в Европе — женщины живут примерно на 10 лет дольше по сравнению с мужчинами[1]. Проблема социально-экономического неравенства в смертности среди мужчин и женщин в значительной степени изучалась в США и Европе [4, 5], но о том, могут ли индивидуальные социально-экономические показатели влиять на продолжительность жизни мужчин и женщин, а также определять величину гендерного разрыва у населения РФ по данным многоцентровых популяционных исследований, известно значительно меньше. Чаще отечественными авторами проводилась корреляционная оценка социально-экономической ситуации в регионе или отдельных его индикаторов с показателями заболеваемости и смертности населения по данным российской статистики [6-8].

Целью настоящего исследования стала оценка вклада индивидуальных социально-экономических показателей в риск смерти и возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС) среди мужчин и женщин 25-64 лет, проживающих в РФ, по данным эпидемиологического исследования.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) (2013-14гг) и ЭССЕ-РФ2 (2017г), в которые были включены 14 регионов РФ. На базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша для каждого региона были сформированы систематические стратифицированные многоступенчатые случайные выборки по территориальному принципу [9, 10]. Всего было включено 22812 участников в возрасте 25-64 лет. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России). Все участники исследования перед включением подписывали информированное согласие.

Всех участников опрашивали по стандартной анкете, разработанной специалистами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Вопросник содержал 12 модулей, в настоящей работе использовались данные, описывающие индивидуальные социально-экономические показатели, такие как тип поселения (городская и сельская местность), уровень образования (наличие и отсутствие высшего образования), семейное положение (в браке и не в браке), занятость (работающий, неработающий). Уровень дохода оценён косвенно по трём блокам вопросов, характеризующих долю дохода, тратящуюся на еду, мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и об обеспеченности в сопоставлении с другими семьями. Доход измерялся в виде суммы баллов исходя из ответов на три вопроса. Участники, набравшие от 0 до 5 баллов, относились к группе риска по доходу (низкий доход).

Проспективное наблюдение за возникновением фатальных событий проводилось с помощью стандартных методов, в рамках постоянно действующего регистра.

[1] Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 256 с.

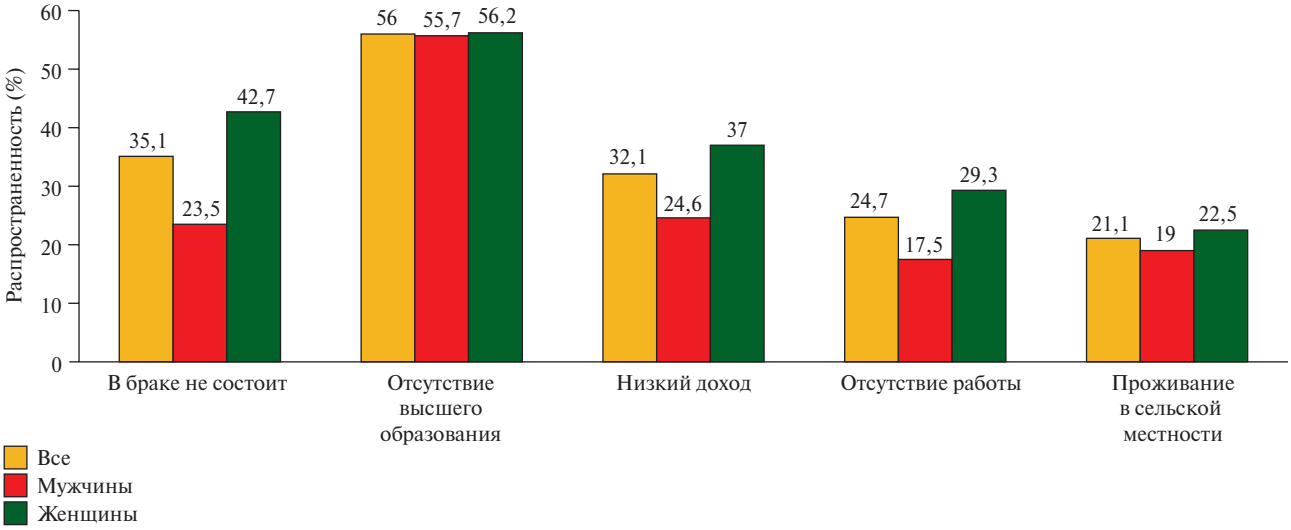



*Рис. 1* Распространённость социально-экономических показателей в популяции мужчин и женщин 25-64 лет. Распространённости семейного положения, дохода и занятости стандартизированы по пятилетиям возраста, полу, образованию и типу поселения, референс — Всероссийская перепись-2010.

Жизненный статус когорты уточнялся 1 раз в 2 года с указанием фатальных, а также нефатальных ССС. С 2013 по 2021гг (медиана наблюдения — 7,5 лет) всего умерли 407 (4,5%) мужчин и 281 (2,1%) женщина. Комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала смерть от ССЗ и/или возникновение нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в течение всего периода наблюдения зарегистрирована у 470 (4,6%) мужчин и 380 (2,4%) женщин.

**Статистический анализ.** Статистический анализ выполнен при помощи языка статистического программирования R (версия 4.2). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Проводилась стандартизация распространённости по полу, возрасту, типу поселения и образованию на основе Всероссийской переписи-2010, как референсной популяции. Различия между независимыми группами для дискретных показателей оценивали при помощи точного теста Фишера. Ассоциации с конечными точками (смерть от всех причин или наступление ККТ) оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса с приведением соответствующих отношений рисков — hazard ratio (HR). В качестве ковариат включались возраст и регион проживания участника. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

## Результаты

В настоящем исследовании каждый четвёртый участник не был женат, и >40% участниц не были замужем (рисунок 1). Доля лиц, не состоящих в браке, была самой большой в группе 25-34 лет. Распространённость данного показателя уменьшалась с возрастом среди мужчин и увеличивалась среди женщин (таблица 1). В однофакторном анализе после поправки на возраст и регион проживания отсутствие партнера в 2 раза повышало риск смерти от всех причин и на 30% — риск возникновения фатального и нефатального ССС, но только у мужчин (таблица 2). По данным многофакторного анализа, включающего все социально-экономические показатели, после поправки на возраст и регион проживания, выявлено, что у мужчин семейное положение увеличивает на 86% только риск смерти от всех причин, тогда как в отношении возникновения фатальных и нефатальных ССС данный показатель теряет свою значимость (таблица 2). У женщин семейное положение не ассоциировалось ни с фатальными, ни с нефатальными ССС.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об отсутствии высшего образования у 56% участников, причём среди женщин данный показатель встречался несколько чаще по сравнению с мужчинами (рисунок 1). При сопоставлении возрастных групп отмечено, что в молодых возрастных группах этот показатель выше среди мужчин, а в старших возрастах — среди женщин (таблица 1). Результаты однофакторного и многофакторного анализа, проведенного в настоящем исследовании на популяции жителей РФ и представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что отсутствие высшего образования повышало риск смерти от всех причин, а также ассоциировалось с возникновением фатальных и нефатальных ССС, причем как у мужчин, так и у женщин (таблица 2).

В настоящем исследовании низкий доход был выявлен у 32% участников (рисунок 1). Отмечалось градиентное изменение данного показателя с возрастом, как среди мужчин, так и среди женщин. Реже всего низкий доход регистрировался в возрастной группе 25-34 лет, чаще всего — в самой старшей группе (таблица 1). Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что низкий доход увеличивал риск смерти от всех причин и ССЗ

**Таблица 1**

Распространённость социально-экономических показателей
в популяции мужчин и женщин 25-64 лет в зависимости от возраста, n (%)

| Возраст | 25-34 лет | | | 35-44 лет | | | 45-54 лет | | | 55-64 лет | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Показатель | Все | Мужчины | Женщины | Все | Мужчины | Женщины | Все | Мужчины | Женщины | Все | Мужчины | Женщины |
| В браке не состоит | 2522 (43,2) | 1142 (41,4) | 1380 (44,8)* | 1642 (29,0) | 481 (20,2) | 1161 (35,3)* | 2332 (31,8) | 482 (17,7) | 1850 (40,0)* | 3001 (36,6) | 398 (14,1) | 2603 (48,4)* |
| Отсутствие высшего образования | 2411 (41,0) | 1291 (46,6) | 1120 (36,1)* | 2873 (50,5) | 1264 (52,9) | 1609 (48,8)* | 4491 (60,6) | 1665 (60,8) | 2826 (60,5) | 5468 (66,2) | 1757 (62,1) | 3711 (68,4)* |
| Низкий доход | 1134 (19,5) | 478 (17,5) | 656 (21,3)* | 1523 (27,1) | 484 (20,6) | 1039 (31,8)* | 2461 (33,7) | 667 (24,8) | 1794 (38,8)* | 3517 (43,1) | 965 (34,6) | 2552 (47,5)* |
| Отсутствие работы | 874 (14,9) | 256 (9,2) | 618 (19,9)* | 661 (11,6) | 214 (9,0) | 447 (13,6)* | 1163 (15,7) | 380 (13,9) | 783 (16,8)* | 4019 (48,8) | 1029 (36,4) | 2990 (55,2)* |
| Проживание в сельской местности | 1121 (19,1) | 506 (18,3) | 615 (19,8) | 1186 (20,8) | 415 (17,4) | 771 (23,4)* | 1711 (23,1) | 558 (20,4) | 1153 (24,7)* | 1722 (20,9) | 555 (19,6) | 1167 (21,5)* |

Примечание: * — p<0,05.

**Таблица 2**

Ассоциации социально-экономических показателей с возникновением фатальных и нефатальных ССС

| Показатель | Смерть от всех причин | | | | ККТ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Модель 1 HR (95% ДИ)* | p | Модель 2 HR (95% ДИ)** | p | Модель 1 HR (95% ДИ)* | p | Модель 2 HR (95% ДИ)** | p |
| Мужчины | | | | | | | | |
| В браке не состоит | 2,08 (1,66-2,59) | <0,001 | 1,86 (1,48-2,33) | 0,001 | 1,30 (1,03-1,63) | 0,026 | 1,15 (0,91-1,46) | 0,243 |
| Отсутствие высшего образования | 1,48 (1,20-1,84) | <0,001 | 1,34 (1,08-1,67) | 0,009 | 1,71 (1,40-2,09) | <0,001 | 1,64 (1,34-2,01) | <0,001 |
| Низкий доход | 1,61 (1,31-1,98) | <0,001 | 1,32 (1,06-1,63) | 0,011 | 1,33 (1,09-1,62) | 0,005 | 1,13 (0,92-1,39) | 0,242 |
| Отсутствие работы | 2,20 (1,77-2,72) | <0,001 | 1,97 (1,58-2,46) | 0,001 | 1,60 (1,31-1,96) | <0,001 | 1,49 (1,21-1,84) | <0,001 |
| Проживание в сельской местности | 2,39 (1,85-3,09) | <0,001 | 0,89 (0,67-1,18) | 0,407 | 2,16 (1,68-2,76) | <0,001 | 0,87 (0,67-1,12) | 0,282 |
| Женщины | | | | | | | | |
| В браке не состоит | 1,04 (0,82-1,32) | 0,72 | 1,03 (0,81-1,31) | 0,795 | 1,12 (0,92-1,38) | 0,26 | 1,13 (0,92-1,39) | 0,257 |
| Отсутствие высшего образования | 1,65 (1,26-2,17) | <0,001 | 1,54 (1,17-2,04) | 0,002 | 1,41 (1,12-1,77) | <0,001 | 1,35 (1,07-1,71) | 0,011 |
| Низкий доход | 1,27 (0,99-1,61) | 0,05 | 1,13 (0,89-1,45) | 0,311 | 1,29 (1,05-1,58) | 0,02 | 1,18 (0,95-1,46) | 0,127 |
| Отсутствие работы | 1,79 (1,38-2,32) | <0,001 | 1,64 (1,26-2,14) | <0,001 | 1,45 (1,16-1,81) | <0,001 | 1,38 (1,1-1,73) | 0,006 |
| Проживание в сельской местности | 2,79 (2,07-3,76) | <0,001 | 0,96 (0,7-1,32) | 0,801 | 2,42 (1,85-3,16) | <0,001 | 1,08 (0,83-1,4) | 0,560 |

Примечание: * — модель 1 — однофакторный анализ после поправки на возраст и регион проживания, ** — модель 2 — многофакторный анализ, включающий все социально-экономические показатели, после поправки на возраст и регион проживания, ДИ — доверительный интервал, ССС — сердечно-сосудистое событие, ККТ — комбинированная конечна точка, HR — hazard ratio (отношение рисков).

у мужчин более чем в полтора раза, а вероятность наступления ККТ в 1,3 раза (таблица 2). При этом, в многофакторном анализе данный показатель ассоциировался только с риском смерти от всех причин. В популяции женщин низкий доход, наряду с другими изучаемыми социально-экономическими показателями, не влиял ни на риск смерти от всех причин, ни на возникновение нефатальных ССС.

Ещё одним важным социально-экономическим компонентом, наряду с доходом, является занятость. В настоящем исследовании в изучаемой популяции мужчины работали чаще по сравнению с женщинами (рисунок 1). Как и ожидалось, доля неработающих лиц была самой большой в группе 55-64 лет (таблица 1). В то же время, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что отсутствие работы было прогностически неблагоприятным показателем в отношении риска смерти от всех причин и возникновения фатальных и нефатальных ССС (таблица 2). Более того, наряду с другими социально-экономическими факторами и по сравнению с некоторыми из них, данный показатель достоверно увеличивал риск смерти и развития нефатальных ССЗ как у мужчин, так и у женщин.

В настоящем исследовании каждый пятый участник проживал в сельской местности (рисунок 1). В каждой возрастной группе доля мужчин и женщин, проживающих в сельской местности, была примерно одинаковой, при этом гендерный перевес в сторону женщин отмечался в возрастных группах 35-64 лет (таблица 1). По результатам однофакторного анализа после поправки на возраст и регион, проживание в сельской местности увеличивало риск смерти от всех причин и возникновения фатальных и нефатальных ССС более чем в 2 раза (таблица 2). Однако, при включении данного показателя в многофакторную модель, наряду с другими социально-экономическими детерминантами здоровья проживание в сельской местности не оказывало влияния на ККТ (таблица 2).

## Обсуждение

**Семейное положение**

Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют, что отсутствие брака приводит к ухудшению состояния здоровья населения [11]. Лица, не состоящие в браке, как предполагается, менее социально активны, проживают в одиночестве, у них отмечаются более высокие уровни гормонов стресса, что может увеличить риск ССЗ, онкологии или метаболического синдрома [12, 13]. В то же время, проживание с партнером гарантирует получение прямой социальной и психологической поддержки, а также соблюдение здорового образа жизни обоими супругами [14]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о прогностически неблагоприятном эффекте данного показателя в отношении риска смерти от всех причин, но только у мужчин. Аналогично, по данным крупного метаанализа было ранее выявлено, что именно у неженатых мужчин (разведённых, овдовевших или никогда не состоявших в браке) в отличие от женщин риск смерти от инсульта и всех причин был выше. Более того, мужчины, чьи браки были расторгнуты, имели более высокий риск смерти от онкологии и ССЗ [15]. Потенциальный механизм, объясняющий полученную гендерную разницу, может иметь под собой психологическую и социальную природу. Так, мужчины, живущие в одиночестве, чаще пренебрегают советами врачей, страдают от депрессии и испытывают стресс, менее социально активны, чем одинокие женщины [16]. В то же время, женатые мужчины больше следят за своим здоровьем, лучше питаются, меньше курят и злоупотребляют алкоголем, более привержены к терапии, особенно это заключение справедливо в отношении мужчин пожилого возраста. Считается, что во многом это связано с контролем, осуществляемым со стороны женщины.

**Образование**

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждаются результатами ранее проведенных популяционных исследований, свидетельствующих о том, что продолжительность жизни лиц с высшим образованием на несколько лет больше, по сравнению с продолжительностью жизни менее образованных индивидов [17, 18]. Причем было показано, что каждый дополнительный год образования способствует снижению риска смерти на 1-9%. Таким образом, авторы сделали вывод о важности образования для повышения продолжительности жизни и необходимости увеличения инвестиций в образование, как важнейшего пути к сокращению глобального неравенства в смертности [19]. Аналогичные результаты были получены Долгалевым И. В. и др. в 2020г. По результатам 27-летнего проспективного исследования выявлено значимое влияние уровня образования на риск смерти от ССЗ и от всех причин [20]. Полученные результаты могут объясняться тем, что с одной стороны, уровень образования индивида влияет на осведомленность о своем здоровье и приверженность к терапии, независимо от пола [21]. Таким образом, специалистам в области общественного здравоохранения и медицинским работникам следует обратить внимание на повышение грамотности населения в вопросах профилактики, лечения и контроля неинфекционных заболеваний на индивидуальном и популяционном уровне. С другой стороны, образование напрямую связано с занятостью, уровнем дохода и условиями проживания, которые также влияют прямо или опосредованно на продолжительность жизни [22]. В этом случае на первый план выходят социальные программы, включающие повышение квалификации специалистов среднего

звена, которые позволят им занять более высокооплачиваемую должность.

**Доход**

Известно, что доход является важным фактором, определяющим здоровье, а следствием низкого дохода или неравенства в доходе считается ухудшение здоровья на индивидуальном и популяционном уровне [23]. В настоящем исследовании низкий доход ассоциировался с риском смерти от всех причин только среди мужчин. В популяции женщин низкий доход не влиял на развитие фатальных и нефатальных ССС. С одной стороны ранее было показано, что у людей с низким уровнем дохода хуже самочувствие и выше уровень инфекционных и неинфекционных заболеваний из-за целого комплекса ФР, таких как курение, нездоровое питание, стресс и тревога, а также безработица и отсутствие гарантий занятости [24]. С другой стороны, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют, что градиенты смертности в зависимости от уровня дохода в целом ниже среди женщин, чем среди мужчин [25]. Однако потенциальный механизм возникновения полученных в настоящем исследовании гендерных различий в ассоциации между доходом и состоянием здоровья до сих пор плохо изучены. Результат может быть обусловлен различиями в социальных ролях мужчин и женщин. Исторически сложился стереотип, что мужчины в РФ в отличие от женщин несут ответственность за финансовое обеспечение семьи и стабильный доход, а также заняты в тех видах деятельности, где существует высокий уровень стресса и требуются интенсивные физические нагрузки, которые, как известно, ассоциированы с повышенным риском смерти. К тому же, некоторые исследователи связывают демографический кризис 90-х годов в РФ в виде резкого подъема смертности с падением уровня доходов, преимущественно у мужчин. Так, забота о здоровье и соблюдение норм здорового образа жизни у мужчин перешли на второй план, уступив место необходимости сохранить уровень благосостояния семьи на прежнем уровне.

**Занятость**

В настоящем исследовании наряду с доходом изучалась и занятость. Результаты ранее проведенных исследований показали, что отсутствие работы может пагубно влиять на здоровье и повышать риск смерти за счёт ряда факторов, таких как экономическая депривация, отсутствие гарантий занятости, влияние опасных условий труда, психосоциальный стресс и дезадаптивные формы поведения в отношении здоровья [26]. При этом статус занятости оказывает влияние на риск смерти как среди мужчин, так и среди женщин [27]. Считается, что если уровень образования относится к приобретению "человеческого капитала" в первой половине жизни, то профессиональный статус и условия труда связаны с уровнем жизни и материальным обеспечением во второй половине жизни. В настоящем исследовании данный показатель оказался прогностически неблагоприятным, как для женщин, так и для мужчин. Повышенный риск смерти среди мужчин может объясняться тем, что безработные мужчины чаще ведут нездоровый образ жизни, у них более высокий уровень депрессии [28]. В то же время повышенный риск у безработных женщин можно объяснить теорией "синдрома статуса, когда отсутствие контроля над своей жизнью и низкая социальная активность оказывают сильное влияние на развитие хронических заболеваний". Например, социальная зависимость может вызвать хронический стресс из-за невозможности контролировать выбор жизненного пути, который, в свою очередь, приводит к развитию сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, работа и профессиональный статус являются важными социальными детерминантами здоровья [29]. Однако, важно отметить, что участники могли не работать по причине слабого здоровья, которое, как известно, ассоциируется с повышенным риском смерти, и, таким образом, косвенно объяснять полученную связь между отсутствием работы и риском смерти. Прогностически неблагоприятное влияние данного фактора, несвязанное с состоянием здоровья, может быть нивелировано мерами по борьбе с безработицей, в т.ч. путем получения дополнительной квалификации и совершенствования знаний для выполнения нового вида профессиональной деятельности с возможностью дальнейшего трудоустройства.

**Место проживания**

Помимо вышеуказанных социально-экономических детерминант, еще одним не менее важным показателем является место проживания индивида, а именно: в городе или сельской местности. Более высокий риск смерти сельских жителей по сравнению с городскими, полученный по данным однофакторного анализа, с одной стороны, может быть связан с индивидуальными характеристиками и образом жизни жителей мегаполисов [30, 31]. Считается, что городские жители социально более активны, при этом они не испытывают стресс в связи с необходимостью ведения индивидуального домашнего хозяйства, к тому же у них больше возможностей для получения качественной медицинской помощи [32]. Более того, по данным ранее проведенных исследований, взрослое население, живущее в сельской местности, чаще употребляет алкоголь и курит, а также реже соблюдает рекомендации по физической активности [33]. С другой стороны, отсутствие достоверных ассоциаций с риском смерти по данным многофакторного анализа, в который были включены другие индивидуальные социально-экономические характеристики, вероятно связано с территориальными различиями. В частности, проживание в сельской местности вблизи крупного сосудистого центра или многопрофильного стациона-

ра будет способствовать оказанию своевременной медицинской помощи, аналогичной той, которая оказывается в условиях города. В результате в многофакторном анализе более значимыми становятся те показатели, на которые не влияет среда обитания.

**Ограничения исследования.** Исследование носит ряд ограничений. В число участников не были включены соматически тяжелые, лежачие больные, обследование которых необходимо проводить на дому, а также исключались лица, ведущие асоциальный образ жизни.

## Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что наиболее прогностически неблагоприятными в отношении риска смерти и возникновения фатальных и нефатальных ССС являются отсутствие высшего образования и отсутствие работы, независимо от пола и региона проживания. Организаторам здравоохранения и медицинским специалистам следует уделять больше внимания повышению грамотности населения в отношении своего здоровья. Кроме того, полученные данные подтверждают необходимость разработки и реализации мер по борьбе с безработицей у лиц без инвалидизирующих заболеваний.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания (рег. номер: 1023022000016-1).

## Литература/References


1. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, et al. Indicators of socioeconomic position (part 1). J Epidemiol Community Health. 2006;60(1):7-12. doi:10.1136/jech.2004.023531.
2. Turrell G, Lynch JW, Leite C, et al. Socioeconomic disadvantage in childhood and across the life course and all-cause mortality and physical function in adulthood: evidence from the Alameda County Study. J Epidemiol Community Health. 2007;61(8):723-30. doi:10.1136/jech.2006.050609.
3. Imaeva AE, Kapustina AV, Balanova YuA, et al. Do childhood conditions of life influence cognition at adult age? Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):147-51. (In Russ.) Имаева А. Э., Капустина А. В., Баланова Ю. А. и др. Влияют ли условия жизни в детстве на когнитивную функцию в зрелом возрасте? Российский кардиологический журнал. 2018;(6):147-51. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-147-151.
4. Muennig P, Kuebler M, Kim J, et al. Gender differences in material, psychological, and social domains of the income gradient in mortality: implications for policy. PLoS One. 2013;8(3):e59191. doi:10.1371/journal.pone.0059191.
5. Corna LM. A life course perspective on socioeconomic inequalities in health: a critical review of conceptual frameworks. Adv Life Course Res. 2013;18(2):150-9. doi:10.1016/j.alcr.2013.01.002.
6. Chashchin VP, Askarov RA, Lakman IA, et al. Integral assessment of the effects of socio-economic and ecological factors on mortality. Human Ecology. 2020;27(4):4-11. (In Russ.) Чащин В. П., Аскаров Р. А., Лакман И. А. и др. Интегральная оценка влияния социально-экономических, экологических факторов на общую смертность населения. Экология человека. 2020;27(4):4-11. doi:10.33396/1728-0869-2020-4-4-11.
7. Pastukhova EYa. The relationship of public health and socio-economic factors: evidence from the siberian regions of Russia. Regional Economics: Theory and Practice. 2016;10(433):180-9. (In Russ.) Пастухова Е. Я. Взаимосвязь здоровья населения и социально-экономических факторов (на примере сибирских регионов). Региональная экономика: теория и практика. 2016;10(433):180-9.
8. Samorodskaia IV, Barbarash OL, Kondrikova NV, et al. Relationship between socioeconomic factors and mortality rates in the population. Russian Journal of Preventive Medicine. 2017;20(1):10-4. (In Russ.) Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кондрикова Н. В. и др. Взаимосвязь социально-экономических факторов и показателей смертности населения. Профилактическая медицина. 2017;20(1):10-4. doi:10.17116/profmed201720110-14.
9. Nauchno-organizatsionnyĭ komitet proekta ÉSSE-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.
10. Shalnova SA, Balanova YuA, Vilkov VG, et al. How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological Rationale. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3475. (In Russ.) Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г. и др. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3475. doi:10.15829/1728-8800-2022-3475.
11. Tatangelo G, McCabe M, Campbell S, et al. Gender, marital status and longevity. Maturitas. 2017;100:64-9. doi:10.1016/j.maturitas.2017.03.002.
12. Chin B, Murphy MLM, Janicki-Deverts D, et al. Marital status as a predictor of diurnal salivary cortisol levels and slopes in a community sample of healthy adults. Psychoneuroendocrinology. 2017;78:68-75. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.016.
13. Sephton SE, Lush E, Dedert EA, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. Brain Behav Immun. 2013;30 Suppl:S163-70. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.019.
14. Umberson D. Gender, marital status and the social control of health behavior. Soc Sci Med. 1992;34(8):907-17. doi:10.1016/0277-9536(92)90259-s.
15. Wang Y, Jiao Y, Nie J, et al. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. Glob Health Res Policy. 2020;5:4. doi:10.1186/s41256-020-00133-8.
16. Staehelin K, Schindler C, Spoerri A, et al. Marital status, living arrangement and mortality: does the association vary by gender? J Epidemiol Community Health. 2012;66(7):e22. doi:10.1136/jech.2010.128397.
17. Luy M, Zannella M, Wegner-Siegmundt C, et al. The impact of increasing education levels on rising life expectancy: a decomposition analysis for Italy, Denmark, and the USA. Genus. 2019;75(1):11. doi:10.1186/s41118-019-0055-0.
18. Khar'kova TL, Nikitina SYu, Andreev EM. Dependence of life expectancy on the education levels in Russia. Voprosy statistiki.

2017;(8):61-9. (In Russ.) Харькова Т. Л., Никитина С. Ю., Андреев Е. М. Зависимость продолжительности жизни от уровня образования в России. Вопросы статистики. 2017;(8):61-9.
19. IHME-CHAIN Collaborators. Effects of education on adult mortality: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2024;9(3):e155-65. doi:10.1016/S2468-2667(23)00306-7.
20. Dolgalev IV, Ivanova AYu, Karpov RS. Influence of educational level on the risk of general and cardiovascular mortality according to the results of a 27-year prospective cohort study. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(6):22-7. (In Russ.) Долгалев И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С. Влияние уровня образования на риск общей и сердечно-сосудистой смертности по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования. Профилактическая медицина. 2020;23(6):22-7. doi:10.17116/profmed20202306122.
21. Pokida AN, Zybunovskaya NV, Gazieva IA. The Role of Higher Education in the Formation of a Healthy Lifestyle: Results of Sociological Research. Higher Education in Russia. 2022;31(1): 72-88. (In Russ.) Покида А. Н., Зыбуновская Н. В., Газиева И. А. Роль высшего образования в формировании здорового образа жизни (по результатам социологического исследования). Высшее образование в России. 2022;31(1):72-88. doi:10.31992/0869-3617-2022-31-1-72-88.
22. Van Hedel K, van Lenthe FJ, Oude Groeniger J, et al. What's the difference? A gender perspective on understanding educational inequalities in all-cause and cause-specific mortality. BMC Public Health. 2018;18(1):1105. doi:10.1186/s12889-018-5940-5.
23. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. Public Health Rep. 2014;129(Suppl 2):19-31. doi:10.1177/00333549141291S206.
24. Bosworth B. Increasing Disparities in Mortality by Socioeconomic Status. Annu Rev Public Health. 2018;39:237-51. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014615.
25. Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The Association Between Income and Life Expectancy in the United States, 2001-2014. JAMA. 2016;315(16):1750-66. doi:10.1001/jama.2016.4226.
26. Muntaner C, Solar O, Vanroelen C, et al. Unemployment, informal work, precarious employment, child labor, slavery, and health inequalities: pathways and mechanisms. Int J Health Serv. 2010;40(2):281-95. doi:10.2190/HS.40.2.h.
27. Vanthomme K, Gadeyne S. Unemployment and cause-specific mortality among the Belgian working-age population: The role of social context and gender. PLoS One. 2019;14(5):e0216145. doi:10.1371/journal.pone.0216145.
28. Vågerö D, Garcy AM. Does unemployment cause long-term mortality? Selection and causation after the 1992-96 deep Swedish recession. Eur J Public Health. 2016;26(5):778-83. doi:10.1093/eurpub/ckw053.
29. Paglione L, Angelici L, Davoli M, et al. Mortality inequalities by occupational status and type of job in men and women: results from the Rome Longitudinal Study. BMJ Open. 2020;10(6):e033776. doi:10.1136/bmjopen-2019-033776.
30. Cossman JS, James WL, Cosby AG, et al. Underlying causes of the emerging nonmetropolitan mortality penalty. Am J Public Health. 2010;100(8):1417-9. doi:10.2105/AJPH.2009.174185.
31. Rees-Punia E, Deubler E, Patel AV, et al. The Role of Individual-Level Factors in Rural Mortality Disparities. AJPM Focus. 2022;1(1):100013. doi:10.1016/j.focus.2022.100013.
32. Johnston KJ, Wen H, Joynt Maddox KE. Lack Of Access To Specialists Associated With Mortality And Preventable Hospitalizations Of Rural Medicare Beneficiaries. Health Aff (Millwood). 2019;38(12):1993-2002. doi:10.1377/hlthaff.2019.00838.
33. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. Nat Genet. 2013;45(11):1345-52. doi:10.1038/ng.2795.

Розулип® Плюс
Розувастатин
Эзетимиб

Торвазин® Плюс
Аторвастатин / Эзетимиб

Липобон®
Эзетимиб




Первая комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле[1]

Первая и единственная комбинация аторвастатина и эзетимиба в одной капсуле[2]

Эзетимиб европейского качества[3]

С инструкциями по медицинскому применению препаратов можно ознакомиться по ссылкам:

**РОЗУЛИП® ПЛЮС**

**ТОРВАЗИН® ПЛЮС**

**ЛИПОБОН®**

1. Данные IQVIA, октябрь 2019. 2. https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%8d%d0%b7%d0%b5%d1%82%d0%b8%d0%bc%d0%b8%d0%b1&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1. Дата доступа: 15.02.2023. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Липобон®. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000387)-(РГ-RU).

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

**ООО «ЭГИС-РУС»** 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13
Телефон: +7 (495) 363-39-66; E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health

2000001319185-21.02.2023

# КОГДА СТАТИНА НЕДОСТАТОЧНО

## Розулип® Плюс
Розувастатин Эзетимиб

**Первая комбинация** розувастатина и эзетимиба в одной капсуле[1]




Дозировка
**5 мг + 10 мг**
не имеет аналогов[2]

**№ 90** Более выгодные для длительной терапии упаковки[3]

## Торвазин® Плюс
Аторвастатин / Эзетимиб

**Первая и единственная комбинация** аторвастатина и эзетимиба в одной капсуле[2]




## ЛИПОБОН®
Эзетимиб

**Эзетимиб** европейского качества[4]




**1.** Данные IQVIA, октябрь 2019. **2.** Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/. Дата доступа: 1.02.2024. **3.** В сравнении с упаковками препарата Розулип® Плюс № 30 при расчёте стоимости терапии за день лечения; по данным IQVIA, февраль 2024. **4.** Общая характеристика лекарственного препарата Липобон®. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000387)-(РГ-RU).

2000001472880-11.06.2024

**ООО «ЭГИС-РУС»,** 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13,
Телефон: +7 (495) 363-39-66, E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических специалистов здравоохранения.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4218.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4218
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Ассоциации инфраструктуры района проживания с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3

Максимов С.А.[1], Котова М.Б.[1], Шальнова С.А.[1], Баланова Ю.А.[1], Имаева А.Э.[1], Куценко В.А.[1], Евстифеева С.Е.[1], Капустина А.В.[1], Муромцева Г.А.[1], Карамнова Н.С.[1], Швабская О.Б.[1], Репкина Т.В.[2], Гоношилова Т.О.[2], Кудрявцев А.В.[3], Белова Н.И.[3], Шагров Л.Л.[3], Самотруева М.А.[4], Ясенявская А.Л.[4], Башкина О.А.[4], Глуховская С.В.[5], Левина И.А.[5], Ширшова Е.А.[5], Доржиева Е.Б.[6], Урбанова Е.З.[6], Боровкова Н.Ю.[7], Курашин В.К.[7], Токарева А.С.[7], Рагино Ю.И.[8], Симонова Г.И.[8], Худякова А.Д.[8], Никулин В.Н.[9], Аслямов О.Р.[9], Хохлова Г.В.[9], Соловьева А.В.[10], Родионов А.А.[10], Крячкова О.В.[10], Шамурова Ю.Ю.[11], Михайлов Е.В.[11], Тарабрина Ю.О.[11], Атаев М.Г.[12], Раджабов М.О.[13], Гасанова З.М.[12], Уметов М.А.[14], Хакуашева И.А.[14], Эльгарова Л.В.[14], Ямашкина Е.И.[15], Балыкова Л.А.[15], Усанова А.А.[15], Никитина А.М.[16], Саввина Н.В.[17], Спиридонова Ю.Е.[17], Наумова Е.А.[18], Юдин В.С.[19], Кескинов А.А.[19], Юдин С.М.[19], Концевая А.В.[1], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]КГБУЗ "Краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Барнаул; [3]ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России. Архангельск; [4]ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; [5]ГБПОУ "Свердловский областной медицинский колледж". Екатеринбург; [6]ГБУЗ "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики Республики Бурятия им. В.Р. Бояновой". Улан-Удэ; [7]ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Нижний Новгород; [8]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН". Новосибирск; [9]ГБУЗ "Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Оренбург; [10]ФГОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; [11]ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России. Челябинск; [12]Научно-исследовательский институт экологической медицины им. С.А. Абусуева, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Махачкала; [13]ФГБУН Дагестанский федеральный исследовательский центр РАН. Махачкала; [14]ФГБОУ ВО "Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова". Нальчик; [15]ФГБОУ ВО "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева", Саранск; [16]ГБУ РС (Я) "Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Якутск; [17]ФГАОУ ВО "Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова". Якутск; [18]БУ "Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики, лечебной физкультуры и спортивной медицины". Чебоксары; [19]ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" ФМБА. Москва, Россия

**Цель.** Анализ ассоциации инфраструктуры района проживания с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска (ФР) в представительной общероссийской выборке взрослого населения.

**Материал и методы.** Использовались данные исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование), проводившегося в 2020-2022гг в 15 регионах России. Общая выбор-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m1979sa@yandex.ru

[Максимов С.А.* — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Котова М.Б. — к.п.н., в.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, 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, Репкина Т.В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-4583-313X, Гоношилова Т.О. — зав. отделом мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7522-9286, Кудрявцев А.В. — Ph.D, доцент, зав. международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Белова Н.И. — м.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-9066-5687, Шагров Л.Л. — м.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-2655-9649, Самотруева М.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-5336-4455, Ясенявская А.Л. — к.м.н., доцент, руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ORCID 0000-0003-2998-2864, Башкина О.А. — д.м.н, профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-4168-4851, Глуховская С.В. — руководитель профилактических проектов отдела по развитию, ORCID: 0000-0002-1534-6587, Левина И.А. — директор, ORCID: 0000-0002-1359-0703, Ширшова Е.А. — к.м.н., зав. центром общественного здоровья для молодежи, ORCID: 0009-0004-9077-5949, Доржиева Е.Б. — главный врач, ORCID: 0009-0002-3744-3481, Урбанова Е.З. — к.м.н., начальник отдела мониторинга факторов риска, ORCID: 0009-0003-

ка включала 28731 мужчин и женщин 35-74 лет. Инфраструктура района проживания оценивалась по русскоязычной версии анкеты NEWS (Neighborhood Environmental Walkability Scale). Из ССЗ и их ФР оценивались: артериальная гипертония, ожирение, гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, курение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, онкологические заболевания. Ассоциации исходов заболеваний с инфраструктурой района проживания оценивались с помощью логистической регрессии с корректировкой на индивидуальные социально-демографические характеристики.

**Результаты.** Из особенностей района проживания плотность населения, расстояние от объектов инфраструктуры до места проживания, доступность объектов инфраструктуры, проходимость и эстетика района, а также безопасность, связанная с автомобильным движением и преступностью, ассоциируются с ССЗ и их ФР. Наибольшее количество ассоциаций отмечается с курением, злоупотреблением алкоголем, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость учета инфраструктуры района проживания при оценке сердечно-сосудистого риска, реализации профилактических стратегий и градостроительных решений.

**Ключевые слова:** инфраструктура района, среда обитания, сердечно-сосудистые заболевания, факторы сердечно-сосудистого риска, ЭССЕ-РФ.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 30/09-2024
**Рецензия получена** 14/10-2024
**Принята к публикации** 26/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Максимов С. А., Котова М. Б., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Ширшова Е. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балыкова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. Ассоциации инфраструктуры района проживания с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4218. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4218. EDN SLHWDK

2784-0894, Боровкова Н. Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Курашин В. К. — ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0002-3730-5831, Токарева А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0003-0640-6848, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Симонова Г. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130, Худякова А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Никулин В. Н. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-6012-9840, Аслямов О. Р. — зам. главного врача по организационной работе, ORCID: 0009-0004-6488-1465, Хохлова Г. В. — зав. отделом мониторинга здоровья и факторов риска, ORCID: 0009-0007-4585-1190, Соловьева А. В. — к.м.н., доцент, проректор по реализации национальных проектов и развитию регионального здравоохранения, зав. кафедрой медицинских информационных технологий и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7675-6889, Родионов А. А. — к.м.н., доцент кафедры медицинских информационных технологий и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7226-772X, Крячкова О. В. — старший преподаватель кафедры медицинских информационных технологий и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0001-7535-221X, Шамурова Ю. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-8108-4039, Михайлов Е. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, ORCID: 0009-0003-3554-8914, Тарабрина Ю. О. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, ORCID: 0009-0007-4014-4091, Атаев М. Г. — к.м.н., с.н.с. отдела экологической эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-9073-0119, Раджабов М. О. — к.б.н., с.н.с. отдела персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-8339-2577, Гасанова З. М. — ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека, ORCID 0009-0005-4483-3287, Уметов М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6575-3159, Хакуашева И. А. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2621-0068, Эльгарова Л. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7149-7830, Ямашкина Е. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры диетологии, эндокринологии, гигиены с курсом неонатологии, ORCID: 0009-0004-5092-7872, Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедры педиатрии, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Усанова А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-2948-4865, Никитина А. М. — главный врач, ORCID: 0000-0001-9149-1359, Саввина Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой организации здравоохранения и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-2441-6193, Спиридонова Ю. Е. — зав. отделом разработки, реализации проектов, ORCID: 0009-0004-1205-4767, Наумова Е. А. — зам. главного врача по медицинской профилактике, ORCID: 0000-0003-3574-2111, Юдин В. С. — к.б.н., начальник отдела медицинской геномики, ORCID: 0000-0002-9199-6258, Кескинова А. А. — к.м.н., к.э.н., начальник управления организации проведения научных исследований, ORCID: 0000-0001-7378-983X, Юдин С. М. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-7942-8004, 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].

# Associations of neighborhood infrastructure with cardiovascular diseases and their risk factors: results of the ESSE-RF-3 epidemiological study

Maksimov S. A.[1], Kotova M. B.[1], Shalnova S. A.[1], Balanova Yu. A.[1], Imaeva A. E.[1], Kutsenko V. A.[1], Evstifeeva S. E.[1], Kapustina A. V.[1], Muromtseva G. A.[1], Karamnova N. S.[1], Shvabskaya O. B.[1], Repkina T. V.[2], Gonoshilova T. O.[2], Kudryavtsev A. V.[3], Belova N. I.[3], Shagrov L. L.[3], Samotrueva M. A.[4], Yasenyavskaya A. L.[4], Bashkina O. A.[4], Glukhovskaya S. V.[5], Levina I. A.[5], Shirshova E. A.[5], Dorzhieva E. B.[6], Urbanova E. Z.[6], Borovkova N. Yu.[7], Kurashin V. K.[7], Tokareva A. S.[7], Ragino Yu. I.[8], Simonova G. I.[8], Khudyakova A. D.[8], Nikulin V. N.[9], Aslyamov O. R.[9], Khokhlova G. V.[9], Solovyova A. V.[10], Rodionov A. A.[10], Kryachkova O. V.[10], Shamurova Yu. Yu.[11], Mikhailov E. V.[11], Tarabrina Yu. O.[11], Ataev M. G.[12], Radzhabov M. O.[13], Gasanova Z. M.[12], Umetov M. A.[14], Khakuasheva I. A.[14], Elgarova L. V.[14], Yamashkina E. I.[15], Balykova L. A.[15], Usanova A. A.[15], Nikitina A. M.[16], Savvina N. V.[17], Spiridonova Yu. E.[17], Naumova E. A.[18], Yudin V. S.[19], Keskinov A. A.[19], Yudin S. M.[19], Kontsevaya A. V.[1], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Regional Center for Public Health and Medical Prevention. Barnaul; [3]Northern State Medical University. Arkhangelsk; [4]Astrakhan State Medical University. Astrakhan; [5]Sverdlovsk Regional Medical College. Yekaterinburg; [6]Boyanova Center for Public Health and Medical Prevention. Ulan-Ude; [7]Volga Region Research Medical University. Nizhny Novgorod; [8]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk; [9]Orenburg Regional Center for Public Health and Medical Prevention. Orenburg; [10]Tver State Medical University. Tver; [11]South Ural State Medical University. Chelyabinsk; [12]Abusuev Research Institute of Environmental Medicine, Dagestan State Medical University. Makhachkala; [13]Daghestan Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. Makhachkala; [14]Berbekov Kabardino-Balkarian State University. Nalchik; [15]Ogarev Mordovian State University, Saransk; [16]Republican Center for Public Health and Medical Prevention. Yakutsk; [17]Ammosov North-Eastern Federal University. Yakutsk; [18]Republican Center of Medical Prevention, Physical Therapy and Sports Medicine. Cheboksary; [19]Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. Moscow, Russia

**Aim.** To analyze the association of neighborhood infrastructure with cardiovascular diseases (CVDs) and their risk factors (RFs) in a representative all-Russian adult population sample.

**Material and methods.** Data from the ESSE-RF3 study conducted in 2020-2022 in 15 Russia regions were used. The total sample included 28731 men and women aged 35-74 years. The neighborhood infrastructure was assessed using the Russian version of the (Neighborhood Environmental Walkability Scale (NEWS). The following CVDs and their risk factors were assessed: hypertension, obesity, hypercholesterolemia, alcohol abuse, smoking, diabetes, coronary artery disease, myocardial infarction, stroke, and cancer. Associations of disease outcomes with neighborhood infrastructure were assessed using logistic regression with adjustment for individual sociodemographic characteristics.

**Results.** Population density, distance from infrastructure facilities to home, accessibility of infrastructure facilities, walkability and aesthetics of the area, as well as safety related to traffic and crime, are associated with CVDs and their risk factors. The greatest number of associations are noted with smoking, alcohol abuse, obesity, diabetes and hypertension.

**Conclusion.** The study results confirm the need to take into account the neighborhood infrastructure when assessing cardiovascular risk, implementing preventive strategies and urban planning decisions.

**Keywords:** neighborhood infrastructure, living environment, cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, ESSE-RF.

**Relationships and Activities:** none.

Maksimov S. A.* ORCID: 0000-0003-0545-2586, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Repkina T. V. ORCID: 0000-0003-4583-313X, Gonoshilova T. O. ORCID: 0000-0002-7522-9286, Kudryavtsev A. V. ORCID: 0000-0001-8902-8947, Belova N. I. ORCID: 0000-0001-9066-5687, Shagrov L. L. ORCID: 0000-0003-2655-9649, Samotrueva M. A. ORCID: 0000-0001-5336-4455, Yasenyavskaya A. L. ORCID: 0000-0003-2998-2864, Bashkina O. A. ORCID: 0000-0003-4168-4851, Glukhovskaya S. V. ORCID: 0000-0002-1534-6587, Levina I. A. ORCID: 0000-0002-1359-0703, Shirshova E. A. ORCID: 0009-0004-9077-5949, Dorzhieva E. B. ORCID: 0009-0002-3744-3481, Urbanova E. Z. ORCID: 0009-0003-2784-0894, Borovkova N. Yu. ORCID: 0000-0001-7581-4138, Kurashin V. K. ORCID: 0000-0002-3730-5831, Tokareva A. S. ORCID: 0000-0003-0640-6848, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130, Khudyakova A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Nikulin V. N. ORCID: 0000-0001-6012-9840, Aslyamov O. R. ORCID: 0009-0004-6488-1465, Khokhlova G. V. ORCID: 0009-0007-4585-1190, Solovyova A. V. ORCID: 0000-0002-7675-6889, Rodionov A. A. ORCID: 0000-0002-7226-772X, Kryachkova O. V. ORCID: 0000-0001-7535-221X, Shamurova Yu. Yu. ORCID: 0000-0001-8108-4039, Mikhailov E. V. ORCID: 0009-0003-3554-8914, Tarabrina Yu. O. ORCID: 0009-0007-4014-4091, Ataev M. G. ORCID: 0000-0001-9073-0119, Radzhabov M. O. ORCID: 0000-0002-8339-2577, Gasanova Z. M. ORCID: 0009-0005-4483-3287, Umetov M. A. ORCID: 0000-0001-6575-3159, Khakuasheva I. A. ORCID: 0000-0003-2621-0068, Elgarova L. V. ORCID: 0000-0002-7149-7830, Yamashkina E. I. ORCID: 0009-0004-5092-7872, Balykova L. A. ORCID: 0000-0002-2290-0013, Usanova A. A. ORCID: 0000-0003-2948-4865, Nikitina A. M. ORCID: 0000-0001-9149-1359, Savvina N. V. ORCID: 0000-0003-2441-6193, Spiridonova Yu. E. ORCID: 0009-0004-1205-4767, Naumova E. A. ORCID: 0000-0003-3574-2111, Yudin V. S. ORCID: 0000-0002-9199-6258, Keskinov A. A. ORCID: 0000-0001-7378-983X, Yudin S. M. ORCID: 0000-0002-7942-8004, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: m1979sa@yandex.ru

**Received:** 30/09-2024
**Revision Received:** 14/10-2024
**Accepted:** 26/10-2024

**For citation:** Maksimov S. A., Kotova M. B., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Shirshova E. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Yu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovyova A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu.,

Mikhailov E.V., Tarabrina Yu. O., Ataev M.G., Radzhabov M.O., Gasanova Z.M., Umetov M.A., Khakuasheva I.A., Elgarova L.V., Yamashkina E.I., Balykova L.A., Usanova A.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Yudin V.S., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Associations of neighborhood infrastructure with cardiovascular diseases and their risk factors: results of the ESSE-RF-3 epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(12):4218. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4218. EDN SLHWDK

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — фактор(-ы) риска, NEWS — Neighborhood Environmental Walkability Scale, OR — odds ratio (отношение шансов).

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- По зарубежным данным, инфраструктура района проживания влияет на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их факторы риска (ФР).
- В России аналогичные общепопуляционные исследования не проводились.

**Что добавляют результаты исследования?**

- На данных российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ показана ассоциация ССЗ и их ФР с инфраструктурой района проживания.
- Удаленность и доступность объектов инфраструктуры, проходимость и эстетика района, безопасность, связанная с автомобильным движением и преступностью, ассоциируются с ССЗ и их ФР.
- Наибольшее количество ассоциаций отмечается с курением, злоупотреблением алкоголем, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией.

**Key messages**

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

- According to foreign data, neighborhood infrastructure affects cardiovascular diseases (CVDs) and their risk factors (RFs).
- Similar population-wide studies have not been conducted in Russia.

**What might this study add?**

- The data from the Russian multicenter study ESSE-RF shows an association of CVDs and their risk factors with neighborhood infrastructure.
- The remoteness and accessibility of infrastructure facilities, the walkability and aesthetics of the area, safety related to traffic and crime are associated with CVDs and their risk factors.
- The greatest number of associations are noted with smoking, alcohol abuse, obesity, diabetes and hypertension.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой яркий пример многофакторной патологии [1, 2]. Наряду с общепризнанными и многократно доказанными факторами риска (ФР) ССЗ, значительный пул потенциальных предикторов активно изучается в плане потенциального влияния на сердечно-сосудистый риск и возможностей профилактики их воздействия [3, 4]. В свою очередь, доказанные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, дислипидемия и др. также характеризуются многофакторностью развития, включая малоизученные предикторы.

С середины 1990-х гг получило развитие научное направление анализа вклада особенностей района проживания в индивидуальное состояние здоровья [5], в т.ч. в развитие и прогрессирование ССЗ и их ФР [6]. В одной из первых подобных работ Diez-Roux AV, et al. показали, что социально-экономические характеристики района влияют на вероятность ишемической болезни сердца (ИБС) и гиперхолестеринемию (ГХС) [7]. Методологическим обоснованием данного научного направления является экосоциальная модель здоровья, включающая, наряду с биологическим компонентом, "общественное производство болезней" в качестве важной составляющей [8].

В рамках одного из самых крупных современных эпидемиологических исследований PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology study) выдвинута гипотеза о том, что "причинные" пути развития ССЗ включают влияние на нескольких уровнях — национальный уровень, семья, индивид, а также сообщество, т.е. уровень района проживания [4]. В рамках исследования PURE была подтверждена зависимость сердечно-сосудистого здоровья от инфраструктуры района проживания [9, 10]. В России по материалам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование) проведена оценка влияния инфраструктуры района проживания на физическую активность (ФА) [11]. Ассоциации индивидуального здоровья (в т.ч. ССЗ и их ФР) с инфраструктурой района проживания рассматривались только в Кемеровской области [12, 13], однако общенациональное исследование не проводили.

Цель настоящего исследования — анализ ассоциации инфраструктуры района проживания с ССЗ и их ФР в представительной общероссийской выборке взрослого населения.

## Материал и методы

**Общая характеристика выборки.** Для анализа использовались данные российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ-3. Исследование проводилось в 2020-2022гг и включало 28731 человека обоего пола 35-74 лет из 15 регионов РФ: Алтайский край, Архангельская, Астраханская, Нижегородская, Тверская, Новосибирская, Оренбургская, Екатеринбургская, Челябинская области, республики Бурятия, Дагестан, Кабардино-Балкария, Мордовия, Чувашия, Саха (Якутия). Респонденты отобраны случайных образом по территориальному прикреплению к районным поликлиникам населенных пунктов. Более подробная информация об особенностях формирования выборки представлена ранее [14]. Исследование предварительно одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали письменное информированное добровольное согласие.

**Методы оценки инфраструктуры района проживания.** Инфраструктура района проживания оценивалась по русскоязычной версии анкеты NEWS (Neighborhood Environmental Walkability Scale), которая часто применяется в подобного рода исследованиях [15]. Изначально анкета NEWS была разработана для субъективной оценки параметров района проживания, благоприятствующих физической активности [11]. В дальнейшем зарубежные [10] и российские исследователи [12, 16] стали активно применять данную анкету для оценки влияния инфраструктуры проживания и на иные исходы здоровья. Необходимо отметить, что анкета NEWS для российских условий не валидирована.

По результатам анкетирования рассчитывается итоговый индекс проходимости и формируются 8 шкал, характеризующих разные аспекты инфраструктуры. В данном исследовании объектом интереса являлась не общая "проходимость" района проживания, а отдельные аспекты инфраструктуры, поэтому рассчитывались только шкалы, без расчета итогового индекса проходимости:

— Шкала A отражает плотность населения с помощью взвешенной частоты жилых домов различной этажности. Увеличение шкалы A характеризует увеличение плотности населения.

— Шкала B характеризует разнообразие объектов землепользования, фактически — расстояние от места проживания до объектов инфраструктуры (20 объектов). Увеличение шкалы B отражает снижение усредненного расстояния от объектов инфраструктуры до места проживания респондента.

— Шкалы C (6 вопросов), D (3 вопроса), E (3 вопроса), F (4 вопроса), G (6 вопросов), H (3 вопроса) формируются по утверждениям, степень согласия/несогласия с которыми оценивается по 4-балльной шкале Лейкерта: шкала C характеризует доступность объектов инфраструктуры, шкала D — проходимость улиц, шкала E — качество пешеходной инфраструктуры, шкала F — эстетику района проживания, шкала G — безопасность, связанную с автомобильным движением, шкала H — безопасность, связанную с преступностью. Чем выше показатели шкал C, D, E, F, G, H, тем лучше состояние инфраструктуры, т.е. выше доступность, проходимость, качество и безопасность.

Все шкалы выражены количественно в баллах, средние значения ± стандартное отклонение по всей выборке составляют: шкала A — 26,1±17,5, шкала B — 2,7±0,8, шкала C — 3,0±0,5, шкала D — 2,8±0,7, шкала E — 2,8±0,7, шкала F — 2,6±0,7, шкала G — 2,7±0,4, шкала H — 3,3±0,7. Диапазон шкалы A составляет от 1 до 75, шкалы B — от 1 до 5, шкал C, D, E, F, G, H — от 1 до 4.

**Методы оценки ССЗ и их ФР.** Артериальное давление (АД) измеряли двукратно автоматическим тонометром после 5-мин отдыха в положении сидя на правой руке обследуемого. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. Наличие артериальной гипертонии (АГ) регистрировалось при систолическом АД ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ⩾90 мм рт.ст. и/или приеме антигипертензивных препаратов.

Ожирение определялось по индексу Кетле на основании измерений массы тела и роста, по формуле: индекс Кетле = масса(кг)/рост ($м^2$). Индекс Кетле ⩾30 расценивался как ожирение.

Уровень общего холестерина (ХС) определялся ферментативным методом на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostic" (США). ГХС диагностировали при уровне общего ХС ⩾5,0 ммоль/л.

Потребление алкоголя за последний год оценивалось по анкетным данным частоты, объема и типа потребляемых алкогольных напитков. Усредненный объем потребления переводился в граммы чистого этанола суммарно по всем типам алкогольных напитков [17]. По литературным данным наиболее доказательными предиктивными свойствами в отношении здоровья характеризуются высокие частота и объемы потребления алкоголя, поэтому в качестве исхода рассматривалось злоупотребление алкоголем: в среднем ⩾25 г/сут. чистого этанола для мужчин и ⩾12 г/сут. для женщин.

Сахарный диабет (СД) классифицировался при наличии хотя бы одного из трех критериев: СД 1 или 2 типа в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы ⩾7,0 ммоль/л), прием лекарственных препаратов для снижения концентрации глюкозы в крови.

Курение и наличие ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, онкологического заболевания оценивалось по результатам анкетирования. Курящими признавались лица, выкуривающие не <1 сигареты в день. Наличие заболеваний оценивалось со слов респондента.

**Методы оценки индивидуальных ковариат.** Ассоциации инфраструктуры проживания корректировались на ряд индивидуальных ковариат: пол, возраст, место проживания (город/село), уровень дохода, семейное положение (есть семья/нет семьи), образование (высшее образование/нет высшего образования), вид профессиональной деятельности, сезон года (теплый/холодный), курение, злоупотребление алкоголем, потребление овощей, потребление соли, уровень ФА. Уровень дохода оценивался косвенно — по трем вопросам, характеризующим долю дохода, тратящуюся на еду, мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и об обеспеченности по сравнению с другими семьями.

В зависимости от особенностей трудовой деятельности респондентов группировали на "белых воротничков" (работники преимущественно умственного труда), "синих воротничков" (работники преимущественно физического и операторского труда) и "неработающих". Про-

**Таблица 1**

Ассоциация шкал A, B, C, D с ССЗ и их ФР

| Показатель, количество наблюдений (n) | Шкала A: плотность населения | | Шкала B: расстояние | | Шкала C: доступность | | Шкала D: проходимость | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| АГ (n=28424) | 1,004 (1,000-1,006) | 0,14 | 1,04 (1,00-1,07) | 0,054 | 1,04 (0,97-1,10) | 0,27 | 1,02 (0,98-1,07) | 0,32 |
| Ожирение (n=28419) | 0,997 (0,995-0,999) | <0,001 | 1,02 (0,99-1,06) | 0,16 | 1,01 (0,95-1,07) | 0,77 | 1,02 (0,98-1,06) | 0,35 |
| ГХС (n=28231) | 0,999 (0,998-1,001) | 0,37 | 0,99 (0,95-1,02) | 0,41 | 1,01 (0,95-1,08) | 0,68 | 0,92 (0,89-0,96) | <0,001 |
| Злоупотребление алкоголем (n=28426) | 1,006 (1,002-1,010) | 0,007 | 1,03 (0,93-1,13) | 0,56 | 1,44 (1,22-1,70) | <0,001 | 1,07 (0,96-1,20) | 0,22 |
| Курение (n=28426) | 0,998 (0,995-1,000) | 0,044 | 0,97 (0,92-1,02) | 0,20 | 1,26 (1,16-1,37) | <0,001 | 1,03 (0,98-1,09) | 0,34 |
| СД (n=28233) | 1,001 (0,999-1,003) | 0,31 | 1,02 (0,97-1,06) | 0,44 | 0,87 (0,80-0,94) | 0,001 | 0,97 (0,91-1,02) | 0,22 |
| ИБС (n=28426) | 1,000 (0,998-1,003) | 0,73 | 1,02 (0,96-1,08) | 0,58 | 1,05 (0,95-1,16) | 0,36 | 1,02 (0,95-1,09) | 0,63 |
| Инфаркт миокарда (n=28426) | 1,000 (0,996-1,005) | 0,85 | 0,90 (0,82-0,99) | 0,031 | 0,97 (0,82-1,15) | 0,77 | 1,06 (0,95-1,19) | 0,29 |
| Инсульт (n=28426) | 0,998 (0,993-1,003) | 0,43 | 0,92 (0,83-1,02) | 0,11 | 1,15 (0,95-1,38) | 0,14 | 0,99 (0,87-1,12) | 0,86 |
| Онкология (n=28426) | 1,006 (1,001-1,010) | 0,014 | 0,93 (0,85-1,02) | 0,11 | 0,99 (0,84-1,16) | 0,91 | 1,05 (0,94-1,17) | 0,37 |

Примечание: все модели скорректированы на пол, возраст, место проживания (город/село), уровень дохода, семейное положение, образование, профессию, сезон года, курение (кроме модели по курению), злоупотребление алкоголем (кроме модели по злоупотреблению алкоголем), потребление фруктов и овощей, соли, уровень физической активности; АГ — артериальная гипертония, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, OR — odds ratio (отношение шансов).

фессиональные категории фиксировались при опросе на основании стандарта ISCO-08 Международной организации труда.

В зависимости от даты обследования респондента проведена группировка на обследованных в теплый (с 1 мая по 31 октября) и холодный (с 1 ноября по 30 апреля) периоды года.

Потребление фруктов/овощей и соли рассчитывалось по результатам анкетирования с помощью частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания, валидированного для российской популяции [18]. По содержанию фруктов и овощей в рационе питания респонденты категорировались на потребляющих/не потребляющих ⩾400 г/сут. [19]. По потреблению продуктов с высоким содержанием соли и привычки респондентов досаливать готовую пищу участники исследования группировались на потребляющих/не потребляющих >5 г/сут. соли [19].

Общий уровень ФА оценивался по анкете GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) с расчетом метаболических единиц и категорированием на квартили [20].

**Методы статистического анализа.** По исследуемым исходам имеются пропущенные данные, в связи с чем по каждому исходу объемы аналитических выборок незначительно различаются. В ходе статистического анализа использовались наборы предикторов и исходов с полными данными. Оценка ассоциаций исходов с инфраструктурой района проживания выполнялась с помощью логистической регрессии. Результаты корректировались на все индивидуальные ковариаты. Значения по всем шкалам A, B, C, D, E, F, G и H вводились в регрессионную модель одновременно. Если выявлялась статистически значимая ассоциация шкалы инфраструктуры с исходом, то дополнительно проводился анализ ассоциаций исходов со всеми вопросами, входящими в данную шкалу. В этом случае все вопросы из данной шкалы вводились в регрессионную модель одновременно, при этом остальные шкалы и индивидуальные ковариаты оставались в регрессионной модели без изменений. Ассоциации представлены отношением шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистический анализ выполнялся в программе SPSS версии 22 (IBM Corp., США).

## Результаты

Структура изучаемой выборки по полу и возрасту примерно равномерная: доля мужчин составляет 47,0%, лиц обоего пола 35-44 лет — 25,0%, 45-54 лет — 25,3%, 55-64 лет — 26,1%, 65-74 лет — 23,6%. Удельный вес городских жителей достигает 78,5%, семейных — 69,2%, с высшим образованием — 47,0%. Низкий уровень дохода характерен для 26,8% выборки, средний — для 55,8%, высокий — для 17,4%. По профессиональной принадлежности 45,5% относятся к "белым воротничкам", а 19,6% — к "синим воротничкам". В теплый период года обследовано

**Таблица 2**

Ассоциация шкал E, F, G, H с ССЗ и их ФР

| Показатель, количество наблюдений (n) | Шкала E: пешеходная инфраструктура | | Шкала F: эстетика | | Шкала G: безопасность (автомобили) | | Шкала H: безопасность (преступность) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| АГ (n=28424) | 0,98 (0,94-1,03) | 0,48 | 1,03 (0,98-1,07) | 0,24 | 0,91 (0,85-0,98) | 0,016 | 1,04 (1,00-1,08) | 0,042 |
| Ожирение (n=28419) | 1,01 (0,96-1,05) | 0,68 | 1,00 (0,96-1,05) | 0,85 | 0,92 (0,86-0,99) | 0,027 | 1,01 (0,97-1,05) | 0,73 |
| ГГХС (n=28231) | 1,03 (0,99-1,08) | 0,17 | 1,04 (0,99-1,08) | 0,088 | 0,93 (0,89-1,07) | 0,90 | 1,02 (0,99-1,06) | 0,22 |
| Злоупотребление алкоголем (n=28426) | 0,92 (0,82-1,04) | 0,18 | 0,82 (0,74-0,92) | 0,001 | 0,96 (0,80-1,16) | 0,69 | 0,99 (0,89-1,11) | 0,88 |
| Курение (n=28426) | 0,99 (0,93-1,05) | 0,80 | 0,96 (0,90-1,01) | 0,13 | 0,99 (0,90-1,09) | 0,90 | 0,98 (0,93-1,03) | 0,46 |
| СД (n=28233) | 1,03 (0,97-1,09) | 0,40 | 1,00 (0,95-1,06) | 0,98 | 0,90 (0,82-0,99) | 0,028 | 1,04 (0,99-1,10) | 0,087 |
| ИБС (n=28426) | 1,01 (0,94-1,08) | 0,80 | 0,96 (0,89-1,03) | 0,23 | 1,04 (0,93-1,17) | 0,49 | 1,01 (0,94-1,07) | 0,83 |
| Инфаркт миокарда (n=28426) | 0,99 (0,88-1,11) | 0,82 | 0,96 (0,86-1,07) | 0,47 | 1,06 (0,87-1,29) | 0,55 | 0,95 (0,85-1,05) | 0,31 |
| Инсульт (n=28426) | 0,97 (0,86-1,11) | 0,70 | 0,95 (0,84-1,07) | 0,43 | 1,03 (0,84-1,28) | 0,75 | 0,96 (0,86-1,08) | 0,54 |
| Онкология (n=28426) | 0,98 (0,88-1,11) | 0,78 | 0,95 (0,85-1,06) | 0,37 | 0,92 (0,77-1,11) | 0,40 | 1,02 (0,92-1,14) | 0,65 |

Примечание: все модели скорректированы на пол, возраст, место проживания (город/село), уровень дохода, семейное положение, образование, профессию, сезон года, курение (кроме модели по курению), злоупотребление алкоголем (кроме модели по злоупотреблению алкоголем), потребление фруктов и овощей, соли, уровень физической активности; АГ — артериальная гипертония, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, OR — odds ratio (отношение шансов).

52,0%. Потребляют достаточное количество овощей и фруктов 36,4%, умерено потребляют соль — 66,0%, достаточная ФА (>600 метаболических единиц по классификации Всемирной организации здравоохранения) — 72,6%. Частота изучаемых исходов следующая: АГ — 54,1%, ожирение — 34,6%, ГХС — 59,3%, злоупотребление алкоголем — 3,3%, курение — 17,0%, СД — 16,2%, ИБС — 9,9%, инфаркт миокарда — 3,3%, инсульт — 2,6%, онкология — 3,3%.

В таблицах 1 и 2 представлены ассоциации шкал анкеты NEWS с ССЗ и их ФР. Увеличение плотности населения в районе проживания (шкала A) прямо ассоциируется с вероятностью злоупотребления алкоголем и онкологического заболевания, но обратно ассоциируется с вероятностью ожирения.

Снижение усредненного расстояния от объектов инфраструктуры до места проживания (шкала B) ассоциируется со снижением вероятности инфаркта миокарда. Из конкретных объектов инфраструктуры наиболее выраженные обратные ассоциации с инфарктом миокарда характерны для расстояния до тренажерного зала (OR=0,86, 95% ДИ: 0,75-1,00), небольшого продуктового магазина (OR=0,85, 95% ДИ: 0,72-1,00) и остановки общественного транспорта (OR=0,89, 95% ДИ: 0,78-1,02).

Увеличение доступности объектов инфраструктуры (шкала C) повышает вероятность злоупотребления алкоголем и курения, но снижает вероятность СД. Из конкретных вопросов шкалы C наиболее выраженное влияние на увеличение вероятности злоупотреблением алкоголем оказывают трудности с парковкой в близлежащих магазинах и торговых центрах (OR=1,22, 95% ДИ: 1,13-1,32), холмистая местность (OR=1,12, 95% ДИ: 1,01-1,25) и увеличение "шаговой" доступности магазинов (OR=1,02, 95% ДИ: 0,98-1,22). Для вероятности курения наиболее важным является увеличение "шаговой" доступности остановки (OR=1,10, 95% ДИ: 1,04-1,16), наличие в районе препятствий для передвижения, например, железнодорожных путей или автострад (OR=1,08, 95% ДИ: 1,02-1,13), а также холмистая местность (OR=1,05, 95% ДИ: 1,00-1,11). Для снижения вероятности СД наиболее важным является общая доступность, т.е. общий балл по шкале C. Из конкретных вопросов шкалы C можно отметить лишь статистически незначимые обратные ассоциации СД с увеличением "шаговой" доступности объектов инфраструктуры (OR=0,96, 95% ДИ: 0,92-1,01) и наличие в районе серьезных препятствий для передвижения (OR=0,96, 95% ДИ: 0,92-1,01).

Увеличение проходимости района проживания (шкала D) ассоциируется со снижением вероятности ГХС. При этом, все 3 вопроса шкалы обратно ассоциируются (близко к статистической значимости, 0,05<p<0,10) с вероятностью ГХС: малое количество тупиковых улиц, небольшое расстояние между перекрестками и широкий выбор альтернативных маршрутов передвижения.

Качество пешеходной инфраструктуры (шкала E) не показало статистически значимых ассоциаций с ССЗ и их ФР.

Увеличение эстетики района проживания (шкала F) ассоциируется со снижением вероятности злоупотребления алкоголем. Из конкретных вопросов шкалы наиболее важные ассоциации демонстрируют наличие в районе красивых зданий (OR=0,87, 95% ДИ: 0,79-0,96) и большого количества природных достопримечательностей (OR=0,91, 95% ДИ: 0,82-1,01).

Увеличение безопасности, связанной с автомобильным движением (шкала G), ассоциируется со снижением вероятности АГ, ожирения и СД. Из конкретных вопросов шкалы, большое количество пешеходных переходов и светофоров в районе проживания важно для всех трех исходов: АГ (OR=0,95, 95% ДИ: 0,91-0,98), ожирение (OR=0,97, 95% ДИ: 0,93-1,00), СД (OR=0,96, 95% ДИ: 0,92-1,01). Для вероятности АГ также важна низкая регламентированная скорость движения автомобилей (OR=0,97, 95% ДИ: 0,94-1,01), для вероятности ожирения — отсутствие превышения скоростного режима (OR=0,96, 95% ДИ: 0,93-0,99), для вероятности СД — небольшое количество автомобилей (OR=0,95, 95% ДИ: 0,91-0,99) и хорошая освещенность улиц ночью (OR=0,95, 95% ДИ: 0,91-0,99).

Увеличение безопасности, связанной с уровнем преступности (шкала H), прямо ассоциируется с вероятностью АГ. При этом наиболее важным аспектом является увеличение безопасности прогулок в дневное время (OR=1,06, 95% ДИ: 1,01-1,13).

## Обсуждение

Проведенный анализ выявил разнонаправленные ассоциации параметров инфраструктуры района проживания и состояния индивидуального здоровья. Тем не менее большинство этих ассоциаций логично встраиваются в систему взаимоотношений "среда обитания — человек", несмотря на кажущуюся нелогичность отдельных связей. Так, в отношении ожирения необходимо отметить, что в большинстве зарубежных исследований увеличение плотности населения ассоциируется с повышением вероятности ожирения [21], что противоречит нашим данным. Как правило, в зарубежных исследованиях это объясняют снижением ФА населения в чрезмерно плотно застроенных районах. В то же время, ряд исследователей отмечали нелинейность связи плотности населения с ФА и ожирением [22, 23]. Китайские исследователи показали, что плотность населения имела N-образную связь с абдоминальным ожирением: прямая ассоциация при плотности населения <12 тыс. и >50 тыс. чел./км$^2$ и обратная — от 12 до 50 тыс. чел./км$^2$. Российские населенные пункты в подавляющем большинстве имеют низкую или среднюю плотность населения в сравнении с западноевропейскими и китайскими городами. Возможно, что увеличение плотности населения в этом (российском) диапазоне низко- и среднеплотной застройкой потенцирует ФА населения и снижает вероятность ожирения, чем и объясняется противоречие результатов нашего исследования с аналогичными зарубежными. Подтверждением этому служит ранее проведенный анализ, показавший увеличение транспортной ФА при росте плотности населения района [11].

Большинство полученных результатов соответствуют аналогичным зарубежным и российским исследованиям: высокая плотность населения потенцирует загрязнение воздуха, с чем связывают увеличение вероятности развития онкологических заболеваний [18], высокая проходимость района проживания и доступность объектов инфраструктуры обусловливают снижение кардиометаболического риска (в нашем исследовании — инфаркта миокарда, СД, ГХС) [12, 16, 21, 24]. Позитивное влияние безопасности, связанной с автомобильным движением, на вероятность АГ, ожирения и СД также подтверждается многочисленными зарубежными [21] и российскими данными [12, 16, 24]. Необходимо добавить, что углубленный анализ вопросов, составляющих данную шкалу (шкала G), показал важность не только количества автомобилей на дорогах и скоростного режима, но и, в первую очередь, наличия инфраструктуры пешеходных переходов и светофоров.

Особо следует остановиться на ассоциациях, полученных по вероятности курения и злоупотребления алкоголем. Предыдущие исследования показали снижение вероятности курения и употребления алкоголя в районах с благоприятными параметрами инфраструктуры проживания, в первую очередь, с точки зрения правопорядка и эстетических аспектов [25, 26], что подтверждается и нашими данными в отношении алкоголя. В то же время, улучшение доступности объектов инфраструктуры (шкала C) увеличивает вероятность курения и злоупотребления алкоголя, что, по-видимому, связанно с повышением доступности приобретения, соответственно, табачных изделий и алкогольных напитков. Российские исследования свидетельствуют о нарушениях регламентированной доступности табачной и алкогольной продукции [27, 28], поэтому вероятность данных вредных привычек может ассоциироваться не только и не столько с количе-

ством точек продажи и расстоянием до них, сколько со степенью удобства доступа к этим точкам.

Увеличение плотности населения в районе проживания разнопланово влияет на вредные привычки: вероятность злоупотребления алкоголем возрастает, в то время как вероятность курения снижается. В целом, увеличение плотности населения ведет к увеличению физической доступности точек продаж, поэтому закономерна прямая связь со злоупотреблением алкоголя. Обратная ассоциация с вероятностью курения может быть связана с тем, что в отличие от алкоголя употребление табачных изделий происходит зачастую не только дома, но и вне его, на улице. Предположительно, увеличение плотности населения может сопровождаться снижением количества доступных мест для курения на улице в связи с законодательными ограничениями курения в общественных местах, что в итоге снижает вероятность курения вообще.

Нелогичным выглядит увеличение вероятности АГ с повышением безопасности, связанной с преступностью. Большое количество зарубежных исследований, напротив, отмечают позитивное влияние безопасности района проживания на показатели состояния здоровья жителей [10, 21]. В то же время, ряд исследований отмечают отсутствие связи [29], либо, напротив, нелогичное ухудшение показателей состояния здоровья при увеличении безопасности района проживания [30]. Возможно, что субъективная безопасность в большей степени влияет на здоровье групп населения, проявляющих повышенную тревогу в отношении преступности [29]. Кроме того, отмечается, что, возможно, те жители, кто имеет лучшее физическое здоровье и активно ходят, просто могут лучше знать ситуацию с безопасностью в районе проживания [22]. В настоящем исследовании эта гипотеза косвенно подтверждается тем, что из трех вопросов по безопасности района проживания с повышением вероятности АГ статистически значимо ассоциируется безопасность прогулок в районе в дневное время, но не уровень преступности в районе в целом.

В качестве ограничения проведенного анализа необходимо отметить одномоментный дизайн исследования, в связи с чем полученные результаты следует рассматривать не как причинно-следственные, а как ассоциативные.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об ассоциациях ССЗ и их ФР с инфраструктурой района проживания российского населения. Наибольшее количество статистически значимых связей демонстрируют плотность населения, доступность инфраструктуры и безопасность района, связанная с автомобильным движением. Ряд ассоциаций (особенно по поведенческим ФР) свидетельствует о сложных взаимосвязях, но, в целом, полученные результаты совпадают с данными аналогичных зарубежных исследований. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость учета среды обитания, в данном случае инфраструктуры района проживания, при оценке сердечно-сосудистого риска, реализации профилактических стратегий и градостроительных решений.

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

## Литература/References

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet. 2016;388(10046):761-75. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
3. Mamedov MN, Savchuk EA. Relationship between microplastics and cardiovascular risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(6):4069. (In Russ.) Мамедов М.Н., Савчук Е.А. Взаимосвязь микрочастиц пластика с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):4069. doi:10.15829/1728-8800-2024-4069.
4. Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. Am Heart J. 2009;158(1):1-7.e1. doi:10.1016/j.ahj.2009.04.019.
5. Arcaya MC, Tucker-Seeley RD, Kim R, et al. Research on neighborhood effects on health in the United States: A systematic review of study characteristics. Soc Sci Med. 2016;168:16-29. doi:10.1016/j.socscimed.2016.08.047.
6. Diez Roux AV. Residential environments and cardiovascular risk. J Urban Health. 2003;80(4):569-89. doi:10.1093/jurban/jtg065.
7. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Muntaner C, et al. Neighborhood environments and coronary heart disease: a multilevel analysis. Am J Epidemiol. 1997;146(1):48-63. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009191.
8. Davey Smith G. Post-modern epidemiology: When methods meet matter. Am J Epidemiol. 2019;188(8):1410-19. doi:10.1093/aje/kwz064.
9. Boakye K, Bovbjerg M, Schuna JJr, et al. Urbanization and physical activity in the global Prospective Urban and Rural Epidemiology study. Sci Rep. 2023;13(1):290. doi:10.1038/s41598-022-26406-5.
10. Li M, Li Y, Liu Z, et al. Associations of perceived built environment characteristics using NEWS questionnaires with all-cause mortality and major cardiovascular diseases: The prospective urban rural epidemiology (PURE)-China study. Environ Int. 2024;187:108627. doi:10.1016/j.envint.2024.108627.
11. Maksimov SA, Kotova MB, Shalnova SA, et al. Infrastructure of the neighborhood and physical activity of the Russian population. The ESSE-RF3 study results. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(9):25-31. (In Russ.) Максимов С.А., Котова М.Б.,

Шальнова С.А. и др. Инфраструктура района проживания и физическая активность российского населения. Результаты исследования ЭССЕ-РФ3. Профилактическая медицина. 2024; 27(9):25-31. doi:10.17116/profmed20242709125.

12. Mulerova TA, Gaziev TF, Bazdyrev ED, et al. Parameters of the infrastructure of the residential area and their relationship with cardiovascular risk factors. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(4):402-10. (In Russ.) Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска. Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(4):402-10. doi:10.20996/1819-6446-2022-08-07.
13. Maksimov SA, Fedorova NV, Shapovalova EB, et al. The impact of environmental community profile on population physical activity. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4S):111-20. (In Russ.) Максимов С.А., Федорова Н.В., Шаповалова Э.Б. и др. Характеристики инфраструктуры района проживания, влияющие на физическую активность населения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(S4):111-20. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-111-120.
14. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
15. Saelens BE, Sallis JF, Black JB, et al. Neighborhood-based differences in physical activity: an environment scale evaluation. Am J Public Health. 2003;93(9):1552-8. doi:10.2105/ajph.93.9.1552.
16. Mulerova TA, Gaziev TF, Bazdyrev ED, et al. Relationship between carbohydrate metabolism disorders and the residential area infrastructure: an epidemiological study. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(2):51-7. (In Russ.) Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д. и др. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена с инфраструктурой района проживания: эпидемиологическое исследование. Профилактическая медицина. 2024;27(2):51-7. doi:10.17116/profmed20242702151.
17. Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Alcohol consumption patterns in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3786. (In Russ.) Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Структура употребления алкоголя в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3786. doi:10.15829/1728-8800-2023-3786.
18. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Development, validation and assessment of reproducibility of a modern version of semi-quantitative food frequency questionnaire for the adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(3):3169. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3169. doi:10.15829/1728-8800-2022-3169.
19. Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3788. (In Russ.) Драпкина О.М., Котова М.Б., Максимов С.А. и др. Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788.
20. Kotova MB, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Levels and types of physical activity in Russia according to the ESSE-RF study: is there a trace of the COVID-19 pandemic? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3787. (In Russ.) Котова М.Б., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Уровни и виды физической активности в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли след пандемии COVID-19? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3787. doi:10.15829/1728-8800-2023-3787.
21. Fazeli Dehkordi ZS, Khatami SM, Ranjbar E. The associations between urban form and major non-communicable diseases: A systematic review. J Urban Health. 2022;99(5):941-58. doi:10.1007/s11524-022-00652-4.
22. Kerr J, Emond JA, Badland H, et al. Perceived neighborhood environmental attributes associated with walking and cycling for transport among adult residents of 17 cities in 12 countries: The IPEN Study. Environ Health Perspect. 2016;124(3):290-8. doi:10.1289/ehp.1409466.
23. Sun B, Yao X, Yin C. An N-shaped association between population density and abdominal obesity. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15):9577. doi:10.3390/ijerph19159577.
24. Mulerova TA, Gaziev TF, Bazdyrev ED, et al. The current view on the problem of dyslipoproteinemia. A spotlight on infrastructure parameters of Kemerovo region. Siberian Medical Review. 2023;(6): 75-83. (In Russ.) Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д. и др. Современный взгляд на проблему дислипопротеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(6):75-83. doi:10.20333/25000136-2023-6-75-83.
25. Jitnarin N, Heinrich KM, Haddock CK, et al. Neighborhood environment perceptions and the likelihood of smoking and alcohol use. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(1):784-99. doi:10.3390/ijerph120100784.
26. Vallarta-Robledo JR, Marques-Vidal P, Sandoval JL, et al. The neighborhood environment and its association with the spatio-temporal footprint of tobacco consumption and changes in smoking-related behaviors in a Swiss urban area. Health Place. 2022;76:102845. doi:10.1016/j.healthplace.2022.102845.
27. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Mukaneeva DK, et al. Alcohol availability and affordability in three constituent entities of the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3743. (In Russ.) Концевая А.В., Анциферова А.А., Муканеева Д.К. и др. Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3743. doi:10.15829/1728-8800-2023-3743.
28. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(10):3395. (In Russ.) Анциферова А.А., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3395. doi:10.15829/1728-8800-2022-3395.
29. Foster S, Giles-Corti B. The built environment, neighborhood crime and constrained physical activity: an exploration of inconsistent findings. Prev Med. 2008;47(3):241-51. doi:10.1016/j.ypmed.2008.03.017.
30. Zapata-Diomedi B, Veerman JL. The association between built environment features and physical activity in the Australian context: a synthesis of the literature. BMC Public Health. 2016;16:484. doi:10.1186/s12889-016-3154-2.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4232.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4232
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Развитие платформы Атрия как инструмента реализации направления корпоративных программ в рамках Национальных проектов Российской Федерации

Концевая А. В., Анциферова А. А., Иванова Е. С., Драпкина О. М.

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

Оптимальной организационной моделью профилактики хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности здоровой жизни являются корпоративные программы (КП) укрепления здоровья. Разработка и использование единого отечественного методологического подхода к реализации КП укрепления здоровья работников и оценки их эффективности, в т.ч. с использованием цифровых технологий, способствуют их широкому внедрению в субъектах Российской Федерации. В настоящей статье подробно описаны этапы разработки, развития и применения в большинстве субъектов России цифровой платформы Атрия — отечественного инструмента разработки и оценки КП укрепления здоровья работников, созданного ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ключевые слова:** корпоративные программы укрепления здоровья работников, общественное здоровье, федеральный проект.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 09/10-2024
**Рецензия получена** 22/10-2024
**Принята к публикации** 26/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Концевая А. В., Анциферова А. А., Иванова Е. С., Драпкина О. М. Развитие платформы Атрия как инструмента реализации направления корпоративных программ в рамках Национальных проектов Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4232. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4232. EDN RWGUQL

## Atria platform as a tool for implementing employee wellness programs within the National Projects of the Russian Federation

Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Ivanova E. S., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The optimal model for preventing noncommunicable diseases and increasing healthy life expectancy are Employee wellness programs. Unified domestic approach to implementation of employee wellness programs, including using digital technologies, contribute to their widespread implementation in Russian regions. This article describes in detail the stages of development and application of the Atria digital platform in most Russian regions. This is a domestic tool for the development and assessment of employee wellness programs, created by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with the support of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Keywords:** employee wellness program, public health, federal project.

**Relationships and Activities:** none.

Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Antsiferova A. A.* ORCID: 0000-0003-2337-2723, Ivanova E. S. ORCID: 0000-0001-5379-7170, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
antsiferovaaleksandra@mail.ru

**Received:** 09/10-2024
**Revision Received:** 22/10-2024
**Accepted:** 26/10-2024

**For citation:** Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Ivanova E. S., Drapkina O. M. Atria platform as a tool for implementing employee wellness programs within the National Projects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4232. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4232. EDN RWGUQL

КП — корпоративные программы, РФ — российская Федерация, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хроническое(-ие) неинфекционное(-ые) заболевание(-я), ЦОЗиМП — Центр общественного здоровья и медицинской профилактики.

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

[Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Анциферова А. А.* — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Иванова Е. С. — к.м.н. руководитель отдела координации профилактики и укрепления общественного здоровья в регионах, ORCID: 0000-0001-5379-7170, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Корпоративные программы (КП) укрепления здоровья являются оптимальной организационной моделью профилактики хронических неинфекционных заболеваний среди лиц трудоспособного возраста и увеличения продолжительности их здоровой жизни.
- В настоящее время разработано большое количество цифровых инструментов и технологий для изменения поведения в отношении здоровья, однако они не поддерживают всю цепь процесса, включая администрирование, сбор информации, оценку и разработку целевых мер вмешательства.

**Что добавляют результаты исследования?**

- При поддержке на государственном уровне разработан инструмент для внедрения и оценки КП укрепления здоровья работников — цифровая платформа Атрия (https://atriya.gnicpm.ru/), который активно применяется в ежедневной практической деятельности специалистов Центров общественного здоровья и медицинской профилактики в 66 субъектах Российской Федерации.
- Разработана организационно-функциональная модель работы по внедрению КП укрепления здоровья работников на региональном уровне, в основу которой положена цифровая платформа Атрия.

**Key messages**

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

- Employee wellness programs are the optimal model for preventing noncommunicable diseases and increasing healthy life expectancy among the working age population.
- A large number of digital tools and technologies have been developed to change health behavior, but they do not support the entire process, including administration, data collection, evaluation and development of targeted interventions.

**What might this study add?**

- With support at the state level, a tool for the implementation and evaluation of employee wellness programs was developed — the Atria digital platform (https://atriya.gnicpm.ru/), which is actively used in real-world practice of Centers for Public Health and Medical Prevention in 66 constituent entities of the Russian Federation.
- An implementation model for employee wellness programs at the regional level has been developed, based on the Atria digital platform.

## Введение

Здоровье работающего населения является важнейшим фактором экономического развития любой страны и отдельного региона, а также обязательным условием обеспечения национальной безопасности [1-3]. Экономический ущерб государства вследствие хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) складывается преимущественного из экономических потерь за счет преждевременной смерти и инвалидизации мужчин трудоспособного возраста [4].

Профилактические меры, направленные на формирование здорового образа жизни и предотвращение развития ХНИЗ являются эффективными с позиции сохранения жизней людей [5] и экономически целесообразными [6]. Показано, что инвестиции в здоровье населения в условиях экономических кризисов оказываются основной движущей силой роста экономики [7].

Оптимальной организационной моделью профилактики ХНИЗ и увеличения продолжительности здоровой жизни являются корпоративные программы (КП) укрепления здоровья, которые позволяют обеспечить доступ к большому количеству трудоспособного населения[1] [8]. КП укрепления здоровья работающих, включающие расширенный перечень задач по управлению их здоровьем, – от организации здоровых рабочих мест до профилактики пагубных зависимостей, программ здорового питания, физической активности и управления стрессом — выгодны как для работодателя, так и для работников, т.к. способны улучшить здоровье работников и снизить экономические потери работодателей [9].

Распространенность основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых и других ХНИЗ (курение, повышенное артериальное давление, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность) среди населения трудоспособного возраста остается высокой [10], поэтому КП, направленные на изменение образа жизни, являются крайне востребованными.

[1] Корпоративные модельные программы "Укрепление здоровья работающих". 2019. Режим доступа: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/korporativnye_modelnye_programmy_ukreplenie_obshhestvennogo_zdorovya.pdf.

Укрепление и сохранение здоровья трудоспособного населения — важная государственная задача, напрямую связанная с демографической политикой и национальными программами в области здравоохранения. Разработка и использование единого отечественного методологического подхода к реализации КП укрепления здоровья работников и оценки их эффективности способствуют их широкому внедрению в субъектах Российской Федерации (РФ). Стоит отметить, что при разработке КП важно применять современные цифровые технологии, которые позволяют повысить доступность и охват работающего населения и усилить эффективность вмешательств.

**Цифровые технологии в программах укрепления здоровья на рабочем месте**

Одним из важных составляющих укрепления здоровья на рабочем месте является использование широкого спектра технологий, направленных на коррекцию ФР развития ХНИЗ и улучшение экономических показателей компании [11]. В отличие от традиционных подходов к укреплению здоровья цифровые технологии способствуют увеличению охвата, персонализации подхода и снижению стоимости вмешательства [12]. Таким образом, использование цифровых технологий в КП можно интерпретировать как инновационный способ укрепления здоровья на рабочем месте [13, 14].

При выборе определенной цифровой платформы для улучшения здоровья работников конечные пользователи ориентируются на удобный, понятный и красочный интерфейс с простой навигацией, на возможность интеграции с другими цифровыми платформами, а также на соотношение цены и качества [14]. Важными факторами эффективной работы цифровой технологии в КП укрепления здоровья на рабочем месте являются безопасность данных, анонимность, возможность автоматически предоставлять обратную связь и наличие системы стимулирования и поощрения.

В настоящее время разработано большое количество цифровых инструментов и технологий для изменения поведения в отношении здоровья, но они не поддерживают всю цепь процесса, включая администрирование, сбор информации, оценку и разработку целевых мер вмешательства [15].

К цифровым технологиям, способствующим улучшению здоровья на рабочем месте, относят носимые устройства, мобильные приложения, включающие геймификацию, видеоролики и др. Наиболее популярными, доступными и простыми в использовании являются мобильные приложения (онлайн-программы укрепления здоровья) [16]. Такой цифровой инструмент позволяет не только осуществлять мониторинг здоровья в режиме реального времени, но и обеспечивает персонализированную обратную связь [17].

Проводятся исследования по изучению факторов, способствующих и препятствующих участию в цифровых вмешательствах на рабочем месте. По мнению участников одного их исследований, идеальная цифровая технология для укрепления психического здоровья — веб-сайт, сочетающий в себе интерактивный курс, а также неограниченный по времени доступ к полезной информации, которая регулярно обновляется [18]. В другом исследовании по применению цифрового вмешательства на основе подбадривания выявили положительные результаты в области расширения физической активности и улучшения психического здоровья, однако работники высказывали пожелание об оптимизации вмешательства — добавлении персонализации (например, разработку индивидуальных рекомендаций) [19]. К барьерам, с которыми столкнулись разработчики на этапе реализации проектов цифрового здравоохранения в Пакистане, относятся неспособность населения использовать технологии или мобильные телефоны и проблемы с конфиденциальностью в 21 и 12% изучаемых проектах, соответственно [20].

В недавно опубликованном систематическом обзоре показано, что цифровые технологии, применяемые в рамках КП, положительно влияют на психическое здоровье, физическую активность и благополучие [21]. В исследовании Havermans BM, et al. была применена цифровая платформа в рамках реализации стратегии по снижению стресса на рабочем месте и в рамках рандомизированных клинических исследований была продемонстрирована эффективность по снижению стресса на рабочем месте в основном за счет профилактики его возникновения [22]. Изучен опыт применения виртуальной реальности в течение рабочего дня для врачей, по результатам которого участники сообщили о значительном увеличении уровня счастья ($p<0,001$) и расслабления ($p<0,001$), а также о значительном уменьшении чувств грусти ($p=0,003$), гнева ($p<0,001$) и тревоги ($p<0,001$) [23]. Вмешательства в цифровом здравоохранении обещают улучшить стратегии охраны здоровья на рабочем месте, поскольку они предлагают масштабируемые, персонализированные и экономически эффективные решения.

Анализ доступной литературы не позволил выявить примеров использования цифровых платформ на федеральном уровне, направленных на внедрение КП. Однако есть региональный опыт конструктора корпоративных программ в г. Москва[2].

[2] Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Мыльникова Л.А. и др. Совершенствование системы управления профессиональным здоровьем населения трудоспособного возраста города Москвы: методические рекомендации. ГБУ "НИИОЗММ ДЗМ". 2021. Режим доступа: https://niioz.ru/upload/iblock/102/102395c5a967f861185372f21df3c321.PDF.

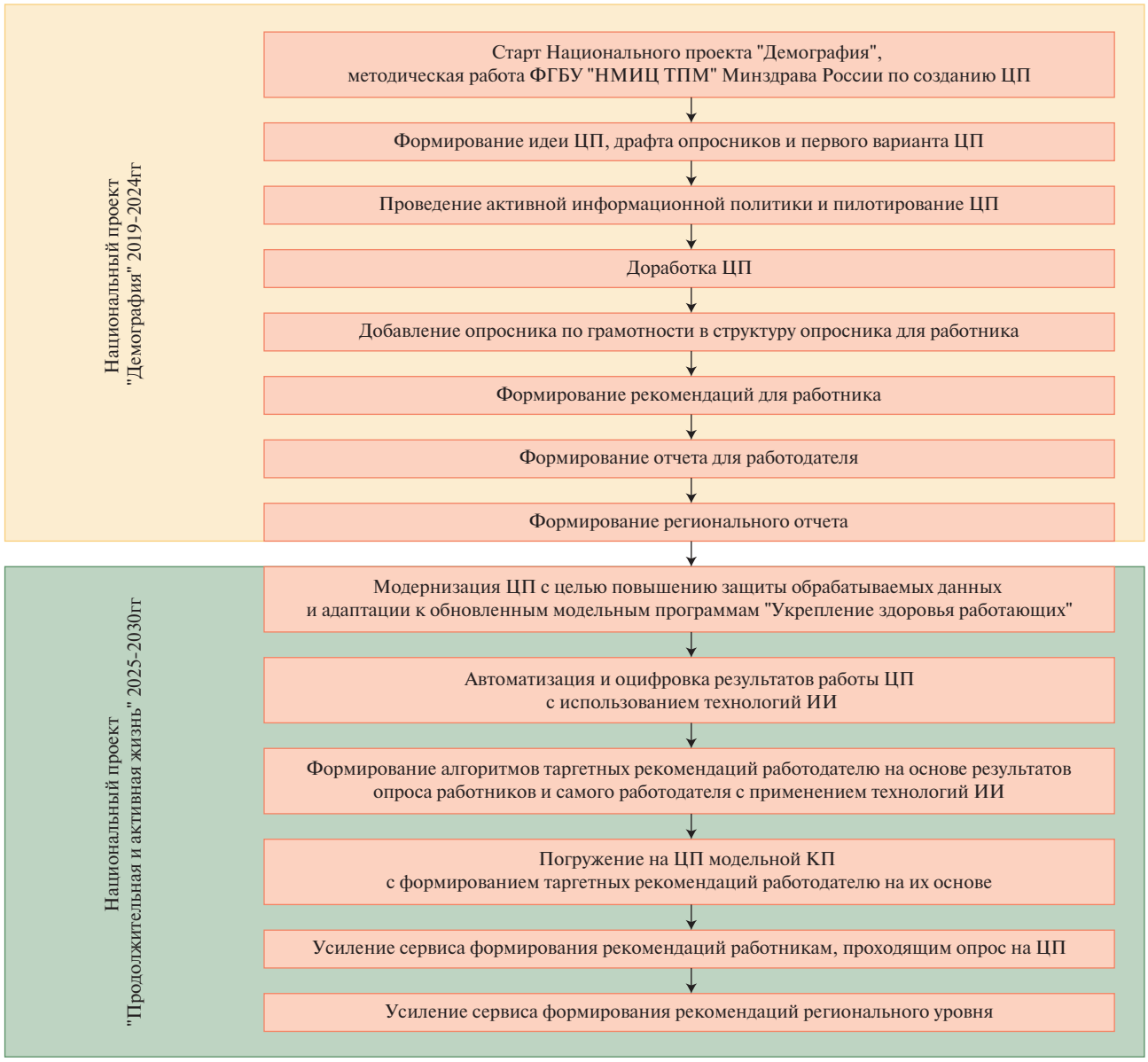



*Рис. 1* Схема развития платформы Атрия в рамках двух Национальных проектов.
Примечание: ИИ — искусственный интеллект, КП — корпоративная программа, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ЦП — цифровая платформа.

**Платформа Атрия: история создания и развития**

В 2020г в рамках Федерального проекта "Демография", Национального проекта "Укрепление общественного здоровья" при совместной работе Минздрава России и ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России разработан инструмент для внедрения и оценки КП укрепления здоровья работников (рисунок 1). Этот цифровой инструмент, названный платформой Атрия, размещен по ссылке https://atriya.gnicpm.ru/ [24]. Открытая часть платформы Атрия доступна любому заинтересованному пользователю сети Интернет, в то время как работа в закрытой части осуществляется после регистрации (присвоение пароля для организации).

Цифровой формат положительно влияет на качество результатов анкетирования, т.к. сводит к минимуму технические ошибки при заполнении опросников. Апробация цифровой платформы Атрии позволила выявить неточности опросников и скорректировать формулировки вопросов и ответов; кроме того, в структуру опросника для работодателя были добавлены вопросы по грамотности в вопросах здоровья [25-27].

Важное преимущество платформы Атрия — это автоматический и моментальный анализ результатов анкетирования. Региональные данные (агрегированные данные компаний/организаций, расположенных в одном субъекте РФ) можно получить

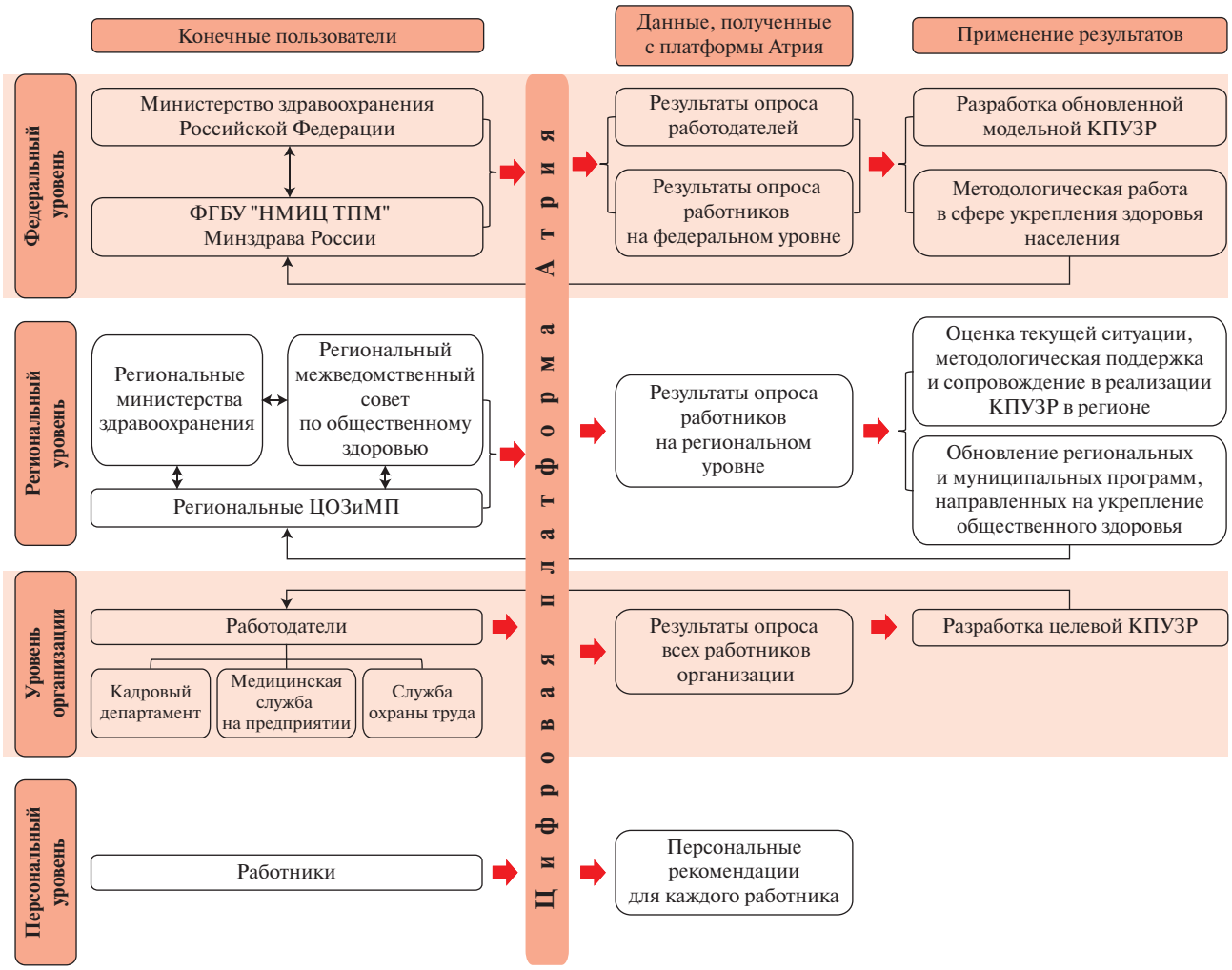



*Рис. 2* Организационно-функциональная модель внедрения КПУЗР в систему укрепления общественного здоровья на федеральном и региональном уровне, а также уровне отдельных организаций.

Примечание: КПУЗР — корпоративная программа укрепления здоровья работников, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ЦОЗиМП — Центр общественного здоровья и медицинской профилактики.

на сайте https://atriya.gnicpm.ru/region/. Субъект РФ считается зарегистрированным на платформе Атрия, если >1 работника прошло анкетирование.

На государственном уровне проводилось активное внедрение цифровой платформы Атрия в рамках Национального проекта "Демография", Федерального проекта "Укрепление общественного здоровья" в РФ. В 2024г Минздрав России направил руководителям органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья письмо за подписью заместителя министра Е. Г. Котовой, согласно которому необходимо обеспечить информирование работодателей о цифровой платформе Атрия и включать ее в КП укрепления здоровья работников, разрабатываемые в регионах. В рамках запланированного с 2025г Национального проекта "Продолжительная и активная жизнь", планируется продолжить формирование системы укрепления общественного здоровья путем повышения качества и охвата КП укрепления здоровья с использованием цифровых технологий.

**Платформа Атрия в системе укрепления общественного здоровья РФ**

Специалистами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России разработана организационно-функциональная модель для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики (ЦОЗиМП) по внедрению КП укрепления здоровья работников на региональном уровне (рисунок 2). Эта организационно-функциональная модель разработана с учетом функциональных возможностей цифровой платформы Атрия. На каждом уровне определены конечные пользователи цифровой платформы Атрия, получаемые результаты и возможности применения результатов в практической деятельности.

Конечными пользователями на федеральном уровне являются ее разработчики (Минздрав Рос-

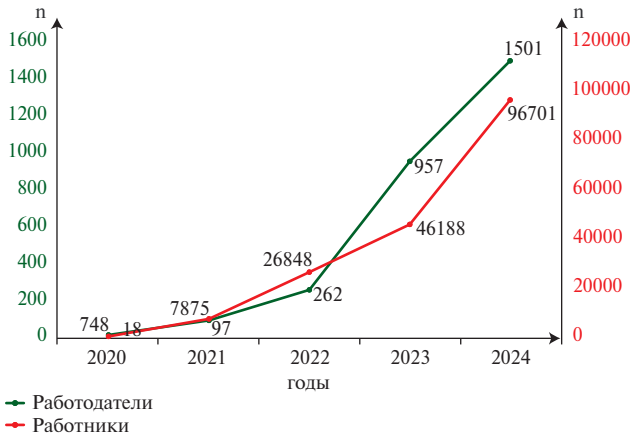



*Рис. 3* Динамика регистрации работодателей и работников на платформе Атрия за период 2020-2024гг.

сии и ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России), которым доступны результаты опроса всех зарегистрированных пользователей на цифровой платформе Атрия (результаты опроса работодателей и результаты опроса работников). Конечными пользователями на региональном уровне являются региональные ЦОЗиМП, региональные министерства здравоохранения и региональный межведомственный совет по общественному здоровью, которым доступны результаты опроса работников на региональном уровне. Конечными пользователями на уровне организации являются работодатели и подчиняющиеся им структуры, которым доступны результаты опроса всех работников организации. Конечными пользователями на персональном уровне являются работники, для которых по результатам пройденного ими опроса автоматически разрабатываются персональные рекомендации.

Результаты, полученные на федеральном уровне, используются для методологической работы в части сопровождения в реализации КП укрепления здоровья населения на региональном уровне, а также при разработке обновленной модельной корпоративной программы "Укрепление здоровья работающих" в рамках Национального проекта "Продолжительная и активная жизнь". Результаты, полученные на региональном уровне, используются специалистами региональных ЦОЗиМП для методологической поддержки работодателей, реализации КП в регионах РФ и обновления региональных и муниципальных программ, направленных на укрепление общественного здоровья. Результаты, полученные на уровне организации, используются для разработки целевой КП для этой организации, а также для оценки экономического ущерба от презентеизма работников. Полученные персональные рекомендации каждый работник может применять в своей повседневной деятельности, улучшая, тем самым, состояние своего здоровья.

**Результаты использования платформы Атрия**

По данным на 15 сентября 2024г на платформе Атрия зарегистрировано >1,5 тыс. работодателей и 96,7 тыс. работников РФ. Согласно рисунку 3, наименьшее количество зарегистрированных пользователей было в первые годы работы платформы (748 и 7875 работников, 18 и 97 работодателей за 2020 и 2021гг, соответственно). С 2021 по 2023гг наблюдается плавный прирост зарегистрированных работников, во второй год присоединилось 18,9 тыс. работников, в третий — 19,3 тыс. Наибольшее число работников (50513) зарегистрировано в 2024г. Динамика регистрации работодателей была более изменчивой, важно отметить, что 49,3% (695) от всех зарегистрированных работодателей присоединились к платформе Атрия в 2023г.

К концу 2024г на платформе Атрия зарегистрировано 66 субъектов РФ, динамика присоединения субъектов отличается для работодателей и работников (таблица 1). Так, для работников было характерно постепенное присоединение субъектов РФ (7 субъектов в 2020г и 23 субъекта в 2024г), в то время как для работодателей наблюдалось снижение до минимальных значений в середине периода работы платформы Атрия (7 субъектов в 2020г, 5 субъектов в 2022г и 30 субъектов в 2024г). Принимая во внимание поддержку со стороны Минздрава России, в 2024г количество субъектов РФ с новыми зарегистрированными работодателями и работниками составило 34,8 и 45,5% от общего количество субъектов, в которых используется платформа Атрия.

**Опыт работы и продвижения платформы Атрия в регионах**

С целью оценки текущей ситуации на рабочем месте за 4 года работы цифровой платформы Атрия 96701 работник прошел анкетирование, из них 79,5% женщин (76913). Лидирующим субъектом РФ по количеству зарегистрированных работников является Забайкальский край (20550). Далее по количество зарегистрированных работников идет Воронежская область и Республика Башкортостан с 18546 и 13077 работниками, соответственно (таблица 2). Суммарно на 10 лидирующих регионов приходится 80,3% всех зарегистрированных на платформе Атрия работников.

Региональные ЦОЗиМП в 10 указанных субъектах РФ с наибольшим охватом работников, зарегистрированных на платформе Атрия, являются основными информаторами, инициаторами и координаторами работы с предприятиями по внедрению КП укрепления здоровья работающих. В перечисленных регионах ЦОЗиМП построен алгоритм взаимодействия, включающий обязательное стартовое ознакомление работодателей, позиционирующее значимость реализации КП и базовых индикаторов эффективности их внедрения, с акцентом на платформу Атрия. ЦОЗиМП осуществляют

**Таблица 1**

Динамика присоединения субъектов РФ к цифровой платформе Атрия

| № | Субъект РФ | Год регистрации работников | | | | | Год регистрации работодателей | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| 1 | Алтайский край | | | + | | | | | | | + |
| 2 | Амурская область | | | | | + | | | | | |
| 3 | Архангельская область | | + | | | | | + | | | |
| 4 | Астраханская область | + | | | | | | | | | + |
| 5 | Белгородская область | | | | + | | | | | + | |
| 6 | Владимирская область | | | | | + | | | | | + |
| 7 | Волгоградская область | | | + | | | | | | | + |
| 8 | Вологодская область | + | | | | | + | | | | |
| 9 | Воронежская область | | + | | | | | + | | | |
| 10 | Забайкальский край | | + | | | | | + | | | |
| 11 | Ивановская область | | | | | + | | | | | + |
| 12 | Иркутская область | | | | + | | | | | | + |
| 13 | Кабардино-Балкарская Республика | | | | | + | | | | | + |
| 14 | Калужская область | | | | | + | | | | | + |
| 15 | Камчатский край | | + | | | | | + | | | |
| 16 | Кемеровская область | | | | | + | | | | | + |
| 17 | Кировская область | | | + | | | | | + | | |
| 18 | Костромская область | | | + | | | | | + | | |
| 19 | Краснодарский край | | + | | | | | | | | + |
| 20 | Красноярский край | | + | | | | | + | | | |
| 21 | Курганская область | | | | | + | | | | | + |
| 22 | Курская область | | | | + | | + | | | | |
| 23 | Ленинградская область | | | | | + | | | | | + |
| 24 | Липецкая область | | | | + | | | | | + | |
| 25 | Москва | | + | | | | | + | | | |
| 26 | Московская область | | + | | | | | + | | | |
| 27 | Мурманская область | | | | | + | | | | | + |
| 28 | Ненецкий автономный округ | | | + | | | | + | | | |
| 29 | Нижегородская область | | | + | | | | | | + | |
| 30 | Новосибирская область | | | | | + | | | | | + |
| 31 | Омская область | | | + | | | | | | | + |
| 32 | Оренбургская область | | + | | | | | + | | | |
| 33 | Пензенская область | + | | | | | + | | | | |
| 34 | Пермский край | | | | | + | | | | | + |
| 35 | Приморский край | | | | | + | | | | | + |
| 36 | Республика Алтай | | | | | + | | | | | + |
| 37 | Республика Башкортостан | | | | + | | | | | + | |
| 38 | Республика Бурятия | | + | | | | | + | | | |
| 39 | Республика Ингушетия | | | | | + | | | | | + |
| 40 | Республика Калмыкия | | | | | + | | | | | + |
| 41 | Республика Карелия | | | | + | | | | | + | |
| 42 | Республика Коми | | | | + | | | | | + | |
| 43 | Республика Марий Эл | | | | | + | | | | | |
| 44 | Республика Мордовия | | | | | + | | | | | + |
| 45 | Республика Саха (Якутия) | | | | | + | | | | | + |
| 46 | Республика Татарстан (Татарстан) | | + | | | | | | + | | |
| 47 | Республика Тыва | | | | | + | | | | | + |
| 48 | Республика Хакасия | + | | | | | + | | | | |
| 49 | Рязанская область | + | | | | | + | | | | |
| 50 | Самарская область | | | | + | | | | | + | |
| 51 | Санкт-Петербург | | | | | + | | | | | + |
| 52 | Сахалинская область | | | | + | | | | | + | |

**Таблица 1. Продолжение**

| № | Субъект РФ | Год регистрации работников | | | | | Год регистрации работодателей | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| 53 | Свердловская область | | | + | | | | | + | | |
| 54 | Севастополь | | | + | | | | | | | + |
| 55 | Смоленская область | | + | | | | | + | | | |
| 56 | Тульская область | | | | | + | | | | | + |
| 57 | Тюменская область | | | | + | | | | | | + |
| 58 | Удмуртская Республика | + | | | | | + | | | | |
| 59 | Ульяновская область | | | + | | | | | | + | |
| 60 | Хабаровский край | | + | | | | | | + | | |
| 61 | Ханты-Мансийский автономный округ — Югра | | | + | | | | | | | + |
| 62 | Челябинская область | | | | + | | | | | + | |
| 63 | Чувашская Республика — Чувашия | | | | + | | | | | + | |
| 64 | Чукотский автономный округ | | | | | + | | | | | + |
| 65 | Ямало-Ненецкий автономный округ | + | | | | | + | | | | |
| 66 | Ярославская область | | | | | + | | | | | + |
| | Итого | 7 | 13 | 11 | 12 | 23 | 7 | 11 | 5 | 11 | 30 |

**Таблица 2**

Количество работников, зарегистрированных на платформе Атрия по субъектам РФ

| № | Субъект Российской Федерации | Мужчины | Женщины | Всего |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Забайкальский край | 2640 | 17910 | 20550 |
| 2 | Воронежская область | 6556 | 11990 | 18546 |
| 3 | Республика Башкортостан | 1372 | 11705 | 13077 |
| 4 | Чувашская Республика | 1081 | 4892 | 5973 |
| 5 | Челябинская область | 641 | 5319 | 5960 |
| 6 | Оренбургская область | 2388 | 1923 | 4311 |
| 7 | Сахалинская область | 621 | 2451 | 3072 |
| 8 | Республика Ингушетия | 262 | 1897 | 2159 |
| 9 | Кемеровская область | 1150 | 988 | 2138 |
| 10 | Республика Бурятия | 196 | 1684 | 1880 |

оценку результатов проводимого анкетирования с формированием предложений по мероприятиям КП укрепления здоровья работающих, анализируя в дальнейшем их эффективность. В ЦОЗиМП накоплен опыт работы, включающий проведение образовательных мероприятий по повышению грамотности работников предприятий в вопросах здоровья, информирование работодателей о создании условий, мотивирующих к ведению здорового образа жизни на рабочем месте.

Анализируя опыт регионов-лидеров по привлечению работников предприятий к использованию платформы Атрия, следует выделить подходы, связанные с организацией межведомственного взаимодействия. Одним их наиболее ярких примеров служит Забайкальский край, где на уровне заместителя председателя Правительства края создана трехсторонняя комиссия по регулированию социально-трудовых отношений, в состав которой включены представители всех министерств, профсоюзов организаций, работодателей и директор Союза работодателей. Заседанием трехсторонней комиссии принято решение о вовлечении в реализацию КП не <70% подведомственных учреждений министерства культуры, министерства физической культуры и спорта, министерства труда и социальной защиты населения, министерства науки и образования, ЗАГСов с обязательным включением анкетирования на платформе Атрия. Подписаны соглашения о сотрудничестве по формированию КП между Министерством здравоохранения Забайкальского края и ведомствами, главами муниципальных образований. Вопросы внедрения и реализации КП регулярно обсуждаются на Межведомственном совете по укреплению общественного здоровья на территории Забайкальского края под председательством заместителя председателя Правительства края при участии руководителей ведомств, представителей общественных организаций, Роспотребнадзора, законодательного собрания, глав муниципальных образований.

В Сахалинской области организована работа Совета работодателей по вопросам укрепления здоровья работников, что даёт импульс к внедрению КП укрепления здоровья на предприятиях бизнеса. Совет ежегодно проводит конкурс "Компания для здоровья и благополучия" и выбирает предприятия региона по итогам реализации программ, оценивая меняющуюся ситуацию, в т.ч. с использованием платформы Атрия, повышает интерес работодателей и демонстрирует значимость внедрения профилактических технологий и создания здоровьесберегающей среды на рабочем месте. Важным компонентом влияния является проведение заседаний межведомственной комиссии по укреплению здоровья населения с участием руководителей и представителей администрации муниципальных образований с заслушиванием руководителей пред-

приятий, реализующих КП. Внедрение КП определено руководством региона как приоритетное направление муниципальных программ укрепления общественного здоровья, что способствует вовлечению руководителей муниципальных образований в работу с предприятиями, расположенными непосредственно на территории муниципалитета.

Оренбургским ЦОЗиМП на заседаниях трехсторонней комиссии по регулированию социально-трудовых отношений крупных городов и районов области регулярно поднимается вопрос о значимости платформы Атрия для оценки эффективности здоровьесбережения на рабочем месте. Подписано соглашение с Оренбургским областным союзом промышленников и предпринимателей по организационному и методическому сопровождению внедрения КП.

В Воронежской области в рамках межведомственного взаимодействия регионального Министерства здравоохранения, Министерства труда и занятости, Торгово-промышленной палаты и руководителя секретариата губернатора Воронежской области было разработано информационное письмо для работодателей с целью их привлечения к внедрению КП укрепления здоровья на рабочем месте во вверенных им организациях и предприятиях с включением платформы Атрия.

В Челябинской области при поддержке первого заместителя губернатора региона через совместные площадки Министерства здравоохранения региона с Главным управлением по труду и занятости (совещания, форумы), с Союзом промышленников и предпринимателей (заседания по 2 раза в год), с профсоюзами Челябинской области (регулярные школы специалистов по охране труда) осуществляется представление информации по текущей ситуации внедрения и реализации КП укрепления здоровья работающих, используется анализ проведенного анкетирования на платформе Атрия.

Одним из важных компонентов влияния на работодателей являются профсоюзные организации, так в Забайкальском крае о внедрении КП говорят на заседании Совета Федерации профсоюзов Забайкалья. Республика Башкортостан также подчеркивает, что вовлечение профсоюзных организаций влияет на достижение высоких показателей анкетирования на платформе Атрия, поскольку помогают доводить до сведения сотрудников предприятий значимость этапного внедрения и реализации КП укрепления здоровья работающих.

Оренбургская область включила в модельную КП, утвержденную на региональном уровне, обязательный раздел по анкетированию сотрудников предприятий на платформе Атрия с целью внесения его результатов в профиль здоровья трудового коллектива; аналогичный подход осуществляется и в Челябинской области, где при первичном знакомстве с руководством предприятия ЦОЗиМП озвучивается, какие аспекты раскрывает Атрия, чем ее использование в работе будет полезно работодателю. В дальнейшем результаты, полученные при анкетировании, становятся предметом повторной встречи с руководством предприятия для ознакомления с результатами и предложениями по перечню мероприятий КП.

Интересной практикой является распространение методического видеоконтента, позиционирующего платформу Атрия (в т.ч. в корпоративных социальных сетях) среди руководителей и сотрудников предприятий, с которыми Оренбургским ЦОЗиМП подписано соглашение о разработке и внедрении КП.

Эффективным инструментом привлечения внимания стало включение показателей платформы Атрия в индикаторы по оценке участников конкурса Правительства Оренбургской области и областного союза промышленников и предпринимателей "Лучшая корпоративная практика по укреплению здоровья". Опыт проведения конкурсных мероприятий широко применяется и в Республике Бурятия, где анкетирование на платформе Атрия является одним из условий конкурса на лучшую КП.

**Перспективы развития платформы Атрия в рамках Национального проекта "Продолжительная и активная жизнь"**

Платформа Атрия является востребованным практическим инструментом внедрения и оценки КП укрепления здоровья работников, подтверждением этому служит общее количество зарегистрированных на платформе пользователей, а также ежегодный прирост новых пользователей.

Работа платформы Атрия поддерживается на государственном уровне, она была разработана в рамках Национального проекта "Укрепление общественного здоровья" и включена в Федеральный проект "Активная и продолжительная жизнь", который начнется с 2025г. Минздрав России с 2024г особенно активно поддерживает работу цифровой платформы Атрия, помимо этого информирование о цифровой платформе Атрия осуществляется в рамках работы совместного проекта Совета Федерации и ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России "Профилактический щит страны". Рекомендации об интеграции платформы Атрия как практического инструмента внедрения и оценки эффективности КП укрепления здоровья работников включены в практическое руководство для специалистов ЦОЗиМП "Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика"[3].

[3] Концевая А.В., Калинина А.М., Иванова Е.С. и др. Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика. Руководство для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики. ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. 2021. Режим доступа: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/08/ukreplenie_obsh_zd.pdf.

Цифровая платформа Атрия обладает широким функционалом и является удобным инструментом на разных уровнях. Конечными пользователями цифровой платформы Атрия являются работники (персональный уровень), работодатели с подчинёнными ему структурами (уровень организации), региональные ЦОЗиМП (региональный уровень), ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и Министерство здравоохранения Российской Федерации (федеральный уровень).

В рамках нового Национального проекта планируются следующие шаги по развитию платформы (рисунок 1):

— включение отдельного раздела по работе с платформой в обновляемые Модельные КП, которые выйдут в 2025г;

— формирование алгоритмов таргетных рекомендаций работодателю на основе результатов опроса работников и самого работодателя с применением технологий искусственного интеллекта;

— погружение на платформу модельной КП с формированием таргетных рекомендаций работодателю на их основе;

— усиление сервиса формирования рекомендаций работникам, проходящим опрос на платформе с последующим формированием трека на диспансеризацию и диспансерное наблюдение по ФР в Центрах здоровья по месту жительства по мере формирования таких возможностей в рамках Национального проекта;

— усиление сервиса формирования рекомендаций регионального уровня, добавление к формированию отчета с цифровыми значениями — рекомендательной части.

Продемонстрированная организационно-функциональная модель работы ЦОЗиМП по внедрению КП укрепления здоровья работников на региональном уровне является важным составляющим работ в области общественного здоровья. Разработанная модель, в основу которой заложена цифровая платформа Атрия, может способствовать оптимизации реализации КП укрепления здоровья работников на региональном уровне.

## Заключение

Цифровая платформа Атрия — инструмент разработки и оценки КП укрепления здоровья работников — активно применяется в ежедневной практической деятельности специалистов ЦОЗиМП в 66 субъектах РФ. Разработана организационно-функциональная модель работы по внедрению КП укрепления здоровья работников на региональном уровне, в основу которой положена цифровая платформа Атрия.

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

## Литература/References


1. Lebedeva-Nesevrya NA, Tsinker MYu, Plotnikova EB, et al. Workers' health as a factor of social economic modernization of territory. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2016;(12):15-20. (In Russ.) Лебедева-Несевря Н. А., Цинкер М. Ю., Плотникова Е. Б. и др. Здоровье работающего населения как фактор социально-экономической модернизации. 2016;(12):15-20.
2. Kiseleva LS. Health as a special economic resource: theoretical review. Economics: yesterday, today, tomorrow. 2016;3:217-24. (In Russ.) Киселева Л. С. Здоровье как особый экономический ресурс: теоретический обзор. Экономика: вчера, сегодня, завтра. 2016;3:217-24.
3. Cen ST, Yan WH. Economic Growth, People's Livelihood Preferences of Local Governments and Residents' Health. Front Public Health. 2022;10:844015. doi:10.3389/fpubh.2022.844015.
4. Kontsevaia AV, Myrzamatova AO, Mukaneeva DK, et al. The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019; 22(6):18-23. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Профилактическая медицина. 2019;22(6):18-23. doi:10.17116//profmed20192206118.
5. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
6. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Ignatieva VI, et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5521. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Игнатьева В. И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9): 5521. doi:10.15829/1560-4071-2023-5521.
7. Reeves A, Basu S, McKee M, et al. Does investment in the health sector promote or inhibit economic growth? Global Health. 2013;9:43. doi:10.1186/1744-8603-9-43.
8. OECD. Promoting Health and Well-being at Work: Policy and Practices, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. 2022. doi:10.1787/e179b2a5-en.
9. Vargas-Martínez AM, Romero-Saldaña M, De Diego-Cordero R. Economic evaluation of workplace health promotion interventions focused on Lifestyle: Systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2021;77(9):3657-91. doi:10.1111/jan.14857.
10. Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3788. (In Russ.) Драпкина О. М., Котова М. Б., Максимов С. А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли

"ковидный след"? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788.
11. Murray E, Hekler EB, Andersson G, et al. Evaluating Digital Health Interventions: Key Questions and Approaches. Am J Prev Med. 2016;51(5):843-51. doi:10.1016/j.amepre.2016.06.008.
12. Soobiah C, Cooper M, Kishimoto V, et al. Identifying optimal frameworks to implement or evaluate digital health interventions: a scoping review protocol. BMJ Open. 2020;10(8):e037643. doi:10.1136/bmjopen-2020-037643.
13. Guo C, Ashrafian H, Ghafur S, et al. Challenges for the evaluation of digital health solutions — A call for innovative evidence generation approaches. npj Digit Med. 2020;3(110). doi:10.1038/s41746-020-00314-2.
14. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Ivanova ES, et al. Digital technologies in corporate health promotion programs: international and domestic experience. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(11):116-21. (In Russ.) Анциферова А. А., Концевая А. В., Иванова Е. С. и др. Цифровые технологии в корпоративных программах укрепления здоровья: международный и отечественный опыт. Профилактическая медицина. 2023;26(11):116-21. doi:10.17116/profmed202326111116.
15. Jimenez P, Bregenzer A. Integration of eHealth Tools in the Process of Workplace Health Promotion: Proposal for Design and Implementation. J Med Internet Res. 2018;20(2):e65. doi:10.2196/jmir.8769.
16. Jandoo T. WHO guidance for digital health: What it means for researchers. Digit Health. 2020;6:2055207619898984. doi:10.1177/2055207619898984.
17. Kowatsch T, Otto L, Harperink S, et al. A design and evaluation framework for digital health interventions it — Information Technology. 2019;61(5-6):253-63. doi:10.1515/itit-2019-0019.
18. Carolan S, de Visser RO. Employees' Perspectives on the Facilitators and Barriers to Engaging With Digital Mental Health Interventions in the Workplace: Qualitative Study. JMIR Ment Health. 2018;5(1):e8. doi:10.2196/mental.9146.
19. Haile C, Kirk A, Cogan N, et al. Pilot Testing of a Nudge-Based Digital Intervention (Welbot) to Improve Sedentary Behaviour and Wellbeing in the Workplace. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):5763. doi:10.3390/ijerph17165763.
20. Kazi AM, Qazi SA, Ahsan N, et al. Current Challenges of Digital Health Interventions in Pakistan: Mixed Methods Analysis. J Med Internet Res. 2020;22(9):e21691. doi:10.2196/21691.
21. Kechagias EP, Papadopoulos GA, Rokai I. Evaluating the Impact of Digital Health Interventions on Workplace Health Outcomes: A Systematic Review. Adm Sci. 2024;14:131. doi:10.3390/admsci14060131.
22. Havermans BM, Boot CR, Brouwers EP, et al. Effectiveness of a digital platform-based implementation strategy to prevent work stress in a healthcare organization: a 12-month follow-up controlled trial. Scand J Work Environ Health. 2018;44(6):613-21. doi:10.5271/sjweh.3758.
23. Adhyaru JS, Kemp C. Virtual reality as a tool to promote wellbeing in the workplace. Digit Health. 2022;8. doi:10.1177/20552076221084473.
24. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Ivanova ES, et al. Development of the set of tools and implementation of workplace well-being programs in enterprises. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2021;7:58-64. (In Russ.) Концевая А. В., Анциферова А. А., Иванова Е. С. и др. Разработка пакета инструментов планирования и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья в организационных коллективах. Экология человека. 2021;7:58-64. doi:10.33396/1728-0869-2021-7-58-64.
25. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Khudyakov MB, et al. Experience in implementing workplace wellbeing programs in Russia: results of a survey of employers on the ATRIA platform. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(6):3266. (In Russ.) Анциферова А. А., Концевая А. В., Худяков М. Б. и др. Опыт внедрения корпоративных программ укрепления здоровья на рабочем месте в Российской Федерации: результаты опроса работодателей на платформе АТРИЯ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(6):3266. doi:10.15829/1728-8800-2022-3266.
26. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Ivanova ES, et al. Workplace wellbeing programs: factors of the work process and maintaining a healthy lifestyle. Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(10):61-70. (In Russ.) Анциферова А. А., Концевая А. В., Иванова Е. С. и др. Корпоративные программы укрепления здоровья на рабочем месте: факторы трудового процесса и условия для ведения здорового образа жизни. Профилактическая медицина. 2022;25(10):61-70. doi:10.17116/profmed20222510161.
27. Antsiferova AA, Lopatina MV, Kontsevaya AV, et al. Health literacy, including related vaccination, of the working Russian population: data from a survey on the Atria platform. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(8):4112. (In Russ.) Анциферова А. А., Лопатина М. В., Концевая А. В. и др. Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья, включая вакцинацию, у работающего населения Российской Федерации по результатам опроса на платформе Атрия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):4112. doi:10.15829/1728-8800-2024-4112.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4211.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4211
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Барьеры эффективной коммуникации по вопросам вакцинации взрослых: результаты глубинных интервью с населением и медицинскими работниками Архангельской области

Лопатина М.В.[1], Кригер Е.А.[2], Низовцева Н.Р.[2], Кудрявцев А.В.[2], Яковлева В.А.[3], Зиновьева В.А.[1], Усова Е.В.[1], Концевая А.В.[1], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России. Архангельск; [3]ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

Эффективность общения с врачом на тему вакцинопрофилактики часто определяет решение пациента о прививке. Однако сложности и барьеры коммуникации, возникающие в этой связи, остаются недостаточно изученными.

**Цель.** Исследовать факторы, влияющие на коммуникацию между врачами и взрослыми пациентами по вопросам вакцинации.

**Материал и методы.** На основе подхода Всемирной организации здравоохранения по адаптации программ иммунизации в мае-июне 2024г в Архангельской области проведено качественное исследование, включающее 18 полуструктурированных личных глубинных интервью по вопросам вакцинации взрослых с двумя целевыми группами — взрослое население (n=12) и медицинские работники (n=6). Интервью были расшифрованы и проанализированы двумя независимыми экспертами с использованием нарративного контент-анализа.

**Результаты.** По мнению представителей населения, факторами, препятствующими коммуникации и положительному решению взрослого человека о вакцинации, были: недостаток информации о вакцинах и возможных реакциях организма, отсутствие темы вакцинации в разговоре с медицинским работником или формальный подход в ее преподнесении. По мнению медицинских работников, препятствиями были предубеждения и мифы относительно вакцин, бытующие среди населения. Среди проблем на организационном уровне со стороны населения отмечена нехватка времени у врачей для обсуждения вакцинации на приеме; со стороны медицинских работников — отсутствие единого информационного поля в вопросах вакцинации, наглядной информации для пациентов, а также логистические проблемы (недостатки преемственности в передаче информации по вакцинации населения между медицинскими учреждениями и между медицинскими работниками).

**Заключение.** Выявленные в результате исследования барьеры, препятствующие эффективной коммуникации по вопросам вакцинации, могут создать основу для разработки мер по их устранению и по увеличению охвата вакцинацией взрослого населения. Разработанный и представленный инструмент для проведения личных глубинных интервью может быть использован исследователями и специалистами в области укрепления общественного здоровья для изучения проблем коммуникации по вопросам вакцинации взрослых.

**Ключевые слова:** вакцинация, коммуникация, взрослое население, медицинские работники, глубинные личные интервью, Архангельская область.

**Благодарности.** Приносим благодарность экспертам Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, разработчикам подхода TIP Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malue Nielsen за консультации и методическую поддержку при подготовке к исследованию.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 24/09-2024
**Рецензия получена** 21/10-2024
**Принята к публикации** 12/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Лопатина М.В., Кригер Е.А., Низовцева Т.Р., Кудрявцев А.В., Яковлева В.А., Зиновьева В.А., Усова Е.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Барьеры эффективной коммуникации по вопросам вакцинации взрослых: результаты глубинных интервью с населением и медицинскими работниками Архангельской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4211. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4211. EDN PIEFFG

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

[Лопатина М.В.* — к.м.н., магистр общественного здоровья, руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-6572-0592, Кригер Е.А. — к.м.н., магистр общественного здоровья, доцент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5179-5737, Низовцева Т.Р. — ассистент кафедры психиатрии и клинической психологии, ORCID: 0009-0003-0962-1532, Кудрявцев А.В. — зав. международным центром научных компетенций, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Яковлева В.А. — магистрант кафедры биохимии медицинского института, ORCID: 0009-0006-1590-7598, Зиновьева В.А. — н.с. лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0002-2567-711X, Усова Е.В. — с.н.с. лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0002-6822-1681, Концевая А.В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Barriers to effective communication on adult vaccination: results of in-depth interviews with the population and healthcare professionals of the Arkhangelsk Oblast

Lopatina M. V.[1], Kriger E. A.[2], Nizovtseva N. R.[2], Kudryavtsev A. V.[2], Yakovleva V. A.[3], Zinovieva V. A.[1], Usova E. V.[1], Kontsevaya A. V.[1], Drapkina O. M.[1]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Northern State Medical University. Arkhangelsk;
[3]Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

The effectiveness of communication with a doctor on vaccination often determines a patient's decision to vaccinate. However, the related difficulties and barriers remain insufficiently studied.

**Aim.** To study the factors influencing communication between doctors and adult patients on vaccination issues.

**Material and methods.** Based on the World Health Organization approach to adapting immunization programs, a qualitative study was conducted in May-June 2024 in the Arkhangelsk region, including 18 semi-structured personal in-depth interviews on adult vaccination with two following target groups: adult population (n=12) and health workers (n=6). The interviews were transcribed and analyzed by two independent experts using narrative content analysis.

**Results.** According to population representatives, there were following factors hindering communication and consent to vaccination: lack of information about vaccines and possible reactions; no discussion of vaccination with a healthcare professional or a formal approach to it. According to health workers, the barriers were prejudices and myths about vaccines among the population. Among the management problems, the population noted the lack of time for doctors to discuss vaccination at the appointment; healthcare workers noted the lack of a unified information on vaccination issues, lack of visual information for patients, and logistical problems (impaired continuity in transferring information on vaccination of the population between health institutions and healthcare workers).

**Conclusion.** The identified barriers to effective communication on vaccination can form the basis for developing measures to eliminate them and increase adult vaccination coverage. The developed and presented tool for conducting personal in-depth interviews can be used by researchers and specialists in the field of public health promotion to study the problems of communication on adult vaccination.

**Keywords:** vaccination, communication, adult population, healthcare workers, in-depth personal interviews, Arkhangelsk region.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** We are grateful to the WHO Regional Office for Europe experts, developers of the TIP approach Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malue Nielsen for consultations and methodological support.

Lopatina M. V.* ORCID: 0000-0001-6572-0592, Kriger E. A. ORCID: 0000-0001-5179-5737, Nizovtseva N. R. ORCID: 0009-0003-0962-1532, Kudryavtsev A. V. ORCID: 0000-0001-8902-8947, Yakovleva V. A. ORCID: 0009-0006-1590-7598, Zinovieva V. A. ORCID: 0000-0002-2567-711X, Usova E. V. ORCID: 0000-0002-6822-1681, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: MLopatina@gnicpm.ru

**Received:** 24/09-2024
**Revision Received:** 21/10-2024
**Accepted:** 12/11-2024

**For citation:** Lopatina M. V., Kriger E. A., Nizovtseva N. R., Kudryavtsev A. V., Yakovleva V. A., Zinovieva V. A., Usova E. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Barriers to effective communication on adult vaccination: results of in-depth interviews with the population and healthcare professionals of the Arkhangelsk Oblast. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4211. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4211. EDN PIEFFG

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), TIP — Tailoring Immunization Programs (подход ВОЗ по адаптации программ иммунизации).

## Введение

Расширение охвата населения вакцинацией является основополагающей целью программы иммунизации, поскольку это способствует предотвращению инфекционных заболеваний и увеличению продолжительности и качества жизни [1].

Стратегии увеличения охвата вакцинацией включают меры, как со стороны системы здравоохранения (например, обеспечение доступности вакцинации, подготовка медицинских работников, организация процесса), так и со стороны населения (включая уровень знаний, семейные и культурные особенности, личный опыт). В исследованиях больше внимания уделяется мерам со стороны системы здравоохранения, тогда как факторы, связанные с населением, изучаются реже [2]. В то же время именно эти факторы являются основой для формирования отношения к вакцинации. Вопросы, связанные с вакцинацией, часто вызывают у населения сомнения и опасения, что может привести к отказу от прививок. В этом контексте важнейшую роль играет эффективная коммуникация медицинских работников с пациентами. Дезинформированность, негативный опыт, неверные интерпретации полученной информации приводят к предвзятости в отношении вакцинации усложняют общение врача и пациента и требуют специальных навыков профессионального общения [3].

Коммуникационные стратегии, направленные на улучшение общения врача и пациента являются одной из мер поддержки первичной медико-санитарной помощи, позволяющей устранить барьеры для оказания более качественной медицинской помощи [2]. Ряд исследований посвящен вопросам коммуникации в вопросах вакцинации в России [4, 5] и за рубежом [6, 7], построению диалога медицинских работников с пациентами, в частности, сомневающимися в вакцинации и разработке риск-коммуникации и в отношении вопросов безопасности вакцин. Однако вопросы, каса-

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Эффективная коммуникация медицинского работника и пациента является ключевым моментом для успешной реализации вакцинации взрослого населения.
- Вопросы, касающиеся сложностей и барьеров коммуникации между медицинскими работниками и пациентами, остаются недостаточно изученными.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Выявление факторов, влияющих на коммуникацию между медицинскими работниками и пациентами по вопросам вакцинации взрослого населения.
- Разработан и представлен инструмент для проведения личных глубинных интервью с представителями населения и медицинских работников для изучения барьеров в коммуникации в вопросах вакцинации взрослого населения.
- Для разработки эффективной стратегии по повышению охвата вакцинацией взрослого населения необходимо выявлять и учитывать существующие барьеры к эффективному общению между медицинскими работниками и пациентами по вопросам вакцинации.

**Key messages**

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

- Effective communication between health workers and patients is a key point for the successful implementation of adult vaccination.
- Difficulties and barriers of communication between health workers and patients remain insufficiently studied.

**What might this study add?**

- Identification of factors influencing communication between health workers and patients on issues of adult vaccination.
- A tool for personal in-depth interviews with population and health workers to study barriers in communication on adult vaccination has been developed and presented.
- To develop an effective strategy for increasing adult vaccination coverage, existing barriers to effective communication between health workers and patients on vaccination should be identified and took into account.

ющиеся факторов, влияющих на коммуникацию между врачами и взрослыми пациентами на тему вакцинации, остаются недостаточно изученными. Именно поэтому определение факторов, определяющих успешность коммуникации по вопросам вакцинации, является важным для повышения охвата вакцинацией и укрепления доверия системе здравоохранения.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан подход, представленный в "Руководстве по адаптации программ иммунизации" (Tailoring Immunization Programmes, TIP)[1], для выявления факторов, способствующих или препятствующих вакцинации с применением качественных методов исследования. В настоящее время поведенческие исследования в области здравоохранения проводятся на стыке гуманитарных наук, таких как психология, антропология, когнитивные и социальные науки. Основным предметом выступает поведение человека и процесс принятия решений. Данные подходы особенно актуальны в контексте развития пациент-ориентированного подхода в здравоохранении [8]. Качественные исследования по изучению поведенческих факторов, способны обеспечить основу для разработки стратегии, направленной на решение проблем вакцинопрофилактики взрослого населения, повышение доверия к вакцинации, увеличение охвата профилактическими прививками и, в конечном итоге, улучшение качества жизни и обеспечение долголетия[2].

В целях повышения приверженности к вакцинации населения и медицинских работников ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с 2023г в рамках государственного задания проводит исследование в трех регионах Российской Федерации. Пилотным регионом стала Архангельская область.

Целью исследования было изучение факторов, влияющих на коммуникацию между врачами и взрослыми пациентами по вопросам вакцинации.

## Материал и методы

Личные глубинные интервью проводились в мае-июне 2024г и представляли собой второй этап качествен-

[1] World Health Organization. Guide to tailoring immunization programmes. http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2019/tip-tailoring-immunization-programmes-2019 (23.10. 2019).

[2] Поведенческие и социальные факторы вакцинации: инструменты и практические рекомендации по достижению высоких показателей охвата. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022. http://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240049680 (13.04.2022).

**Таблица 1**

План проведения глубинного интервью с населением

| Вопрос/инструкция | Обоснование |
|---|---|
| Введение. Здравствуйте, меня зовут [ИМЯ ИНТЕРВЬЮЕРА]; я представляю [НАЗВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ].<br>Мы проводим данное интервью с целью обсуждения проблем вакцинации взрослых в [регионе].<br>Интервью займет примерно 20 минут. Ваше участие полностью добровольное и анонимное.<br>Ваши ответы на вопросы будут конфиденциальными. Если Вы не захотите отвечать на вопрос или решите прервать интервью, Вам будет достаточно мне об этом сообщить.<br>Вы бы хотели принять участие в данном интервью?<br>Можно ли мне записать наш разговор? (чтобы не упустить ничего важного) | Введение, необходимое для получения информированного согласия участника до начала интервью |
| **Пожалуйста, расскажите немного о себе (возраст, работа, семья).**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>• **Кто проживает вместе с Вами?** | Вопрос-знакомство.<br>Позволяет понять личные обстоятельства и семейное положение респондента |
| **Расскажите, как формировалось Ваше личное отношение к вакцинации.**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>• **Вспомните конкретные ситуации, которые повлияли или изменили Ваше мнение и решение о вакцинации.** | Узнать мнение/позицию в отношении вакцинации и как оно влияет на принятие решения |
| **Какие ситуации (чьи слова или действия) побудили Вас усомниться или наоборот убедиться в пользе и необходимости вакцинации?**<br>**Пожалуйста, расскажите об этом опыте.** | Изучить опыт и факторы/ситуации, способствующие или препятствующие вакцинации |
| **Вспомните ситуацию, когда Вы разговаривали с врачом о прививках.**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>• **Какие вопросы Вас волновали?**<br>• **Как вел себя врач, что говорил?**<br>• **Получили ли Вы ответы на ваши вопросы?**<br>• **Что Вы чувствовали во время разговора о вакцинации?** | Изучить опыт обсуждения вопроса вакцинации с врачом |
| **Вы когда-нибудь сомневались в необходимости вакцинации/испытывали затруднения с принятием решения?**<br>**Если да, то расскажите поподробнее о таких ситуациях.**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>**В чем заключалась сложность? Какие шаги Вы предпринимали для поиска решения?** | Выявить ситуации, в которых респондент сталкивается со сложностями в отношении принятия решения о вакцинации и способы их решения |
| **Что Вам хотелось бы изменить/улучшить в общении о вакцинации с врачом? И почему?** | Определить предложения, не выявленные в предыдущем блоке вопросов.<br>Заключительный вопрос |

ного исследования проблем вакцинации взрослых после проведения фокус-групп с населением и медицинскими работниками [9].

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 03-01/23 от 25.07.2023г).

Личные глубинные интервью организовывались и проводились командой специалистов, включающей руководителя научно-исследовательской работы (НИР) в Архангельской области, клинического психолога и врача-инфекциониста. Личные интервью с населением проводились в ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" (СГМУ), с медицинскими работниками — на базе медицинских организаций. Для проведения интервью были подготовлены помещения и необходимые печатные материалы, а также было организовано техническое обеспечение для подключения федерального координатора исследования и аудиозаписи.

В интервью изучались взгляды населения и медицинских работников на барьеры и факторы, препятствующие вакцинации взрослого населения, с акцентом на вопросы коммуникации.

Для того чтобы рассмотреть вопросы коммуникации с позиций двух взаимодействующих сторон, глубинные интервью проводились в двух целевых группах: население в возрасте ⩾18 лет и медицинские работники (врачи и медсестры) [9].

Отбор участников для глубинного интервью среди населения и медицинских работников проводился в соответствии с методологией ВОЗ[1] методом целенаправленной (неслучайной) выборки — участники отбирались согласно набору характеристик для каждой целевой группы, обеспечивающих разнообразие взглядов, мнений, убеждений и опыта [9].

При отборе представителей взрослого населения для проведения глубинных интервью использовались заданные критерии: возраст <60 лет, мужчины и женщины, с высшим образованием и без высшего образования, согласно которым было отобрано 12 человек (6 мужчин и 6 женщин) по 3 человека с высшим образованием и без высшего образования.

Для проведения глубинных интервью с медицинскими работниками были отобраны врачи-терапевты, врачи-специалисты разного профиля, фельдшеры, выполняющие роль участковых терапевтов (3 человека), и средний медицинский персонал в возрасте до 60 лет (3 человека).

Отбор представителей населения для участия в глубинных интервью проводился двумя исполнителями НИР из числа неблизких знакомых с целью обеспече-

**Таблица 2**

План проведения глубинного интервью с медицинскими работниками

| Вопрос/инструкция | Обоснование |
|---|---|
| Введение. Здравствуйте, меня зовут [ИМЯ ИНТЕРВЬЮЕРА]; я представляю [НАЗВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ]. Мы проводим данное интервью с целью изучения проблем вакцинации взрослого населения в [регионе].<br>Опрос займет примерно 20 минут. Ваше участие полностью добровольное и анонимное. Ваши ответы на вопросы будут конфиденциальными. Если Вы не захотите отвечать на вопрос или решите прервать интервью, Вам будет достаточно мне об этом сообщить.<br>Вы бы хотели принять участие в данном интервью?<br>Можно ли мне записать наш разговор? (чтобы не упустить ничего важного) | Получение информированного согласия респондента до начала интервью |
| **Пожалуйста, расскажите немного о себе: возраст, семейное положение, должность, специальность.**<br>*Уточняющий вопрос:*<br>• **Расскажите, как Ваша работа связана с вакцинацией, какую роль Вы исполняете, каковы Ваши обязанности.** | Вопрос-знакомство.<br>Позволяет понять роль и обязанности респондента в отношении вакцинации |
| **Пожалуйста, опишите Ваше отношение к вакцинации в настоящий момент, как оно сформировалось, вспомните ситуации/слова/действия, которые повлияли или изменили Ваше мнение о вакцинации.**<br>*Уточняющий вопрос:*<br>• **Как Ваше личное мнение отражается на Вашей работе по вопросам вакцинации?** | Выяснить отношение к вакцинации и его влияние на работу по вопросам вакцинации |
| **Скажите, у Вас бывали ситуации, когда Вам было сложно разговаривать с пациентом о вакцинации? Если да, то в чем заключалась сложность?**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>• **Как Вы выстраивали контакт с пациентом?**<br>• **Получилось ли у Вас донести до пациента информацию, о которой Вы считали нужным рассказать?**<br>• **Если у Вас не получилось, как Вы думаете, почему так произошло?** | Изучить подробности коммуникации респондента с пациентами в работе, связанной с вакцинацией, возникающие сложности и способы их решения |
| **С какими сомнениями/возражениями пациентов в отношении вакцинации Вы чаще всего сталкиваетесь?** | Выявить наиболее часто встречающиеся возражения и сомнения пациентов |
| **Как Вы реагируете на негативные/неверные (на Ваш взгляд) высказывания о вакцинации?**<br>*Уточняющие вопросы:*<br>• **Что Вы делаете/говорите, когда пациент сомневается?**<br>• **Что Вы делаете/говорите, когда пациент отказывается от вакцинации?**<br>• **Что Вы чувствуете в таких ситуациях и как Ваше эмоциональное состояние влияет на общение с пациентом?**<br>• **Какие профессиональные знания и навыки помогают Вам в работе с сомневающимися или негативно настроенными пациентами?**<br>• **Что Вы посоветуете коллегам, которые сталкиваются с аналогичными ситуациями в работе** (поделитесь приемами эффективного/продуктивного общения о вакцинации из личного опыта)**?** | Выявить, как респондент справляется с возражениями, сомнениями и негативными реакциями пациентов |
| **Что бы Вам хотелось изменить/улучшить в общении с пациентами о вакцинации и почему?** | Определить предложения, не выявленные в предыдущем блоке вопросов.<br>Заключительный вопрос |

ния разнообразия относительно профессии, занятости и социального статуса (работающие, обучающиеся, неработающие, домохозяйки). Половина участников (6 человек) была отобрана из числа участников исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний регионах Российской Федерации. Третье обследование), проходивших опрос для оценки грамотности в вопросах вакцинации (Г-ВАК) с применением адаптированного европейского вопросника по оценке грамотности в вопросах вакцинации, разработанной в рамках проекта $HLS_{19}$ ($HLS_{19}$-VAC), в рамках данной НИР [10] и высказавших при опросе предложения по улучшению вакцинации взрослого населения.

При проведении глубинных интервью все участники исследования подписывали два экземпляра информированного согласия. Один экземпляр оставался у исследователей, второй отдавался участнику. В процессе проведения глубинных интервью проводилась аудиозапись обсуждений с целью дальнейшего анализа, при этом обеспечивалась полная конфиденциальность и после анализа записи были удалены.

Для обеспечения структуры интервью использовались перечни вопросов, составленные отдельно для населения и медицинских работников (таблицы 1 и 2), на основании адаптированных на русский язык инструментов ВОЗ[2]. Длительность интервью составляла 20 мин. Продолжительность интервью обусловлена количеством вопросов с фокусом на проблемы коммуникации.

Согласно рекомендациям ВОЗ, используемая методика предполагает проведение до 10 интервью с представителями взрослого населения и до 6 интервью с медицинскими работниками[1]. Количество проведенных интервью считается достаточным, когда интервьюеры перестают получать новую информацию от респондентов[2]. Соответственно, в рамках настоящего исследования было проведено 18 полуструктурированных личных глубинных интервью в двух целевых группах: взрослое население (n=12) и медицинские работники (n=6).

Интервью были расшифрованы и проанализированы с использованием нарративного контент-анализа, который является базовым методом качественного анализа и позволяет структурировать и интерпретировать большие объемы информации с учетом последовательности и структуры рассказов, изложенных участниками. Для иллюстрации и подтверждения сделанных выводов полученные результаты контент-анализа представлены с использованием типичных высказываний (цитат) респондентов.

С помощью подхода ВОЗ по адаптации программ иммунизации были выявлены факторы, которые влияют на коммуникацию по вопросам вакцинации с позиций двух взаимодействующих сторон — населения и медицинских работников.

## Результаты и обсуждение

По нашим данным, исследование по выявлению барьеров, препятствующих эффективной коммуникации врача и пациента по вопросам вакцинации взрослых с использованием качественных методов, разработанных ВОЗ, было проведено в России впервые.

**Результаты личных глубинных интервью с представителями населения**

В интервью с населением приняло участие 12 человек в возрасте до 60 лет: 6 женщин со средним и высшим образованием (студентка ВУЗа по специальности ландшафтная архитектура, воспитатель, массажист, работник филармонии, педагог дополнительного образования, документовед) и 6 мужчин со средним и высшим образованием (web-разработчик, магистрант ВУЗа, руководитель IT (information technology, информационные технологии)-проектов, руководитель подразделения предприятия (логистика), работник пожарной охраны (пенсионер), слесарь водоканала, неработающий (раньше работал инкассатором).

Представители населения сообщили о положительном отношении к вакцинации в рамках Национального календаря профилактических прививок и о настороженном отношении — к вакцинации против COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г) и ежегодной вакцинации против сезонного гриппа. По мнению респондентов, отношение к вакцинации формировалось преимущественно на основании личного опыта. Женщина с высшим образованием отметила: *"Есть сомнения в отношении отдельных вакцин в связи с негативным опытом и возможными осложнениями"*. Мужчины склонны самостоятельно принимать решения в отношении вакцинации: *"Вакцинация нужна в определенных ситуациях, например, выезд за границу, в напряженной эпидемиологической ситуации". "Отношусь настороженно к новым вакцинам, мало исследованным. От гриппа не прививаюсь. Укрепляю иммунитет самостоятельно"*. При этом отмечалось, что для самостоятельного принятия обоснованного решения необходима исчерпывающая информация: *"Информация дается человеку, и он выбирает..., если не давать информацию, то у человека нет выбора"*. Информацию о вакцинации респонденты предпочитали получать от врача в личной беседе, а также в виде информационных буклетов. При этом *"Информация должна быть четкой, конкретной (никаких сложных терминов), чтобы любой человек мог понять". "Нужен отдельный сайт с достоверной информацией о вакцинации, о котором все будут знать: какие прививки надо делать, когда, для чего и от чего это убережет". "Желательно, чтобы на руках у пациента был личный график/карточка с датами прививок, чтобы он знал, когда ему необходимо делать прививку (год, дата, напоминание)"*.

Респонденты сообщали о противоречивости и неоднозначности информации о вакцинации против COVID-19: *"Информация в интернете "двоякая", "Вакцина вызывала недоверие, было непонятно (поможет/не поможет)"*. Негативное отношение также было связано с ощущением принуждения к вакцинации и отсутствия выбора: *"По приказу работодателя, иначе отстранят от работы", "Когда делал вакцину от COVID-19, информацию не давали, да уже и не спрашивал, т.к. выбора не было"*.

Женщины вне зависимости от уровня образования были склонны доверять собственному опыту и опыту окружающих в вопросах вакцинации. Информации из интернета, социальных сетей доверяли мужчины с высшим образованием, при этом сообщалось о склонности перепроверять информацию из разных источников, а мужчины со средним образованием доверяли телевидению.

Ни один из респондентов не смог вспомнить разговор с врачом о прививках. Женщина с высшим образованием отметила: *"Не было разговоров с врачом-терапевтом о вакцинации", "Врач-гинеколог однажды предложила сделать прививку, т.к. подошли сроки"*. По мнению женщины со средним образованием, есть недостаток коммуникации по вопросам вакцинации с медицинскими работниками: *"Общение перед прививкой проходит в формальном режиме, поверхностно", "Недостаточно информации о самих вакцинах и возможных реакциях после вакцинации, нет полноценного осмотра"*. Женщина с высшим образованием отметила: *"Сомнения есть всегда, информации много, сложно ориентироваться, никто не разъясняет, не разговаривает с пациентами, не успокаивает"*. Мужчины также отметили, что с ними врачи не проводили беседы о вакцинации *"У врачей нет на это времени", "Процедурная медсестра не объясняла про вакцину, только сказала про реакцию на вакцину (температура, слабость)"*.

В отношении коммуникации с врачом важным фактором для женщин со средним образованием было внимательное отношение к пациентам перед

вакцинацией: *"Важен диалог с врачом — директива отталкивает"*. Кроме этого, в качестве меры по оптимизации вакцинации взрослого населения было предложено серологическое обследование перед вакцинацией для оценки наличия специфических антител и включение вакцинации в перечень процедур, осуществляемых в рамках диспансеризации.

Женщины с высшим образованием отметили необходимость улучшения коммуникативных навыков медицинских работников: *"Необходимо более подробно беседовать с пациентами о вакцинопрофилактике, объяснять как положительные аспекты, так и риски"*. Среди важных качеств медицинских работников, необходимых для эффективной коммуникации, отмечались уважительное отношение, эмпатия, *"терпеливость, корректность к пациенту"*. *"Пациенты могут задавать глупые вопросы, слишком много вопросов. Мне бы хотелось, чтобы мне корректно отвечали"*. *"Бывают взрослые, которые боятся уколов. Их нужно суметь поддержать, успокоить"*.

Мужчины с высшим образованием также отметили, что им требуются разъяснения пользы и возможных реакций на введение вакцин, а также последствий отказа от вакцинации: *"В коммуникации врач должен в форме диалога предлагать разные варианты на выбор"*. *"Привлекает открытость, прогрессивность молодых специалистов, быстрое принятие решений"*. Мужчины также отмечали организационные моменты, влияющие на эффективность коммуникации: *"Необходимо увеличить время приема и сократить количество пациентов у врача, иначе им просто некогда разговаривать, и к ним не хочется обращаться с вопросами"*.

Согласно данным, приведенным в ряде исследований [11-13], недостаток времени у медицинских работников для детального обсуждения вопросов вакцинации является одной из ключевых проблем коммуникации. Это ведет к поверхностному объяснению, что, в свою очередь, может способствовать появлению сомнений у пациентов.

Мужчины со средним образованием отметили также организационные барьеры для коммуникации в вопросах вакцинации и недостаточную компетентность молодых специалистов: *"У врачей большая нагрузка, с пациентами не разговаривают, вместо врачей работают "студенты", у которых мало опыта, знаний по этим вопросам"*. В то же время женщины подчеркивали бóльшую грамотность и желание помочь в принятии решения со стороны молодых врачей: *"По опыту, пожилые врачи чаще индифферентны"*.

**Результаты личных глубинных интервью с медицинскими работниками**

В интервью с медицинскими работниками приняло участие 6 специалистов в возрасте до 60 лет: 2 мужчин и 4 женщины, со средним и высшим образованием, в числе которых были врач-терапевт городской поликлиники, врач-инфекционист центра инфекционных болезней областной клинической больницы, врач-эпидемиолог клинической психиатрической больницы, главная медицинская сестра городской поликлиники, процедурная медицинская сестра поликлиники, медицинская сестра центра инфекционных болезней областной клинической больницы.

Медицинские работники, которые участвовали в личных глубинных интервью, всецело поддерживали вакцинацию. По мнению врачей, многое зависит от позиции руководителя в медицинском учреждении. Если руководство активно поддерживает вакцинацию, это позитивно влияет на взаимодействие медицинских работников с пациентами.

В отношении ситуаций, когда было сложно разговаривать с пациентом о вакцинации (негативное отношение пациента к вакцинации), врачи отметили, что сначала узнавали причину такого отношения, старались развеять предубеждения/мифы в отношении вакцинации. Врачами подчеркивалась необходимость проведения повторных бесед с негативно настроенными в отношении вакцинации пациентами.

Недостаточная информированность пациентов может оказывать существенное влияние на принятие решений о вакцинации. У некоторых пациентов отсутствует четкое понимание необходимости вакцинации, особенно если заболевание, от которого вакцина защищает, воспринимается как редкое или неопасное. В таких случаях важно, чтобы медицинский работник донес до пациента значимость коллективного иммунитета и последствия отказа от вакцинации [14].

Медицинские сестры отмечали, что некоторые пациенты уверены, что им не нужна вакцинация и они не заболеют. Для эффективной коммуникации с такими пациентами необходимы разъяснения, например: *"представить эпидемиологическую обстановку в городе"*, объяснить, какой риск представляет заболевание для здоровья. В то же время подчеркивалась важность понимания человеком личной ответственности за принятое решение: *"Вообще считаю, что не должна убеждать взрослого дееспособного человека, люди сами должны принимать решения. Противников убеждать бесполезно. А тем, кто сомневается, надо приводить конкретные примеры, тогда сразу принимают решения"*.

В качестве наиболее часто встречающихся сомнений/заблуждений пациентов в отношении вакцинации, с которыми сталкивались врачи, было отмечено следующее: *"Многие до сих пор считают, что прививают вирус, от прививки можно заболеть"*. *"Внутренний страх, ложная информация (СМИ, слухи), мнение, что прививка ничего не дает, боязнь последствий прививки"*. Врачи отметили, что в таких случаях, как правило, удается убедить, благодаря

доступному объяснению, поскольку пациенты зачастую просто не владеют необходимой информацией. Убедить сомневающихся помогает личный опыт врача, умение выстроить спокойную доверительную беседу, навыки общения с различными психотипами.

Медицинские сестры также отметили, что им помогает личный опыт, спокойный тон, уверенность в своих словах. Страх возможных реакций и общее беспокойство по поводу вакцинации часто мешают пациентам принимать рациональные решения. Такие эмоциональные барьеры требуют от медицинских работников высокой степени эмпатии и терпения, чтобы преодолеть сопротивление пациента [15]. По мнению медсестер, наиболее частые сомнения и возражения пациентов касаются возможных реакций на введение вакцин: *"Увидели осложнения у одних, думают, что у них будет так же. В таком случае, приводим пример: от одного препарата у одного пациента может быть аллергическая реакция, а другому помогло".*

Использование информации о поддержке вакцинации со стороны большинства религиозных групп может быть полезным инструментом в коммуникации по вопросам вакцинации [15] *"Иногда отказы происходят по религиозным соображениям. В таких случаях говорим, что ни в одной религии не прописаны рекомендации отказа от вакцинации".*

Врачи-специалисты сообщили, что решение логистических вопросов и обеспечение преемственности информации между медицинскими специалистами и учреждениями могло бы поспособствовать повышению эффективности охвата населения вакцинацией: *"Сразу направлять пациентов на вакцинацию, а не отпускать в никуда — пока пациент помнит, настроен и готов вакцинироваться". "Пока пациент запишется к терапевту, пройдет время".*

Кроме того, врачи отметили, что, наглядная, красиво оформленная информация для пациентов могла бы стать хорошим подспорьем в их работе.

Медсестры предложили создание единого информационного поля по вопросам вакцинации. *"Бывает так, что где-то по телевизору проходит информация, что вакцина доступна для всех — все приходят вакцинироваться, а по факту ее еще нет. Это вызывает негатив пациентов, затрудняет коммуникацию — все претензии и жалобы направляются в адрес медсестер — это задевает, опускаются руки".*

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены основные барьеры, препятствующие эффективной коммуникации врача и пациента по вопросам вакцинации взрослых. По результатам опроса населения такими факторами были: недостаток информации о вакцинах и возможных реакциях после вакцинации, недостаток обсуждения вопросов вакцинации с медицинским работником, формальный подход. По мнению медицинских работников, коммуникацию усложняют предубеждения/мифы и негативное отношение к вакцинации населения. Среди организационных моментов представителями населения отмечена: нехватка времени у врачей для общения на приеме; медицинские работники подчеркнули отсутствие единого информационного поля в вопросах вакцинации, наглядной информации для пациентов и логистические проблемы, в частности, отсутствие преемственности в передаче информации по вакцинации населения между медицинскими учреждениями и между медицинскими работниками.

**Ограничения исследования.** Полученные в Архангельской области результаты исследования могут иметь ограниченную обобщаемость ввиду территориальных особенностей. Подобные исследования желательно проводить и в других регионах и отдельных медицинских организациях для лучшего понимания ситуации и планирования более эффективных мероприятий на местах.

## Заключение

В ходе проведенного исследования разработан и апробирован инструмент, предназначенный для выявления барьеров, препятствующих эффективной коммуникации по вопросам вакцинации взрослого населения, который может быть рекомендован к использованию исследователями и специалистами в области укрепления общественного здоровья.

Результаты настоящего исследования формируют основу для разработки обучающей программы и материалов для улучшения коммуникации по вопросам вакцинации на индивидуальном уровне "медработник — пациент", на системном уровне "система здравоохранения — пациент", а также для принятия иных организационных мер, направленных на решение проблем вакцинопрофилактики взрослого населения.

**Благодарности.** Приносим благодарность экспертам Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, разработчикам подхода TIP Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malue Nielsen за консультации и методическую поддержку при подготовке к исследованию.

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

## Литература/References


1. Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunization of adults. Methodological recommendations. M.: Federal State Budgetary Institution "NMRC TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2020. p. 248. (In Russ.) Драпкина О. М., Брико Н. И., Костинов М. П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2020. p. 248. ISBN: 978-5-6043991-3-2.
2. Aslam F, Babar Z, Madni MA, et al. Unveiling and addressing implementation barriers of vaccination communication strategy: Perspectives from government officials at national and provincial levels. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(7):2153513. doi:10.1080/21645515.2022.2153513.
3. Kostinov MP, Lukachev IV. Possibilities for improving vaccine prevention in modern Russia. Possibilities of enhancement of vaccine prophylaxis in contemporary Russia. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2016;93(4):60-5. (In Russ.) Костинов М. П., Лукачев И. В. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;93(4):60-5. doi:10.36233/0372-9311-2016-4-60-65.
4. Briko NI, Feldblium IV, Alyeva MKh, et al. The concept of risk communications to ensure adherence to vaccination as a necessary component of the strategic development of immunoprophylaxis in Russia. Public Health. 2021;1(1):32-43. (In Russ.) Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М. Х. и др. Концепция риск-коммуникаций по обеспечению приверженности к вакцинации как необходимая составляющая стратегического развития иммунопрофилактики в России. Общественное здоровье. 2021;1(1):32-43. doi:10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43.
5. Ermolenko KD, Kharit SM, Ruleva AA, et al. Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(1):114-24. (In Russ.) Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1):114-24. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124.
6. Bahri P, Rägo L. CIOMS Guide to vaccine safety communication. Executive summary. Vaccine. 2019;37(3):401-8. doi:10.1016/j.vaccine.2018.11.082.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Effective communication around the benefit and risk balance of vaccination in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2024. ISBN: 978-92-9498-721-1. doi:10.2900/274174.
8. Halfin RA, Madyanova VV, Kachkova OE, et al. Patient-centered medicine: background to the transformation and components. RUDN Journal of Medicine. 2019;23:104-14. (In Russ.) Хальфин Р. А., Мадьянова В. В., Качкова О. Е. и др. Пациентоориентированная медицина: предпосылки к трансформации и компоненты. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019;23:104-14. doi:10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114.
9. Lopatina MV, Krieger EA, Kudryavtsev AV, et al. Qualitative research methods in studying the problems of adult population vaccination: relevance and design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3833. (In Russ.) Лопатина М. В., Кригер Е. А., Кудрявцев А. В. и др. Качественные методы исследования в изучении проблем вакцинации взрослого населения: актуальность и дизайн. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3833. doi:10.15829/1728-8800-2023-3833.
10. Pelikan JM, Link T, Straßmayr C, et al. Measuring comprehensive, general health literacy in the general adult population: the development and validation of the HLS19-Q12 instrument in seventeen countries. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):14129. doi:10.3390/ijerph192114129.
11. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, et al. Addressing the vaccine confidence gap. Lancet. 2014;378(9790):526-35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60699-8.
12. Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(8):1763-73. doi:10.4161/hv.24657.
13. Hickler B, MacDonald NE, Senouci K, et al. Efforts to monitor global progress on individual and community demand for immunization: Development of definitions and indicators for the Global Vaccine Action Plan Strategic Objective 2. Vaccine. 2019;37(40):6009-16. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.032.
14. Dubé E, Gagnon D, Nickels E, et al. Mapping vaccine hesitancy — Country-specific characteristics of a global phenomenon. Vaccine. 2015;32(49):6649-54. doi:10.1016/j.vaccine.2015.09.039.
15. Tiwana MH, Smith J. Faith and vaccination: a scoping review of the relationships between religious beliefs and vaccine hesitancy. BMC Public Health. 2024;24(1):1806. doi:10.1186/s12889-024-18873-4.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4149.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4149
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Основные результаты оценки уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в Ямало-Ненецком автономном округе

Усова Е.В.[1], Лопатина М.В.[1], Концевая А.В.[1], Токарев С.А.[2], Половодова Н.С.[2], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ГБУЗ Ямало-Ненецкого АО "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Надым, Россия

Система укрепления общественного здоровья населения в Российской Федерации предусматривает ряд основных компонентов, одним из которых являются меры, направленные на повышение грамотности населения в вопросах здоровья (ГЗ), формирование культуры здорового образа жизни и ответственного отношения к здоровью. Важной социальной группой воздействия являются женщины. Грамотность женщин в вопросах здоровья обуславливает возможность их участия в мероприятиях, направленных на укрепление здоровья, и вовлечение ими своего окружения в здоровый образ жизни на уровне местных сообществ.

**Цель.** Изучить уровень ГЗ участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в Ямало-Ненецком автономном округе.

**Материал и методы.** Проведен опрос женщин-участниц проекта "Женщина — модель здоровья" (Проект) в возрасте ⩾18 лет в онлайн формате с помощью валидированного и адаптированного инструмента $HLS_{19}$-RUS — международного опросника, разработанного в рамках сети действий Всемирной организации здравоохранения по измерению грамотности в вопросах здоровья на организационном и популяционном уровне (WHO Netwok on Measuring Population and Organizational Health Lilteracy, M-POHL). Уровни ГЗ изучались при помощи стандартизованных индексов по 4-м уровням: низкий, проблематичный, достаточный, отличный. Проводился частотный анализ и изучались ассоциации ГЗ с социально-демографическими характеристиками ямальских женщин. Кроме того, впервые изучалась навигационная ГЗ женщин. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения "SPSS 23.0 for Windows" и "MS Excel 2016".

**Результаты.** Из 2000 женщин-участниц Проекта, в опросе приняло участие 1445 женщин; отклик составил 72,25%. Согласно полученным результатам, 27,0% участниц имеют недостаточный уровень грамотности в вопросах профилактики заболеваний, оценки и использования информации в отношении здоровья. Были выявлены наиболее уязвимые группы, к которым относятся женщины в возрасте ⩾65 лет, не имеющие высшего образования и безработные. С наибольшими сложностями женщины-участницы Проекта из Ямало-Ненецкого автономного округа сталкиваются в отношении навигационной ГЗ (53,3%) — способности ориентироваться в услугах, изменениях, нововведениях и специалистах системы здравоохранения.

**Заключение.** Полученные результаты позволили в дальнейшем адаптировать программу обучения участниц Проекта с учетом выявленного уровня ГЗ и сложностей, с которыми сталкиваются женщины в отношении информации о здоровье.

**Ключевые слова:** грамотность населения в вопросах здоровья, профилактика неинфекционных заболеваний, опрос, проект "Женщина — модель здоровья", Ямало-Ненецкий автономный округ.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 14/08-2024
**Рецензия получена** 03/10-2024
**Принята к публикации** 19/11-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Усова Е.В., Лопатина М.В., Концевая А.В., Токарев С.А., Половодова Н.С., Драпкина О.М. Основные результаты оценки уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в Ямало-Ненецком автономном округе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4149. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4149. EDN NVUPJQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: EUsova@gnicpm.ru

[Усова Е.В.* — с.н.с. лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0002-6822-1681, Лопатина М.В. — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0001-6572-0592, Концевая А.В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела укрепления общественного здоровья, зам. директора по научной и аналитической работе, доцент, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Токарев С.А. — д.м.н., главный врач, главный внештатный специалист департамента здравоохранения ЯНАО по медицинской профилактике, ORCID: 0000-0003-3849-7115, Половодова Н.С. — зам. главного врача, ORCID: 0009-0004-9502-8037, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Assessment of health literacy level in participants of the "Woman — Health Model" project in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

Usova E. V.[1], Lopatina M. V.[1], Kontsevaya A. V.[1], Tokarev S. A.[2], Polovodova N. S.[2], Drapkina O. M.[1]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Center for Public Health and Medical Prevention. Nadym, Russia

Public health enhancement system in Russia includes a number of main components, one of which is measures aimed at increasing the population's health literacy, creating a healthy lifestyle civility and a responsible attitude to health. An important social group of influence are women. Women's health literacy enables them to participate in health promotion activities and engage their communities in healthy lifestyles at local public level.

**Aim.** To study the health literacy level among "Woman — Health Model" project participants in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

**Material and methods.** An online survey of "Woman — Health Model" project participants aged ⩾18 years was conducted using a validated and adapted $HLS_{19}$-RUS questionnaire, developed on the basis of international questionnaire of World Health Organization Network on Measuring Population and Organizational Health Literacy (M-POHL). Health literacy (HL) was studied by means of standardized indices for four HL levels as follows: low, problematic, sufficient, excellent. Frequency analysis and associations of HL with socio-demographic characteristics of Yamal women. Also, navigational HL of women was studied for the first time. Statistical data processing was carried out using SPSS 23.0 for Windows and MS Excel 2016 software.

**Results.** Of the 2000 women participating in the Project, 1445 took part in the survey. The response rate was 72,25%. The results showed that 27,0% of participants had insufficient HL in disease prevention, assessment and use of health information. The most vulnerable groups were identified, which include women aged ⩾65 years without higher education and job. Women participants in the Project from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug encounter the greatest difficulties with regard to navigational HL (53,3%) — the ability to navigate services, changes, innovations and specialists of the healthcare system.

**Conclusion.** The results obtained made it possible to further adapt the training program for Project participants taking into account the identified level of HL and the difficulties women face in regard to health information.

**Keywords:** population health literacy, prevention of noncommunicable diseases, survey, "Woman — Health Model" project, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

**Relationships and Activities:** none.

Usova E. V.* ORCID: 0000-0002-6822-1681, Lopatina M. V. ORCID: 0000-0001-6572-0592, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Tokarev S. A. ORCID: 0000-0003-3849-7115, Polovodova N. S. ORCID: 0009-0004-9502-8037, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: EUsova@gnicpm.ru

**Received:** 14/08-2024
**Revision Received:** 03/10-2024
**Accepted:** 19/11-2024

**For citation:** Usova E. V., Lopatina M. V., Kontsevaya A. V., Tokarev S. A., Polovodova N. S., Drapkina O. M. Assessment of health literacy level in participants of the "Woman — Health Model" project in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4149. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4149. EDN NVUPJQ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГЗ — грамотность в вопросах здоровья, ЗОЖ — здоровый образ жизни, НИЗ — неинфекционные заболевания, НМИЦ ТПМ — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, РФ — Российская Федерация, ФР — факторы риска, ЯНАО — Ямало-Ненецкий автономный округ, $HLS_{19}$ — Health Literacy Survey-2019 (международное исследование по оценке ГЗ), $HLS_{19}$-RUS — опросник международного исследования $HLS_{19}$ по оценке ГЗ на русском языке.

## Введение

Задача укрепления общественного здоровья населения в Российской Федерации (РФ) определяет необходимость реализации эффективных мер, направленных, прежде всего, на снижение распространенности поведенческих факторов риска (ФР) развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) в российской популяции. Международный и отечественный опыт свидетельствуют о том, что эффективно проводить профилактические меры, воздействуя на население путем формирования навыков и культуры ответственного отношения к здоровью[1].

Одним из важных путей эффективного профилактического вмешательства является повышение грамотности населения в вопросах здоровья (ГЗ). Реализация этой задачи требует консолидированных усилий различных секторов общества: здравоохранения, образования, работодателей, науки, средств массовой информации, торговли, технологий и пр.[2].

Сформировать устойчивые межведомственные связи и эффективно интегрировать детерминанты здоровья в социальный контекст позволяет внедрение профилактических программ или проектов, в частности на муниципальном уровне, где люди живут, учатся, работают, ходят за покупками и т.д. [1].

В последние годы проблема низкой или недостаточной ГЗ приобрела особую актуальность, являясь признанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из важных детерминант

[1] Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года. https://gnicpm.ru/articles/speczialistam-articles/strategiya-formirovaniya-zdorovogo-obraza-zhizni-naseleniya-profilaktiki-i-kontrolya-neinfekczionnyh-zabolevanij-na-period-do-2025-goda.html (25 January, 2018).

[2] World Health Organization. Policy Brief 4: Health Literacy, 9th Global Conference on Health Promotion. Shanghai, WHO, 2016. https://bsahely.com/2018/09/14/who-9th-global-conference-on-health-promotion-sustainable-development-goals-and-good-governance/ (14 September, 2018).

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Одним из важных путей эффективного профилактического вмешательства является повышение грамотности в вопросах здоровья (ГЗ) населения.
- ГЗ женщин является важным элементом их участия в мероприятиях по укреплению здоровья как для себя, так и для своего окружения.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Оценка ГЗ женщин и выявление среди них уязвимых групп позволяет разрабатывать таргетные образовательные программы и меры, направленные на эффективное повышение ГЗ на уровне местных сообществ.
- Результаты исследования позволили выявить существенные ограничения и сложности у женщин в отношении навигационной ГЗ, т.е. их способностей и навыков ориентироваться в услугах, изменениях, нововведениях и специалистах системы здравоохранения и, таким образом, способствовать улучшению этих навыков через образовательную программу.

**Key messages**

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

- One of the important ways of effective preventive intervention is to improve population health literacy.
- Women's health literacy is an important element of their participation in health promotion activities for themselves and their local communities.

**What might this study add?**

- Assessing women's health literacy and identifying vulnerable groups among them makes it possible to develop targeted educational programs and measures aimed at effective increase in health literacy at the local level.
- The study results revealed significant limitations and difficulties among women in relation to navigational health literacy, that is, their abilities and skills to navigate services, changes, innovations and healthcare workers in the healthcare system and, thus, contribute to the improvement of the skills through an educational program.

здоровья и став одной из широко изучаемых как в медицинских исследованиях, так и в области общественного здоровья [2-4].

В современном понимании ГЗ подразумевает не просто знания населения и наличие информации об укреплении здоровья, профилактике и лечении заболеваний, но и мотивацию, а также навыки поиска, понимания, оценки и применения этой информации с целью улучшения качества жизни на всех ее этапах [2-4].

Первое международное исследование, которое проводилось в 2019-2021гг в 17 странах, включая РФ, с применением стандартизованного инструмента и методики оценки ГЗ, позволило выявить общие для всех стран тенденции[3].

Уровень ГЗ во всех странах был ассоциирован с демографическими и социально-экономическими факторами, такими как возраст, уровень образования, положение в обществе и финансовые ограничения. Были выявлены уязвимые группы населения и социальный градиент в отношении ГЗ. Иными словами, наиболее социально и экономически уязвимые группы населения сталкиваются со сложностями в отношении доступности информации об укреплении здоровья, профилактике и лечении заболеваний, ее понимании, навыках ее оценки и использования в повседневной жизни.

Измерение и мониторинг уровня ГЗ с применением разработанной в рамках исследования системы комплексной оценки позволяет формировать меры политики по просвещению населения в отношении укрепления здоровья и профилактики заболеваний, с особым вниманием к уязвимым в этом отношении группам населения, а также проводить информационно-коммуникационные кампании с учетом уровня ГЗ населения и потребности в отдельных поло-возрастных группах, и оценивать эффективность предпринимаемых мер [5-7].

Социологи отмечают, что ГЗ женщин является важным элементом их участия в мероприятиях по укреплению здоровья как для себя, так и для своего окружения [8, 9]. Женская модель поведения в отношении здоровья отличается большей гибкостью к изменению условий среды. Это позволяет женщинам замечать проблемы со здоровьем, своевременно обращаться за медицинской помощью. В частности, среди женщин в 1,4 раза больше, чем среди мужчин тех, кто следует рекомендациям профилактического характера [8].

Разработанный в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России

[3] The HLS19 Consortium of the WHO Action Network M-POHL: International Report on the Methodology, Results, and Recommendations of the European Health Literacy Population Survey 2019-2021 (HLS19) of M-POHL. Vienna: Austrian National Public Health Institute; 2021. https://www.researchgate.net/publication/364700645_International_Report_on_the_Methodology_Results_and_Recommendations_of_the_European_Health_Literacy_Population_Survey_2019-2021_HLS19_of_M-POHL (10 December, 2021).

**Таблица 1**

Социально-демографическая характеристика
участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в ЯНАО

| Возрастные группы (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 36-45 лет | 46-55 лет | 25-36 лет | | От 18 до 25 лет, и > 56 лет всего |
| 42,7 | 27,1 | 21,2 | | 9,0 |
| Национальный состав (%) | | | | |
| Русские<br>70,1 | | Коренные народы Севера<br>6,9 | | Другие национальности<br>23,0 |
| Образование (%) | | | | |
| Законченное высшее | Незаконченное высшее | Среднее | Среднее специальное | Незаконченное среднее |
| 83,3 | 1,5 | 1,2 | 13,4 | 0,6 |
| Семейный статус (%) | | | | |
| Состоят в браке (официальном или гражданском), проживая совместно | | Состоят в браке (официальном или гражданском), проживая раздельно | | Не замужем |
| 72, 9 | | 3,4 | | 23,7 |
| Занятость (%) | | | | |
| Работающие | Домохозяйки | На пенсии | | Лица, не определившиеся с ответом |
| 93,4 | 3,4 | 1,5 | | 1,7 |

Примечание: ЯНАО — Ямало-Ненецкий автономный округ.

(НМИЦ ТПМ) при поддержке Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) и Евразийского Женского форума при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации проект "Женщина — модель здоровья" (далее — Проект) был впервые реализован как пилотный в 13 муниципалитетах Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО). Подробное описание Проекта представлено в ранее опубликованной статье [10]. Данный Проект проводится для формирования здорового образа жизни (ЗОЖ) населения через повышение ГЗ женщин, а также для обучения женщин навыкам коммуникации с окружающими о здоровье и формирования навыков вовлечения в ЗОЖ своим примером.

Проект представляет собой устойчивую практику, направленную, в т.ч. на формирование культуры ответственного отношения к здоровью через активных и приверженных ЗОЖ женщин. Целевой аудиторией Проекта являются женщины в возрасте ⩾18 лет.

Проект включает следующие основные компоненты:

- Базовая оценка грамотности участниц Проекта в вопросах здоровья методом опроса (валидированный международный опросник исследования $HLS_{19}$ (Health Literacy Survey-2019; международное исследование по оценке ГЗ), переведенный на русский язык в НМИЦ ТПМ в рамках сети действий ВОЗ по измерению ГЗ на популяционном и организационном уровнях)[3];
- Школа моделей здоровья — обучающий онлайн курс от ведущих экспертов НМИЦ ТПМ (комплекс вебинаров, практических и тестовых заданий), разработанный на основе данных, полученных в ходе опроса;
- Конкурс моделей здоровья — презентация и отбор проектов участниц по применению полученных ими знаний и навыков в сфере ЗОЖ и вовлечения в ЗОЖ своего окружения.

Целью настоящего исследования было изучить уровень ГЗ участниц Проекта "Женщина — модель здоровья" в ЯНАО.

## Материал и методы

Уровень ГЗ женщин оценивали методом онлайн опроса участниц Проекта, для чего использовали валидированный и адаптированный инструмент $HLS_{19}$-RUS, разработанный в НМИЦ ТПМ на базе инструмента международного исследования $HLS_{19}$ [6].

Опросник включал оценку навыков поиска, понимания, анализа и использования информации о здоровье в повседневной жизни, а также навигационной грамотности (ориентирования) в услугах и специалистах системы здравоохранения [6].

В качестве мотивации женщин к участию в опросе являлся доступ к следующему этапу Проекта — Школе моделей здоровья, которая проводилась для участниц бесплатно ведущими экспертами НМИЦ ТПМ. По результатам, полученным в ходе опроса, в частности, по уровню ГЗ женщин, сложностей и препятствий в отношении использования информации о здоровье, с которыми они сталкиваются, была разработана программа Школы моделей здоровья.

Уровни ГЗ изучались при помощи стандартизованных индексов с применением частотного анализа по 4-м уровням: недостаточный, проблематичный, достаточный, отличный. Кроме того изучались ассоциации ГЗ с социально-демографическими характеристиками ямальских женщин.

**Таблица 2**

Уровень ГЗ участниц проекта "Женщина — модель здоровья" (в %)

| Уровень ГЗ | Отличный | Достаточный | Проблематичный | Недостаточный |
|---|---|---|---|---|
| Общий уровень ГЗ | 51,7 | 13,6 | 16,5 | 18,2 |
| Вопросы укрепления здоровья | 51,0 | 25,4 | 0 | 23,6 |
| Вопросы профилактики заболеваний | 48,5 | 24,3 | 0 | 27,2 |
| Уровень навыков оценки информации о здоровье | 46,6 | 0 | 30,8 | 22,6 |
| Уровень навыков использования информации о здоровье | 48,2 | 0 | 28,5 | 23,3 |
| Навигационная ГЗ | 30,5 | 5,2 | 11 | 53,3 |

Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

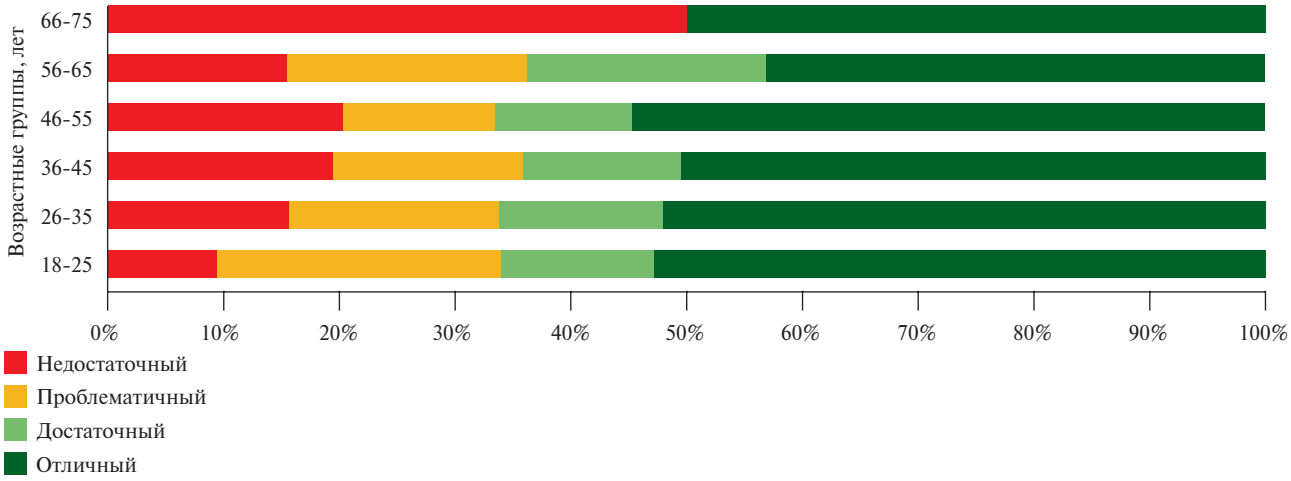



*Рис. 1* Ассоциация уровня ГЗ и возраста респонденток.
Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

Впервые среди женщин применялся адаптированный для РФ инструмент для оценки навигационной ГЗ — способности ориентироваться в изменениях, нововведениях, услугах и специалистах системы здравоохранения. Этот инструмент был разработан и впервые использован в рамках международного исследования $HLS_{19}$ [11].

**Социально-демографические характеристики участниц**

Из 2000 участниц Проекта в опросе приняли участие 1445 женщин; отклик составил 72,25%. Основные группы составили респондентки в возрасте 36-45 лет (42,7%), 46-55 лет (27,1%) и 25-36 лет (21,2%). Участие в опросе женщин от 18 до 25 лет, а также >56 лет суммарно составило 9%.

Подавляющее число участниц (1129 человек, 83,3%) имели законченное высшее образование; 13,4% — среднее специальное образование. Наибольшее число опрошенных — женщины, не имеющие медицинского образования (80,7%).

Большинство участниц Проекта были работающими (93,4%), включая самозанятых и военнослужащих, 3,4% являлись домохозяйками или находились в декретном отпуске (таблица 1).

По уровню самооценки участницами своего здоровья, более половины опрошенных (60,0%) оценили его как удовлетворительное. Примерно каждая третья (30,6%) женщина считает его хорошим и только 3,4% — очень хорошим, 5,4% респонденток оценили свое здоровье как плохое.

Кроме того, участницы Проекта оценивали свой социальный статус по 10-бальной шкале, где "1" балл соответствовал самому низкому социальному статусу, а "10" — самому высокому. Большинство (66,5%) опрошенных определило его как средний (от 5 до 7 баллов); выше среднего (8/9 баллов) — 20,8% опрошенных; абсолютно удовлетворены своим социальным положением 5,2% женщин; 6,5% опрошенных считают свой социальный статус ниже среднего (3/4 балла) и только 1% респонденток определяют его как крайне низкий.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения "SPSS 23.0 for Windows" и "MS Excel 2016".

## Результаты и обсуждение

### Оценка ГЗ

Важным аспектом при подготовке к проведению образовательного курса являлась оценка базового уровня ГЗ участниц Проекта. В результате опроса было выявлено, что более половины (51,7%) респонденток имеют отличный уровень ГЗ, а у 13,6% он оценен, как достаточный. При этом примерно у каждой шестой участницы Проекта уровень ГЗ был недостаточным (18,2%) или проблематичным (16,5%) (таблица 2).

Уровень ГЗ, как отличный и достаточный оценен у 51,0 и 25,4% респонденток, соответственно, однако примерно у четверти (23,6%) опрошенных он недостаточный. Также примерно каждая третья (27,2%) участница недостаточно грамотна в вопросах профилактики заболеваний (таблица 2).

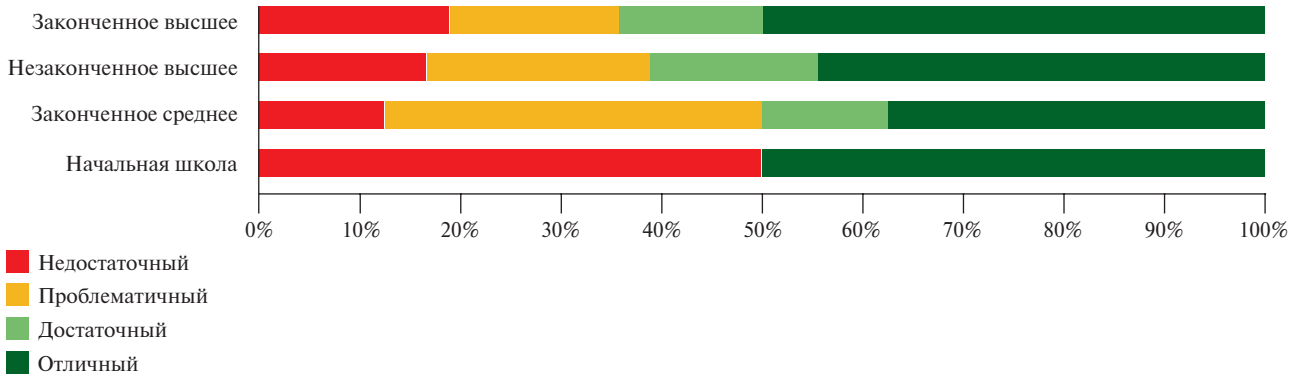



*Рис. 2* Ассоциация уровня ГЗ и уровня образования респонденток.
Примечание: ГЗ – грамотность в вопросах здоровья.

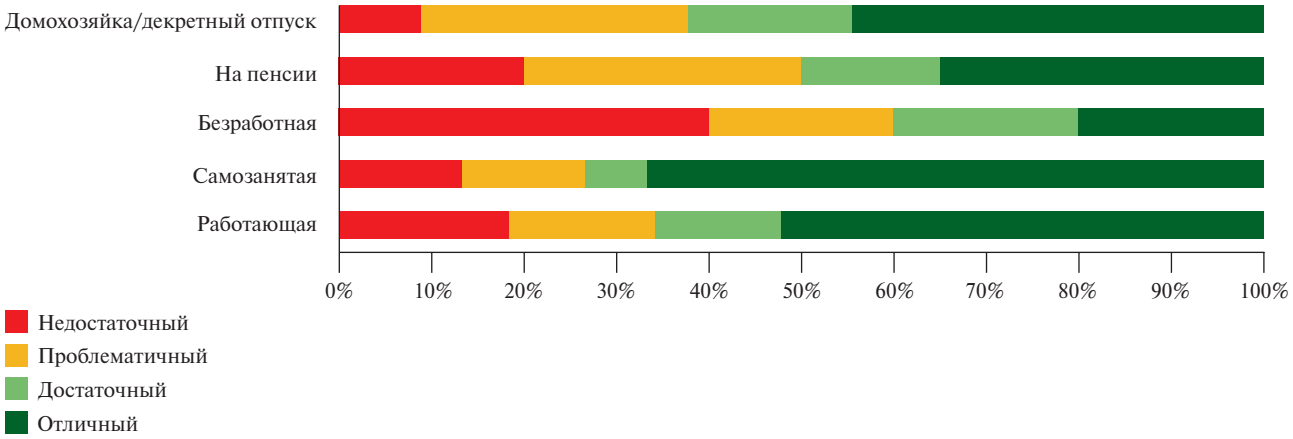



*Рис. 3* Ассоциация уровня ГЗ и статуса занятости.
Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

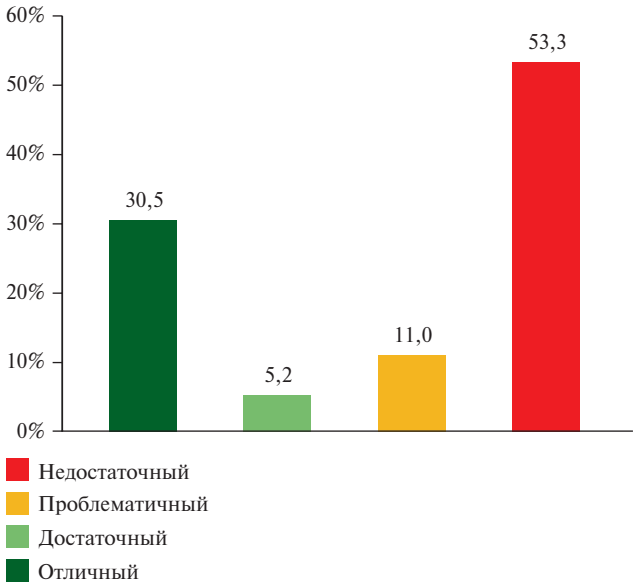



*Рис. 4* Уровень навигационной ГЗ участниц проекта "Женщина — модель здоровья".
Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

Изучение ассоциаций уровня ГЗ и социально-демографических характеристик женщин позволило выявить наиболее уязвимые группы женщин в отношении ГЗ. Так, изучение ассоциации ГЗ с возрастом показало, что наименьший уровень грамотности среди женщин >65 лет (50%) (рисунок 1).

Ассоциация уровня ГЗ с уровнем образования показала, что недостаточный и проблематичный уровень ГЗ у женщин без высшего образования (50%) (рисунок 2).

Распределение уровня ГЗ в зависимости от статуса занятости респонентов показало, что наименьший уровень ГЗ у безработных женщин (рисунок 3).

Таким образом, проведенное исследование выявило социальный градиент ГЗ: с наибольшими сложностями в отношении информации о здоровье — доступе к ней, понимании, оценке и применении в жизни — сталкиваются женщины с социальными ограничениями, ассоциированными со старшим возрастом, отсутствием работы или низким уровнем образования.

Важным индикатором уровня ГЗ участниц Проекта, позволяющим им ориентироваться в информации о здоровье, служил комплекс вопросов, направленных на оценку и использование информации, так называемая навигационная ГЗ: способность ориентироваться в изменениях, нововведениях, услугах и специалистах системы здравоох-

ранения, адаптированных для женщин на разных жизненных этапах и пр. [11].

Несмотря на то, что у значительной части опрошенных был выявлен отличный уровень ГЗ оценки и использования информации (46,6 и 48,2%, соответственно), у 30,8 и 28,5% респонденток эти показатели определены как проблематичные, соответственно. Примерно каждая пятая из опрошенных имела недостаточный уровень по этим показателям (22,6 и 23,3%) (таблица 2).

При анализе навигационной ГЗ участниц отмечено, что примерно у трети респонденток (30,5%) этот уровень оценивается как отличный, однако более половины (53,3%) из них обладают навыками ориентироваться в системе здравоохранения в недостаточной степени, а у каждой десятой из опрошенных уровень грамотности в этой сфере является проблематичным (рисунок 4).

После этого, согласно методологии Проекта, спустя год после завершения обучения проводится повторная оценка ГЗ для изучения изменений навыков и привычек образа жизни в отношении здоровья среди участниц Проекта.

По нашим данным, это первое исследование по изучению ГЗ населения, включая навигационную ГЗ, в женской популяции в РФ, проведенное на примере ЯНАО. Данные, полученные в рамках настоящего исследования, подтверждают результаты ряда международных исследований [5, 7], в т.ч. данные первого популяционного исследования, проведенного в трех субъектах РФ: Новосибирской области, Республике Карелия и Республике Татарстан [12] о социальной роли ГЗ в связи с выявленным социальным градиентом и факторами, ассоциированными с уровнем ГЗ — возраст >65 лет и низкий уровень образования.

**Ограничения исследования.** Сравнить результаты ранее проведенного исследования в женской популяции трех субъектов РФ и в ЯНАО не представляется возможным в связи с разными подходами к набору респондентов и методами сбора данных. Кроме того, выборка, на основании которой сделаны выводы, не является репрезентативной для целевой группы населения ЯНАО. При этом представленное исследование показывает важность базовой оценки ГЗ конкретных участниц в начале Проекта с целью дальнейшего учета полученных результатов при формировании образовательного модуля.

## Заключение

Проект "Женщина — модель здоровья" включает методологию, позволяющую в онлайн формате проводить обучение женщин навыкам сохранения и укрепления здоровья как среди самих женщин, так и их окружения, с применением научных подходов к оценке ГЗ участниц, а именно их знаний и навыков обработки и применения информации о здоровье в повседневной жизни до и после обучения.

Оценка ГЗ позволяет выявить различные проблемы и препятствия у участниц, сопряженные с вопросами здоровья и ведения ЗОЖ, социальную уязвимость отдельных групп, что, в свою очередь, определяет важность и необходимость их поддержки в муниципалитетах и местных сообществах.

По нашим данным, это первое исследование по изучению ГЗ населения, включая навигационную грамотность, сопряженную со способностью ориентироваться в услугах, изменениях, нововведениях и специалистах системы здравоохранения, в женской популяции в РФ.

Выявленные у участниц Проекта сложности по отдельным вопросам, или темам, определили целесообразность адаптации экспертами НМИЦ ТПМ и Ямальского центра общественного здоровья и медицинской профилактики образовательной программы, учитывающей потребности конкретной группы женщин-участниц Проекта. Сформирован портфель образовательных материалов, включающий записи лекций и семинаров, которые доступны для участниц и после завершения Проекта.

Проведение Проекта имеет важное социальное значение, как для женщин, непосредственно вовлеченных в Проект, так и для их окружения, соответствуя принципу доступности информации для всех. Проект представляет собой устойчивую практику и не заканчивается даже после его завершения — созданное женское сообщество продолжает развиваться и расширяться силами Центра общественного здоровья и медицинской профилактики. Проведение данного Проекта на регулярной основе позволит масштабировать его, а регулярная оценка ГЗ участниц позволит оценить его эффективность в дальнейшем.

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

## Литература/References

1. Lopatina MV, Drapkina OM. Health literacy takes leading positions in the agenda for prevention and control of noncommunicable diseases. Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21(3):31-7. (In Russ.) Лопатина М. В., Драпкина О. М. Грамотность в вопросах здоровья выходит на передовые позиции повестки дня в профилактике и контроле неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2018;21(3):31-7. doi:10.17116/profmed201821331.

2. Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Studying foreign experience in measuring literacy in adult health issues at the population level. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):106-13. (In Russ.) Лопатина М. В., Попович М. В., Концевая А. В., Драпкина О. М. Изучение зарубежного опыта по измерению грамотности в вопросах здоровья взрослого населения на популяционном уровне. Профилактическая медицина. 2019;22(6):106-13. doi:10.17116/profmed201922062106.

3. Marmot M, Friel S, Bell R, et al. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Lancet. 2008;372,9650:1661-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61690-6.
4. Nutbeam D, Lloyd JE. Understanding and Responding to Health Literacy as a Social Determinant of Health. Ann Rev Public Health. 2021;42:3.1-3.15. doi:10.1146/annurev-publhealth-090419-102529.
5. Okan O, Bauer U, Levin-Zamir D, et al. International handbook of health literacy. Research, practice and policy across the lifespan. 2019. Policy Press Bristol. 764 p. ISBN: 978-1447344513.
6. Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Adaptation of the Health literacy HLS Questionnaire for the Russian Population. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2021;(1):57-64. (In Russ.) Лопатина М. В., Попович М. В., Концевая А. В., Драпкина О. М. Адаптация европейского вопросника $HLS_{19}$ по измерению грамотности в вопросах здоровья для России. Экология человека. 2021;(1):57-64. doi:10.33396/1728-0869-2021-1-57-64.
7. Pelikan JM, Straßmayr C, Ganahl K. Health Literacy Measurement in General and Other Populations: Further Initiatives and Lessons Learned in Europe (and Beyond). Stud Health Technol Inform. 2020;25(269):170-91. doi:10.3233/SHTI200031.
8. Kameneva TN, Leskova IV, Chankova EV. Gender differences in attitudes to health: a regional aspect. World of Science. Series: Sociology, Philology, Cultural Studies. 2022;13(1). (In Russ.) Каменева Т. Н., Лескова И. В., Чанкова Е. В. Гендерные различия в отношении к здоровью: региональный аспект. Мир науки. Социология, филология, культурология. 2022;13(1). doi:10.15862/53SCSK122. EDN OTIVXL.
9. Malayev HM, Konovalov OE, Filatova EV. Gender differences related to health and medical activity of patients with dorsopathies. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2018;6(1):39-52. (In Russ.) Малаев Х. М., Коновалов О. Е., Филатова Е. В. Гендерные различия отношения к здоровью и медицинской активности пациентов с дорсопатиями "Наука молодых". 2018;6(1):39-52. doi:10.23888/HMJ2018139-52.
10. Lopatina MV, Oussova EV, Kontsevaya AV, et al. "Woman — Health Model": Federal Project for health literacy promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3585. (In Russ.) Лопатина М. В., Усова Е. В., Концевая А. В. и др. "Женщина — модель здоровья": федеральный проект по повышению грамотности населения в вопросах здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3585. doi:10.15829/1728-8800-2023-3585.
11. Griese L, Berens EM, Nowak P, et al. Challenges in Navigating the Health Care System: Development of an Instrument Measuring Navigation Health Literacy. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):5731. doi:10.3390/ijerph17165731.
12. Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Determinants of health literacy: the results of the first population survey in the Russian Federation. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(12):57-64. (In Russ.) Лопатина М. В., Попович М. В., Концевая А. В., Драпкина О. М. Детерминанты грамотности в вопросах здоровья: результаты первого популяционного исследования в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2021;24(12):57-64. doi:10.17116/profmed20212412157.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4096.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4096
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Характеристика поведенческих и социально-экономических факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодого возраста с коморбидной патологией

Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Гафаров В.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН", Новосибирск, Россия

**Цель.** Анализ поведенческих и социально-экономических факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодого возраста с коморбидной патологией.

**Материал и методы.** В популяционную выборку вошли 1415 человек. Коморбидной патологией считали сочетание ⩾3 нозологий. Коморбидная патология обнаружена у 105 обследованных. Для сравнения с группой лиц с коморбидной патологией была сформирована группа условно здоровых лиц с отсутствием каждой из изучаемых нозологий (162 человека).

**Результаты.** При оценке основных социально-экономических и поведенческих характеристик было получено, что условно здоровые лица чаще отмечают хорошее самоощущение здоровья по сравнению с лицами с коморбидной патологией, при этом различий для плохого самоощущения здоровья между группами не получено. Лица с сочетанием ⩾3 патологических состояний чаще курили, а также чаще имели проявления, характерные для нарушения пищевого поведения, а именно абдоминальное ожирение (АО), избыточную массу тела, ожирение I и II ст. Морбидное ожирение регистрировалось только у лиц с коморбидной патологией. По результатам однофакторного регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту наличие коморбидной патологии ассоциировалось с курением, наличием АО и хорошим самоощущением здоровья. При включении данных социально-экономических и поведенческих характеристик в регрессионную модель получено, что шанс наличия коморбидной патологии повышался более чем в 3 раза у курящих, чуть менее чем в 3 раза у мужчин, в 2,5 раза при АО и при более плохом самоощущении здоровья, а также был ассоциирован с повышением возраста на 1 год.

**Заключение.** Среди лиц молодого возраста наличие коморбидной патологии ассоциировано с мужским полом, курением, наличием АО и худшим самоощущением здоровья по сравнению с условно здоровыми лицами.

**Ключевые слова:** молодые лица, коморбидная патология, социально-экономические и поведенческие факторы риска, самоощущение здоровья, курение, абдоминальное ожирение.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках бюджетной НИР по госзаданию № FWNR-2024-0002.

**Поступила** 02/07-2024
**Рецензия получена** 23/07-2024
**Принята к публикации** 03/09-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Гафаров В.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Характеристика поведенческих и социально-экономических факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодого возраста с коморбидной патологией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4096. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4096. EDN ZTBXOA

# Characteristics of behavioral and socioeconomic risk factors for noncommunicable diseases in young people with comorbidities

Afanasyeva A.D., Shcherbakova L.V., Gafarov V.V., Shramko V.S., Denisova D.V., 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 analyze behavioral and socioeconomic risk factors for noncommunicable diseases in young people with comorbidities.

**Material and methods.** The population sample included 1415 people. Comorbid pathology was considered a combination of ⩾3 diseases. Comorbid pathology was detected in 105 examined people. For comparison with comorbid patients, a group of healthy individuals without any of the studied diseases was formed (n=162).

**Results.** When assessing the main socioeconomic and behavioral characteristics, healthy individuals more often report a good self-perceived health compared to individuals with comorbid pathology, while no dif-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alene.elene@gmail.com

[Афанасьева А.Д.* — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Щербакова Л.В. — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Гафаров В.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Шрамко В.С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Денисова Д.В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, Рагино Ю.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

ferences were found for poor self-perceived health between the groups. Individuals with a combination of ⩾3 pathological conditions were more likely to smoke, and also more often had manifestations characteristic of eating disorders, namely abdominal obesity (AO), overweight, class I and II obesity. Morbid obesity was recorded only in individuals with comorbid pathology. According to univariate regression analysis with standardization by sex and age, comorbid pathology was associated with smoking, AO and a good self-perceived health. When including socioeconomic and behavioral characteristics in the regression model, the probability of comorbid pathology increased by >3 times in smokers, slightly <3 times in men, 2,5 times in AO and with a worse self-perceived health, and was also associated with an increase in age by 1 year.

**Conclusion.** Among young people, comorbid pathology is associated with male sex, smoking, AO and a worse health self-perception compared to healthy individuals.

**Keywords:** young people, comorbid pathology, socioeconomic and behavioral risk factors, health self-perception, smoking, abdominal obesity.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state assignment № FWNR-2024-0002.

Afanasyeva A. D.* ORCID: 0000-0001-7875-1566, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Gafarov V. V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Denisova D. V. ORCID: 0000-0002-2470-2133, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:
alene.elene@gmail.com

**Received:** 02/07-2024
**Revision Received:** 23/07-2024
**Accepted:** 03/09-2024

**For citation:** Afanasyeva A. D., Shcherbakova L. V., Gafarov V. V., Shramko V. S., Denisova D. V., Ragino Yu. I. Characteristics of behavioral and socioeconomic risk factors for noncommunicable diseases in young people with comorbidities. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4096. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4096. EDN ZTBXOA

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, гиперХС-ЛНП — гиперхолестеринемия за счет повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор(-ы) риска, ХБ — хронический бронхит, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов).

### Ключевые моменты

**Что известно о предмете исследования?**

- Социально-экономические и поведенческие факторы являются признанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Коморбидные хронические неинфекционные заболевания широко распространены и являются значимыми в контексте здоровья молодых людей и их трудоспособности.

**Что добавляют результаты исследования?**

- У лиц молодого возраста наличие коморбидной патологии ассоциировано с мужским полом, худшим самоощущением здоровья, курением и наличием абдоминального ожирения.
- Социально-экономические и поведенческие факторы риска у лиц молодого возраста требуют особого внимания и коррекции с целью профилактики развития коморбидных состояний.

### Key messages

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

- Socioeconomic and behavioral factors are recognized risk factors for cardiovascular diseases.
- Comorbid noncommunicable diseases are widespread and are significant in the context of young people's health and their workability.

**What might this study add?**

- In young people, comorbid pathology is associated with male sex, worse health self-perception, smoking and abdominal obesity.
- Socioeconomic and behavioral risk factors in young people require special attention and modification in order to prevent comorbid conditions.

## Введение

Основные исследования по изучению психосоциальных факторов риска (ФР) направлены на поиск ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Получены данные о том, что личностная тревожность способствует более низкой самооценке состояния здоровья, на фоне чего люди реже обращаются за медицинской помощью, даже если имеют выраженные проявления заболеваний [2]. Кроме того, установлено, что среди лиц молодого возраста уровень жизненного истощения ассоциирован с повышением биохимических маркеров воспаления [3], которые являются звеньями патогенеза многих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Это свидетельствует о том, что поведенческие ФР играют роль в развитии многих патологических состояний. В настоящее время предлагается использовать определенные классификационные критерии для оценки ФР коморбидности, где наряду с генетической предрасположенностью, гендерными характеристиками, профилем заболеваний и т.д., стоят и социальные причины [4].

Рассмотрение социально-экономических и поведенческих особенностей у лиц молодого возраста с коморбидной патологией считается актуальной темой для научных исследований и практической медицины в свете необходимости эффективной

интеграции психической и соматической помощи данной категории лиц. Исходя из этого, цель настоящего исследования — анализ поведенческих и социально-экономических ФР ХНИЗ у лиц молодого возраста с коморбидной патологией.

## Материал и методы

Проведено одномоментное обследование выборки г. Новосибирска (1415 человек 25-44 лет). Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Эпидемиологический мониторинг распространенных терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии" № FWNR-2024-0002 и одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, антропометрия, 2-кратное измерение артериального давления (АД).

Изучен ряд социально-экономических и поведенческих ФР, включающих семейное положение (холост, женат/замужем, сожительство, разведен/а, вдовец/вдова), уровень образования (начальное, среднее/средне-специальное, высшее), экономическую активность (работающий, домохозяйка, пенсионер/инвалид, безработный, учащийся), статус курения (курит, курил, но бросил, никогда не курил), наличие абдоминального ожирения (АО), индекс массы тела (ИМТ) (нет ожирения, ожирение I ст., ожирение II ст., ожирение III ст.), прием алкоголя (умеренное употребление, злоупотребление, не принимает), самоощущение здоровья (очень хорошее, хорошее, среднее, плохое, очень плохое), физическую активность (<3 ч/нед., >3 ч/нед.).

Окружности талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. АО регистрировали при ОТ у мужчин ⩾94 см, у женщин ⩾80 см [1].

АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ⩾90 мм рт.ст. [1].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ=масса тела/рост$^2$. Нормальный вес регистрировался при ИМТ 18,5-24,9 кг/м$^2$, избыточный вес при 25,0-29,9 кг/м$^2$, ожирение I ст. — при ИМТ 30,0-34,9 кг/м$^2$, II ст. — 35,0-39,9 кг/м$^2$, III ст. (или морбидное ожирение) ⩾40,0 кг/м$^2$.

Гиперхолестеринемию (гиперХС-ЛНП), обусловленную повышенным уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л.

Эпидемиологический диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) был установлен с помощью валидированных эпидемиологических (с использованием опросника по выявлению стенокардии Роуза) и функциональных критериев (запись электрокардиограммы (ЭКГ) и интерпретация с использованием Миннесотского кода).

Сахарный диабет (СД) 2 типа устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) ⩾7,0 ммоль/л и/или при нормогликемии у лиц с медицинской историей установленного СД 2 типа.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration). Снижение почечной функции регистрировалось при показателях СКФ <90 мл/мин/1,73 см$^2$, нормальная — при СКФ ⩾90 мл/мин/1,73 см$^2$. Микроальбуминурия у обследуемых не определялась.

Для обнаружения респираторных симптомов использовались опросник Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на выявление болезней органов дыхания и опросник ECRHS (European Community Respiratory Health Survey). Эпидемиологический диагноз хронического бронхита (ХБ) устанавливали при наличии кашля с мокротой не <3 мес. в году или при наличии медицинской истории заболевания. Кроме этого, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited (Великобритания).

Согласно рекомендациям Национального института по борьбе со злоупотреблением алкоголем и алкоголизмом (Nationale Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism), злоупотреблением алкоголя считалось для женщин прием ⩾4 порций в любой день или ⩾8 порций/нед., для мужчин ⩾5 порций в любой день или ⩾15/нед. За 1 порцию принимали 14 г чистого этанола (350 мл пива, 150 мл вина, 50 мл 40%-го алкогольного напитка)[1].

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут. [1].

Для изучения сочетаний патологических состояний у лиц молодого возраста выделено 6 нозологий: ИБС, АГ, ХБ, гиперХС-ЛНП, сниженная почечная функция и СД 2 типа. Коморбидная патология обнаружена у 105 обследованных. Для сравнения с группой лиц с коморбидной патологией была сформирована группа условно здоровых лиц с отсутствием каждой из изучаемых нозологий (162 человека).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). В связи с тем, что распределение большинства изучаемых показателей отличалось от нормального, в случае непрерывных переменных данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q25; Q75), для категориальных переменных — в виде абсолютных и относительных значений n (%). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался $\chi^2$ Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью логистического регрессионного анализа, результаты которого представлены как отношение шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

[1] https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/basics-defining-how-much-alcohol-too-much#pub-toc2.

**Таблица 1**

Социально-экономическая и поведенческая характеристика лиц с коморбидной патологией

| Показатель | Лица с сочетанием ⩾3 патологических состояний, n=105 | Условно здоровые лица, n=162 | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы, Me [Q25;Q75] | 41,4 [38,8;44,0] | 33,7 [29,1;40,0] | 0,001 |
| Мужской/женский пол, n (%) | 64 (61,0)/41 (39) | 66 (40,7)/96 (59,3) | 0,001 |
| Семейное положение, n (%): | | | 0,433 |
| Проживает один | 25 (24,0) | 46 (28,4) | |
| Проживает с партнером | 79 (76,0) | 116 (71,6) | |
| Уровень образования, n (%): | | | 0,167 |
| Высшее | 52 (50,0) | 95 (58,6) | |
| Среднее/средне-специальное | 52 (50,0) | 67 (41,4) | |
| Прием алкоголя, n (%): | | | 0,824 |
| Не употребляет | 16 (18,6) | 21 (15,6) | |
| Умеренное употребление | 62 (72,1) | 102 (75,6) | |
| Злоупотребление | 8 (9,3) | 12 (8,9) | |
| Самоощущение здоровья, n (%): | | | 0,002 |
| Очень хорошее | 1 (1,0) | 7 (4,3) | |
| Хорошее | 26 (24,0) | 72 (44,4) | |
| Среднее | 69 (66,3) | 69 (42,6) | |
| Плохое | 9 (8,7) | 13 (8,0) | |
| Очень плохое | 1 (0,4) | – | |
| Экономическая активность, n (%): | | | 0,161 |
| Работает | 92 (88,5) | 133 (82,1) | |
| Не работает | 12 (11,5) | 29 (17,9) | |
| Курение, n (%): | | | |
| Не курит | 25 (24,0) | 74 (45,7) | 0,001 |
| Курил, но бросил | 22 (21,2) | 43 (26,5) | 0,001 |
| Курит | 57 (54,8) | 45 (27,8) | 0,001 |
| ФА <3 ч/нед., n (%) | 71 (68,9) | 120 (74,1) | 0,363 |
| АО, n (%) | 65 (61,9) | 48 (29,6) | 0,001 |
| Избыточная масса тела, n (%) | 42 (40,0) | 44 (27,2) | 0,001 |
| Ожирение, n (%): | | | 0,001 |
| I ст. | 26 (24,8) | 11 (6,8) | |
| II ст. | 8 (7,6) | 3 (1,9) | |
| III ст. | 6 (5,7) | – | |

Примечание: Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], n — количество лиц, АО — абдоминальное ожирение, ФА — физическая активность, p — уровень значимости между группами.

## Результаты

В каждом из выделенных патологических состояний были изучены социально-экономические и поведенческие характеристики. Лица со сниженной почечной функцией реже проживали одни (холосты, в разводе или вдовцы) по сравнению с лицами с нормальной функцией почек, в 1,7 раз чаще имели АО и в ~2 раза чаще морбидное ожирение (ИМТ ⩾40 кг/м$^2$). Лица с АГ были более экономически активны по сравнению с лицами без АГ, чаще курили и имели худшее самоощущение здоровья, а также в 2 раза чаще имели АО и в ~7,5% случаев имели морбидное ожирение, в то время как лица без АГ имели только ожирение I или II ст. У лиц, в структуру коморбидной патологии которых входил ХБ, приблизительно в 5 раз чаще встречались безработные и более чем в 2 раза чаще курящие. Эти же лица чаще имели плохое и очень плохое самоощущение здоровья и чаще страдали АО и морбидным ожирением по сравнению с лицами без ХБ. Среди лиц с гиперХС-ЛНП также чаще встречались безработные и курящие. При этом самоощущение здоровья у них было лучше по сравнению с лицами без гиперХС-ЛНП, чаще регистрировалось ожирение по ИМТ, в т.ч. и морбидное, АО регистрировалось в 2 раза чаще. Аналогичная ситуация наблюдалась у лиц с ИБС, у которых АО регистрировалось более чем в 1,5 раза чаще по сравнению с лицами без ИБС. В свою очередь морбидное ожирение при ИБС регистрировалось в 15 раз чаще, чем среди лиц без ИБС. У лиц с СД 2 типа значимых различий по частоте АО получено не было, при этом ожирение по ИМТ было зарегистрировано более чем в 50% случаев, а доля лиц с морбидным ожирением среди лиц с СД 2 типа в >7 раз превышала таковых среди лиц без СД 2 типа (рисунок 1). По уровню образования и употреблению алкоголя различий между патологическими состояниями получено не было.

При оценке основных социально-экономических и поведенческих характеристик было показано,

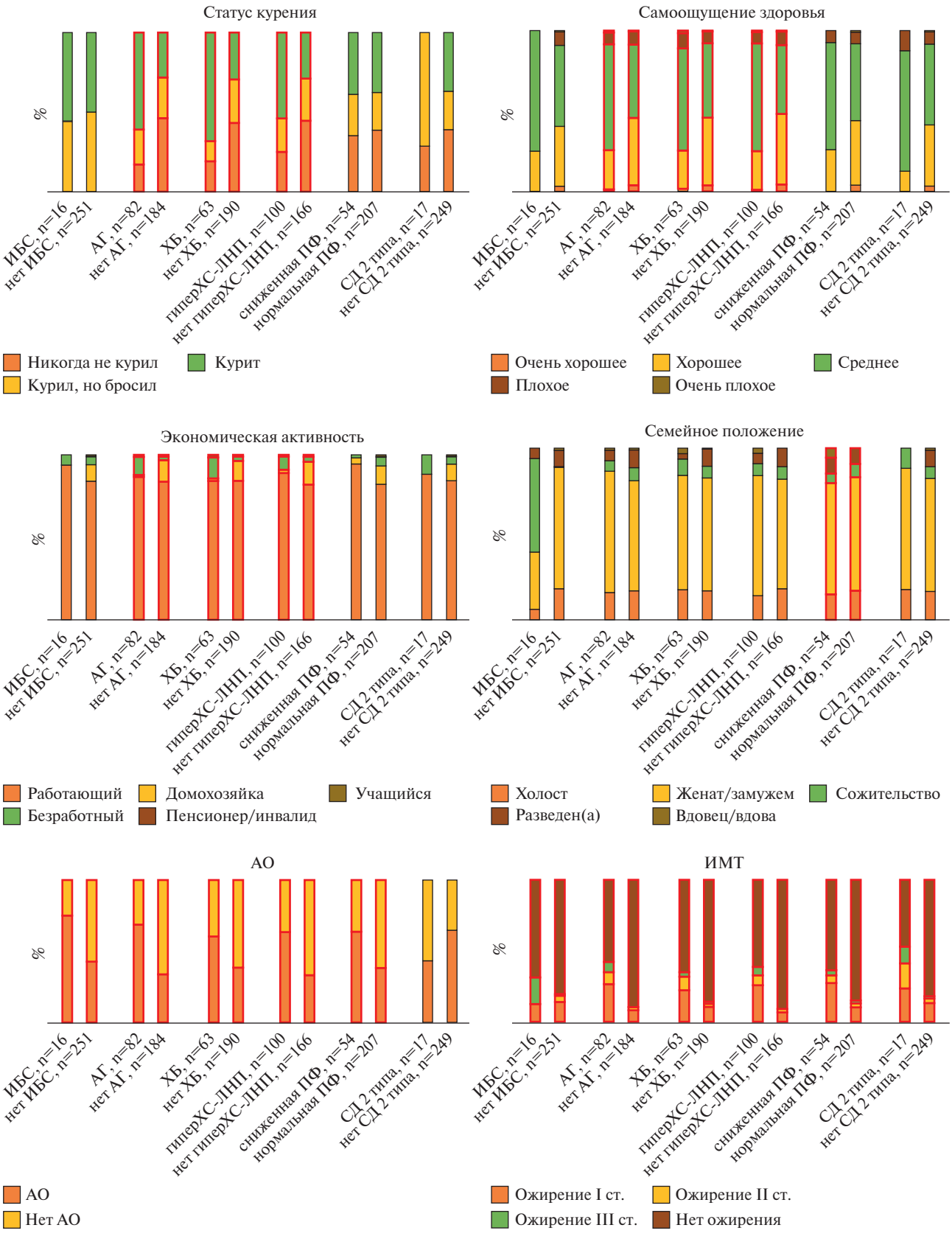



*Рис. 1* Социально-экономические и поведенческие характеристики отдельных нозологий у лиц с коморбидной патологий.
Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, гиперХС-ЛНП — гиперхолестеринемия липопротеидов низкой плотности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ПФ — почечная функция, ФР — факторы риска, ХБ — хронический бронхит, □ — значимость различий ($p<0,005$) изучаемых ФР при наличии и отсутствии патологического состояния.

**Таблица 2**

Социально-экономическая и поведенческая характеристика мужчин и женщин с коморбидной патологией

| Показатель | | | Лица с сочетанием ⩾3 патологических состояний, n=105 | Условно здоровые лица, n=162 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы, Me [Q25;Q75] | | Мужчины | 41,2 [38,47;43,5] | 32,5 [28,6;38,6] | 0,001 |
| | | Женщины | 42,1 [39,8;44,8] | 34,8 [29,9;40,7] | 0,001 |
| Семейное положение — холост, n (%) | | Мужчины | 14 (21,9) | 18 (27,3) | 0,475 |
| | | Женщины | 11 (27,5) | 28 (29,2) | 0,845 |
| Низкий уровень образования, n (%) | | Мужчины | 35 (54,7) | 26 (39,4) | 0,081 |
| | | Женщины | 17 (42,5) | 41 (42,7) | 0,982 |
| Злоупотребление алкоголем, n (%) | Не употребляет<br>Умеренное употребление<br>Злоупотребление | Мужчины | 10 (17,5)<br>41 (71,9)<br>6 (10,5) | 13 (21,3)<br>45 (73,8)<br>3 (4,9) | 0,486 |
| | Не употребляет<br>Умеренное употребление<br>Злоупотребление | Женщины | 3 (17,6)<br>13 (75,7)<br>1 (5,9) | 11 (12,8)<br>65 (75,6)<br>10 (11,6) | 0,709 |
| Самоощущение здоровья, n (%) | Очень хорошее<br>Хорошее<br>Среднее<br>Плохое<br>Очень плохое | Мужчины | 1 (1,6)<br>16 (25,0)<br>42 (65,6)<br>5 (7,8)<br>– | 3 (4,5)<br>36 (54,5)<br>24 (36,4)<br>2 (3,0)<br>1 (1,5) | 0,003 |
| | Очень хорошее<br>Хорошее<br>Среднее<br>Плохое<br>Очень плохое | Женщины | –<br>9 (22,5)<br>27 (67,5)<br>1 (7,5)<br>1 (2,5) | 4 (4,2)<br>36 (37,5)<br>45 (46,9)<br>11 (11,5)<br>– | 0,069 |
| Низкая экономическая активность, n (%) | | Мужчины | 9 (14,1) | 3 (4,5) | 0,061 |
| | | Женщины | 3 (7,5) | 26 (27,1) | 0,011 |
| Факт курения, n (%) | | Мужчины | 45 (70,3) | 18 (27,3) | 0,001 |
| | | Женщины | 12 (30,0) | 27 (28,1) | 0,829 |
| ФА <3 ч/нед., n (%) | | Мужчины | 38 (60,3 | 48 (72,7) | 0,135 |
| | | Женщины | 33 (82,5) | 72 (75,0) | 0,342 |
| АО, n (%) | | Мужчины | 38 (59,4 | 21 (31,8) | 0,002 |
| | | Женщины | 29 (70,7) | 31 (32,3) | 0,001 |
| Ожирение I ст., n (%) | | Мужчины | 17 (26,6) | 4 (6,1) | 0,001 |
| | | Женщины | 9 (22,0) | 7 (7,3) | 0,001 |
| Ожирение II ст., n (%) | | Мужчины | 6 (9,4) | 1 (1,5) | 0,001 |
| | | Женщины | 2 (4,9) | 2 (2,1) | 0,001 |
| Ожирение III ст., n (%) | | Мужчины | 2 (3,1) | 0 | – |
| | | Женщины | 4 (9,8) | 0 | – |

Примечание: Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], n — количество лиц, АО — абдоминальное ожирение, ФА — физическая активность, p — уровень значимости между группами.

что условно здоровые лица чаще отмечают хорошее самоощущение здоровья по сравнению с лицами с коморбидной патологией, при этом различий между группами для плохого самоощущения здоровья не получено. Лица с сочетанием ⩾3 патологических состояний чаще курили, а также чаще имели проявления, характерные для нарушения пищевого поведения, а именно: АО, избыточную массу тела, ожирение I и II ст. Морбидное ожирение регистрировалось только у лиц с коморбидной патологией (таблица 1).

Оценка социально-экономических и поведенческих ФР в зависимости от пола показала, что мужчины с коморбидной патологией хуже оценивали свое здоровье и чаще курили по сравнению с условно здоровыми мужчинами. У женщин по данным показателям различий не было. При этом женщины с сочетанием ⩾3 патологических состояний были более экономически активны по сравнению с условно здоровыми женщинами. Как у мужчин, так и у женщин с коморбидной патологий чаще регистрировались АО и ожирение по ИМТ (таблица 2).

В структуре коморбидной патологии преобладала гиперХС-ЛНП (105 человек). Всего с гиперХС-ЛНП было зарегистрировано 9 сочетаний из

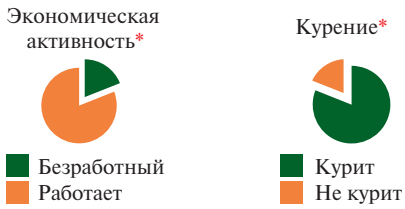
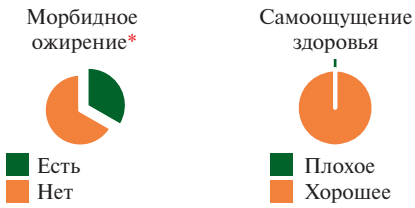
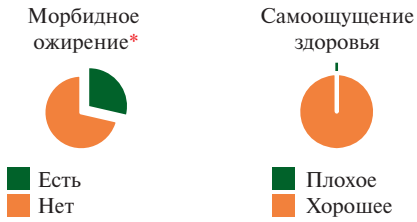
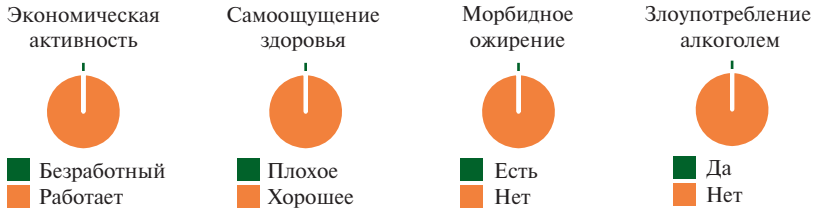
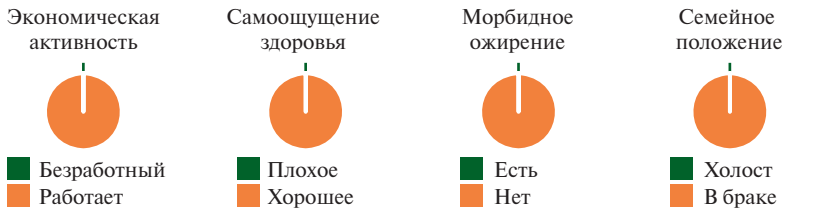
| № | Сочетания патологических состояний | Социально-экономические и поведенческие ФР |
|---|---|---|
| 1 | АГ, гиперХС-ЛНП, ХБ, n=42 |   |
| 2 | АГ, гиперХС-ЛНП, снижение почечной функции, n=34 | Нет различий в социально-экономических и поведенческих ФР |
| 3 | снижение почечной функции, гиперХС-ЛНП, ХБ, n=21 | Нет различий в социально-экономических и поведенческих ФР |
| 4 | АГ, СД 2 типа и гиперХС-ЛНП, n=13 | Нет различий в социально-экономических и поведенческих ФР |
| 5 | АГ, гиперХС-ЛНП, ИБС, n=9 |   |
| 6 | снижение почечной функции, гиперХС-ЛНП, ИБС, n=8 |   |
| 7 | гиперХС-ЛНП, ХБ, ИБС, n=7 |   |
| 8 | СД 2 типа, гиперХС-ЛНП, ХБ, n=4 |   |
| 9 | СД 2 типа, гиперХС-ЛНП, снижение почечной функции, n=4 |   |

*Рис. 2* Социально-экономическая и поведенческая характеристика лиц, в состав коморбидной патологии которых входит гиперХС-ЛНП. Примечание: АГ — артериальная гипертензия, гиперХС-ЛНП — гиперхолестеринемия за счет ХС липопротеинов низкой плотности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХБ — хронический бронхит, * — значимость различий ($p<0,005$) изучаемых ФР при наличии и отсутствии изучаемого сочетания.

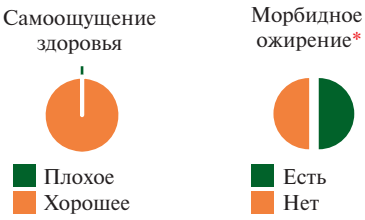
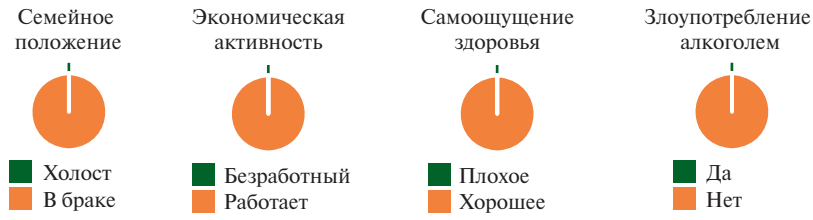
| № | Сочетания патологических состояний | Социально-экономические и поведенческие ФР |
|---|---|---|
| 1 | АГ, СД 2 типа и ХБ, n=6 |   |
| 2 | АГ, снижение почечной функции, ХБ, n=6 |   |
| 3 | АГ, ХБ, ИБС, n=4 |   |
| 4 | снижение почечной функции, ХБ, ИБС, n=3 |   |
| 5 | АГ, СД 2 типа, снижение почечной функции, n=3 |   |
| 6 | АГ, снижение почечной функции, ИБС, n=3 |   |

*Рис. 3* Социально-экономическая и поведенческая характеристика лиц, в состав коморбидной патологии которых входят АГ и ХБ.
Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХБ — хронический бронхит, * — значимость различий (p<0,005) изучаемых ФР при наличии и отсутствии изучаемого сочетания.

3 патологических состояний. Социально-экономическая и поведенческая характеристика каждого из сочетаний представлена на рисунке 2.

В сочетании гиперХС-ЛНП, АГ и ХБ преобладали мужчины (85,7 и 14,3%, соответственно), курящие регистрировались в 2,2 раза чаще по сравнению с остальными лицами с коморбидной патологией (81 vs 37,1%, p=0,001), а также чаще регистрировались лица с низкой экономической активностью (19 vs 6,5%, p=0,049). В сочетании гиперХС-ЛНП, АГ и сниженной почечной функции доли мужчин и женщин были примерно одинаковыми (52,9

**Таблица 3**

Регрессионный анализ шанса наличия коморбидной патологии у лиц молодого возраста в зависимости от социально-экономических и поведенческих особенностей со стандартизацией по полу и возрасту

| Показатель | Однофакторный анализ OR (95% ДИ), p | Многофакторный анализ OR (95% ДИ), p |
|---|---|---|
| Возраст на 1 год | – | 1,177 (1,110-1,247) 0,001 |
| Мужской пол/женский пол | – | 2,746 (1,453-5,192) 0,002 |
| Семейное положение (один/не один) | 0,935 (0,489-1,787) 0,839 | – |
| Уровень образования (высшее/среднее) | 1,024 (0,577-1,879) 0,934 | – |
| Экономическая активность (не работает/работает) | 0,763 (0,332-1,753) 0,524 | – |
| Самоощущение здоровья | | |
| Среднее/очень хорошее или хорошее | 2,444 (1,286-4,644) 0,006 | 2,458 (1,251-4,830) 0,009 |
| Плохое или очень плохое/очень хорошее или хорошее | 2,021 (0,667-6,124) 0,214 | 1,401 (0,422-4,658) 0,582 |
| Злоупотребление алкоголем (да/нет) | 1,809 (0,572-5,724) 0,313 | – |
| Курение (да/нет) | 3,158 (1,712-5,827) 0,001 | 3,331 (1,759-6,308) 0,001 |
| АО (да/нет) | 2,427 (1,348-4,369) 0,003 | 2,578 (1,366-4,864) 0,003 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, АО — абдоминальное ожирение, OR — odds ratio (отношение шансов).

и 47,1%, соответственно). В сочетании гиперХС-ЛНП, АГ, СД 2 типа мужчины преобладали над женщинами (92,3 и 7,7%, соответственно). Различий в социально-экономических и поведенческих характеристиках в этих сочетаниях по сравнению с остальными лицами с коморбидной патологией получено не было. В сочетании гиперХС-ЛНП, АГ и ИБС не было получено половых различий (мужчины 44,4%, женщины 55,6%). При этом морбидное ожирение регистрировалось в 10,7 раз чаще по сравнению с остальными лицами с коморбидной патологией (33,3 vs 3,1%, p=0,002) и не было зарегистрировано случаев плохого самоощущения здоровья.

Сочетание гиперХС-ЛНП, ХБ и сниженной почечной функции в основном было представлено женщинами (85,7%) vs 14,3% мужчин) без различий по социально-экономическим и поведенческим характеристикам по сравнению с другими лицами с коморбидной патологией. Сочетание гиперХС-ЛНП, ХБ и СД 2 типа также не отличалось по социально-экономическим и поведенческим характеристикам, но представлено было исключительно мужчинами. Лица с гиперХС-ЛНП, ХБ и ИБС были представлены мужчинами и женщинами (42,9 и 57,1%, соответственно) и в ~7 раз чаще страдали морбидным ожирением (28,6 vs 4,1%, p=0,051). Группа гиперХС-ЛНП, сниженная почечная функция, СД 2 типа была представлена мужчинами и женщинами с преобладанием мужчин (75,0 и 25%, соответственно), а группа гиперХС ЛНП, сниженная почечная функция, ИБС — с преобладанием женщин (25% мужчин и 75% женщин) и не различались по социально-экономическим и поведенческим характеристикам.

Следующим по частоте патологическим состоянием была АГ (83 человека). Всего с АГ также было зарегистрировано 9 сочетаний из 3 патологических состояний, из них 4 с гиперХС-ЛНП. На третьем месте по частоте находился ХБ (63 человека) с которым также было зарегистрировано 9 сочетаний, из них 1 с гиперХС-ЛНП и АГ, 4 с гиперХС-ЛНП и 3 с АГ. Сочетание ХБ, СД 2 типа и ИБС имелось лишь у 1 мужчины. Из социально-экономических и поведенческих ФР у него были представлены курение и низкий уровень образования. Социально-экономическая и поведенческая характеристика неописанных сочетаний представлена на рисунке 3.

В сочетаниях АГ, ХБ, сниженная функция почек и АГ, сниженная функция почек, ИБС преобладали женщины (66,7%) vs, 33,3% мужчин). Сочетания АГ, ХБ, СД 2 типа и АГ, сниженная почечная функция, СД 2 типа были представлены только мужчинами, а сочетание ХБ, сниженной функции почек и ИБС только женщинами. В данных сочетаниях не было получено различий по социально-

экономическим характеристикам. Сочетание АГ, ХБ, ИБС было представлено мужчинами и женщинами в равных долях (по 50%). Морбидное ожирение у данных лиц встречалось в 12,5 раз чаще по сравнению с другими лицами с сочетанием ⩾3 патологических состояний (50 vs 4%, p=0,001).

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту наличие коморбидной патологии ассоциировалось с курением, наличием АО и хорошим самоощущением здоровья. При включении данных социально-экономических и поведенческим характеристик в регрессионную модель получено, что шанс наличия коморбидной патологии повышался в >3 раза у курящих, чуть менее чем в 3 раза у мужчин, в 2,5 раза при АО и более худшим самоощущением здоровья, а также был ассоциирован с повышением возраста на 1 год (таблица 3).

## Обсуждение

Ряд исследований указывают на связь между самоощущением здоровья и различными заболеваниями, включая патологические состояния, изученные в настоящем исследовании [1]. Интересно, что лица с сочетанием нескольких сердечно-сосудистых патологических состояний (гиперХС-ЛНП и ИБС, гиперХС-ЛНП и СД 2 типа, АГ и ИБС, СД 2 типа и ИБС) менее критично относились к своему здоровью, что подтверждается рядом исследований.

Исследования показывают, что плохое самоощущение здоровья может быть предиктором развития АГ. Люди, у которых отсутствует осознание своих симптомов и рисков для здоровья, могут быть менее склонны к контролю АД и обращению к врачу для профилактики и лечения [5]. Ранее в когорте было получено, что наличие психосоциальных ФР приводит к развитию АГ, причем у мужчин чаще, чем у женщин [6].

Напротив, лица с хорошим самоощущением здоровья и нарушением углеводного обмена склонны к лучшему контролю глюкозы крови. Исследования подтверждают, что у пациентов с хорошим самоощущением здоровья выше вероятность соблюдения диеты, физической активности и приема медикаментов, что способствует более эффективному контролю СД [7]. Обратное мнение, подтверждающее возможную связь между хорошим самочувствием и сниженной бдительностью в контроле уровня глюкозы, основывается на том, что у некоторых больных СД, которые чувствовали себя более удовлетворенно и психологически благополучно, был менее строгий самоконтроль за своим заболеванием. Это приводило к ухудшению уровня гликемического контроля и увеличенному риску осложнений СД. Таким образом, хорошее самочувствие связано с более безразличным или менее строгим отношением к собственному заболеванию и контролю уровня глюкозы [8].

В свою очередь, недостаточный контроль за АД и декомпенсация нарушений углеводного обмена на фоне отсутствия критического отношения к здоровью могут быть связаны с развитием почечной дисфункции. Показано, что люди с низким самоощущением здоровья могут не принимать необходимые меры для предотвращения прогрессирования заболевания [9].

Примечательно, что хронический стресс может приводить к менее критичному отношению к своему здоровью, и как следствие, худшему контролю за кардиометаболическими ФР, такими как АГ, гипергликемия и повышенный уровень ХС ЛНП, что в дальнейшем приводит к развитию ССЗ и клинически-ассоциированных заболеваний (хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, СД 2 типа) [10].

Все вышеупомянутые данные свидетельствуют о важности критического отношения к своему здоровью в реализации профилактики и лечения перечисленных заболеваний. Это является ключевым аспектом самопомощи и управления здоровьем. Кроме того, весомый вклад в развитие ХНИЗ вносят поведенческие факторы риска (нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность) [1, 11].

Основным предиктором развития ожирения, в т.ч. абдоминального, является нарушение пищевого поведения. Избыточная калорийность рациона, обилие легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, а также недостаток физической активности приводят к нарушению баланса между потреблением и расходом калорий. Дисбаланс может быть на фоне как психического здоровья, так и психологического неблагополучия, что делает психосоциальные и поведенческие ФР звеньями одного процесса [12]. Ранее мы продемонстрировали, что у лиц до 45 лет АО оказывает значимое прямое влияние на развитие АГ, ХБ, гиперХС-ЛНП и обратное на развитие почечной дисфункции. Среди мужчин АО ассоциировалось с развитием АГ, ХБ, и гиперХС-ЛНП, среди женщин — с развитием СД 2 типа, АГ, ХБ, гиперХС-ЛНП, почечной дисфункции [13]. Нами показано, что морбидное ожирение регистрировалось только при наличии сочетания ⩾3 патологических состояний, при этом у женщин чаще чем у мужчин. Интересно, что по результатам настоящего исследования отсутствие морбидного ожирения было зарегистрировано только среди лиц, в состав коморбидной патологии которых входил СД 2 типа. Возможно, это связано с тем, что при неконтролируемом СД в условиях дефицита доступной глюкозы организм начинает мобилизовать альтернативные источники энергии, такие как жиры и мышечная ткань. Это приводит к катабо-

лизму жиров и белков, а впоследствии — к снижению массы тела [14].

Курение является значимым ФР для развития различных метаболических заболеваний. Никотин и другие компоненты табачного дыма способствуют развитию атеросклероза, АГ и других ССЗ за счет увеличения уровня ХС ЛНП и уменьшает уровень ХС липопротеинов высокой плотности [15]; кроме того, курение ассоциировано с увеличением абдоминального жира, что служит ФР развития метаболического синдрома [16]. Нами показано, что курение повышает шанс наличия коморбидной патологии более чем в 3 раза, при этом у мужчин частота курения при сочетании ⩾3 нозологий более чем в 2,5 раза превышает частоту курения у условно здоровых лиц и в ~3 раза превышает частоту курения у женщин с коморбидной патологией.

## Заключение

Среди лиц молодого возраста наличие коморбидной патологии ассоциировано с мужским полом, худшим самоощущением здоровья, курением и наличием АО. Таким образом, помимо традиционных ФР развития ХНИЗ, таких гиперХС-ЛНП, гипергликемия, повышенное АД и т.д., особого внимания требует коррекция поведенческих и психосоциальных факторов. При этом важно оценивать критичность восприятия здоровья каждого отдельного индивидуума с целью подбора индивидуальной стратегии профилактики развития сочетанной патологии и повышения приверженности к лечению.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках бюджетной НИР по госзаданию № FWNR-2024-0002.

## Литература/References


1. 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.
2. Gafarov VV, Strigaleva KA, Gromova EA, et al. Trait anxiety and health self-esteem of as one of the causes of atherosclerosis related diseases of the cardiovascular system among young age people. Ateroscleroz, 2023;19(4):434-43. (In Russ.) Гафаров В. В., Стригалёва К. А., Громова Е. А. и др. Личностная тревожность и самоопределение здоровья как одна из причин атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц молодого возраста. Атеросклероз. 2023;19(4):434-43. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-434-443.
3. Gafarov VV, Gromova EA, Kashtanova EV, et al. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old. Russsian Journal of Cardiology. 2024;29(2):5674. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В. и др. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2):5674. doi:10.15829/1560-4071-2024-5674
4. Lazebnik LB, Konev Yu V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(6):4-9. (In Russ.) Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(6):4-9.
5. Liu Y, Meng H, Tu N, et al. The Relationship Between Health Literacy, Social Support, Depression, and Frailty Among Community-Dwelling Older Patients With Hypertension and Diabetes in China. Front Public Health. 2020;8:280. doi:10.3389/fpubh.2020.00280.
6. Gafarova AV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. WHO program "MONICA-psychosocial": life exhaustion and risk of hypertension among people aged 25-64 years for 16 years. Atherosclerosis. 2023;19(3):194-6. (In Russ.) Гафарова А. В., Гафаров В. В., Громова Е. А. и др. Программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная": жизненное истощение и риск развития артериальной гипертензии среди лиц 25-64 лет в течение 16 лет. Атеросклероз. 2023;19(3):194-6. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-3-194-196.
7. Bohanny W, Wu SF, Liu CY, et al. Health literacy, self-efficacy, and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Assoc Nurse Pract. 2013;25(9):495-502. doi:10.1111/1745-7599.12017.
8. Sapozhnikova IE, Zotina EN. The attitude of patients with types 1 and 2 diabetes mellitus towards having the disease. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(10):22-7. (In Russ.) Сапожникова И. Е., Зотина Е. Н. Отношение к болезни пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Терапевтический архив. 2017;89(10):22-7. doi:10.17116/terarkh2017891022-27.
9. Wong KK, Velasquez A, Powe NR, et al. Association between health literacy and self-care behaviors among patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018;19(1):196. doi:10.1186/s12882-018-0988-0.
10. 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.
11. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with sociodemographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
12. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and tactics of patient management. Collective

monograph. Moscow: FSBI "NMIC TPM" Ministry of Health of the Russsian Federation; LLC "Silicea-Polygraph". 2021. p. 174 (In Russ.) Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силицея-Полиграф". 2021. с. 174. ISBN: 978-5-9907556-0-4.

13. Ragino YuI, Khudyakova AD, Striukova EV, et al. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia. Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(4):39-48. (In Russ.) Рагино Ю. И., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. и др. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(4):39-48. doi:10.20538/1682-0363-2021-4-39-48.
14. Pamungkas RA, Chamroonsawasdi K, Vatanasomboon PA. Systematic Review: Family Support Integrated with Diabetes Self-Management among Uncontrolled Type II Diabetes Mellitus Patients. Behav Sci. 2017;7(3):62. doi:10.3390/bs7030062.
15. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. Lancet. 2014;384(9937):45-52. doi:10.1016/S0140-6736(14)60648-6.
16. Oh SS, Jang JE, Lee DW, et al. Cigarette type or smoking history: Which has a greater impact on the metabolic syndrome and its components? Sci Rep. 2020;10(1):10467. doi:10.1038/s41598-020-67524-2.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4210.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4210
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучить эффекты катетерной ренальной денервации (РДН) на уровни биомаркеров крови у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** 60 пациентов с истинно резистентной артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства были включены в проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в группу вмешательства и группу контроля. РДН проводилась бедренным доступом катетером Spyral (Medtronic, USA). Первичная конечная точка — изменение активности ренина плазмы крови через 12 мес. Результаты представлены как Me (Q25; Q75).

**Результаты.** В группе вмешательства достоверно значимо снизилась активность ренина плазмы крови с 4,65 (1,88; 7,79) до 2,21 (0,87; 5,49) нг/мл/ч; ангиотензина-I с 1,73 (0,34; 3,22) до 0,46 (0,31; 1,95) нг/мл; альдостерона со 131 (78; 173) до 118 (68; 153) пг/мл — для всех показателей $p<0,05$; без значимой динамики в группе контроля. Подтверждено снижение офисного систолического и диастолического артериального давления, при этом наибольший антигипертензивный эффект достигнут в группе высокорениновой АГ (активность ренина при включении в исследование >6,5 нг/мл/ч), степень снижения уровня артериального давления коррелировала со степенью снижения активности ренина плазмы ($r=0,85$; $p<0,05$). Выявлен достоверно значимый положительный эффект РДН на снижение уровней С-реактивного белка, гликемии натощак, гликированного гемоглобина, триглицеридов (для всех показателей $p<0,05$; без значимой динамики в группе контроля). По частоте развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий группы вмешательства и контроля статистически не различались, уровень скорости клубочковой фильтрации был сопоставим у участников обеих групп и не изменился в динамике.

**Заключение.** Применение РДН в группе коморбидных пациентов безопасно и позволяет добиться лучшего контроля модифицируемых факторов риска прогрессирования АГ и СД 2 типа за счет положительного влияния на уровень артериального давления, параметров углеводного обмена и регуляторные факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и факторы системной воспалительной реакции.

**Ключевые слова:** ренальная денервация, радиочастотная абляция, артериальная гипертензия, сахарный диабет, плазменная активность ренина.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 22/09-2024
**Рецензия получена** 30/09-2024
**Принята к публикации** 06/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4210. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4210. EDN WDIWAU

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

[Араблинский Н. А.* — врач-кардиолог, врач по РЭВДиЛ, м.н.с. отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, аспирант, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Фещенко Д. А. — врач по РЭВДиЛ, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, 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, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с., врач по РЭВДиЛ, руководитель лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Талиуридзе М. Т. — врач по РЭВДиЛ, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0002-5341-6275, Васильев Д. К. — к.м.н., врач по РЭВДиЛ, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-3905-735X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Effect of renal denervation on blood biomarker levels in patients with resistant hypertension, diabetes and coronary artery disease after 12-month follow-up

Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Metelskaya V. A., Timofeev Yu. S., Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To study the effects of catheter renal denervation (RDN) on blood biomarker levels in patients with cardiovascular comorbidity and type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** Sixty patients with true resistant hypertension (HTN) in combination with T2D and coronary artery disease after complete myocardial revascularization using percutaneous coronary intervention were included in a prospective observational non-randomized study. Patients were distributed in a 1:1 ratio into the intervention group and the control group. RDN was performed through femoral access using a Spyral system (Medtronic, USA). The primary endpoint was the change in plasma renin activity after 12 months. The results are presented as Me (Q25; Q75).

**Results.** In the intervention group, plasma renin activity significantly decreased from 4,65 (1,88; 7,79) to 2,21 (0,87; 5,49) ng/ml/h; angiotensin-I from 1,73 (0,34; 3,22) to 0,46 (0,31; 1,95) ng/ml; aldosterone from 131 (78; 173) to 118 (68; 153) pg/ml ($p<0,05$ for all). There were no significant changes in the control group. A decrease in office systolic and diastolic blood pressure was confirmed, with the greatest antihypertensive effect achieved in the high-renin hypertension group (renin activity at inclusion >6,5 ng/ml/h). The blood pressure decreases correlated with decrease in plasma renin activity ($r=0,85$; $p<0,05$). A significantly positive effect of RDN on reducing the levels of C-reactive protein, fasting glucose, glycated hemoglobin, and triglycerides was revealed ($p<0,05$ for all), without significant changes in the control group. The intervention and control groups did not statistically differ in the incidence of major adverse cardiovascular events, the glomerular filtration rate was comparable in both groups and did not change over time.

**Conclusion.** The use of RDN in comorbid patients is safe and allows for better control of modifiable risk factors for the progression of HTN and T2D due to an improvement of blood pressure, carbohydrate metabolism parameters, regulatory factors of the renin-angiotensin-aldosterone system, and factors of the systemic inflammatory response.

**Keywords:** renal denervation, radiofrequency ablation, hypertension, diabetes, plasma renin activity.

**Relationships and Activities:** none.

Arablinsky N. A.* ORCID: 0000-0002-7294-7274, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

**Received:** 22/09-2024
**Revision Received:** 30/09-2024
**Accepted:** 06/11-2024

**For citation:** Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Metelskaya V. A., Timofeev Yu. S., Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Vasiliev D. K., Drapkina O. M. Effect of renal denervation on blood biomarker levels in patients with resistant hypertension, diabetes and coronary artery disease after 12-month follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4210. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4210. EDN WDIWAU

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпатическая нервная система, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, $HbA_{1c}$ — гликированный гемоглобин.

## Введение

Несмотря на значительный прогресс в качестве оказания медицинской помощи, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти в Российской Федерации [1]. Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) имеют ряд общих механизмов развития и прогрессирования, а их осложнения в рамках микро- и макроангиопатий во многом пересекаются, что делает эти два заболевания основными факторами риска развития сосудистых катастроф.

Одним из ключевых звеньев, замыкающих порочный круг развития и прогрессирования АГ, является дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В крови главным эффекторным пептидом РААС является ангиотензин, образование которого из неактивного предшественника осуществляется ферментом ренином. Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек и поступает в кровоток в ответ на почечную симпатическую активацию. Повышение активности данных показателей прогностически неблагоприятно при АГ [2]. Именно поэтому в настоящем исследовании фокус обращен на изменение концентрации ангиотензина-I и плазменной активности ренина. Кроме РААС почки во многом задействованы в регуляторных механизмах, осуществляемых симпатическим звеном (СНС) вегетативной нервной системы. Повышение активности СНС всегда сопровождается выраженной активацией медиаторов, вызывающих задержку натрия (в частности, альдостерона), и одновременной депрессией факторов, усиливающих его экскрецию [3]. Альдостерон — минералокортикоидный стероидный гормон, преимущественно синтезирующийся клубочковой зоной коркового вещества надпочечников под регуляцией ангиотензина II. Его эффекты обусловливают накопление натрия и способствуют возрастанию объема циркулирующей крови, что приводит к увеличению системного АД и увеличению вывода калия из организма. Все перечисленное имеет большое значение

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Ренальная денервация (РДН) — это интервенционная процедура.
- РДН патогенетически обоснована в лечении резистентной артериальной гипертензии (АГ), однако другие эффекты РДН остаются не до конца изученными.
- В связи с возвращением методики в арсенал интервенционных специалистов, крайне важным является продолжение изучения эффектов РДН как на клиническом, так и на фундаментальном физиологическом уровне для лучшего понимания возможностей и ограничений использования методики у различных групп пациентов.

**Что добавляют результаты исследования?**

- По результатам исследования подтверждена безопасность использования РДН в группе коморбидных пациентов и показаны положительные эффекты методики в контексте лучшего контроля модифицируемых факторов риска прогрессирования АГ и сахарного диабета за счет положительного влияния на уровень артериального давления, параметров углеводного обмена и регуляторные факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и факторы системной воспалительной реакции.

**Key messages**

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

- Renal denervation (RDN) is an interventional procedure.
- RDN is pathogenetically justified in the treatment of resistant hypertension (HTN), but other effects of RDN remain incompletely understood.
- In connection with the return of the technique to real-world interventional practice, study of RDN effects both at the clinical and fundamental physiological levels is important for a better understanding of its potential and limitations in various groups of patients.

**What might this study add?**

- The study results confirmed the RDN safety in a group of comorbid patients and showed its favorable effects in the context of better control of modifiable risk factors for the progression of HTN and diabetes due to an improvement of blood pressure, carbohydrate metabolism parameters and regulatory factors of the renin-angiotensin-aldosterone system and factors of the systemic inflammatory response.

в патогенезе развития и прогрессирования АГ [4]. С учётом существования двух факторов, оказывающих ключевое влияние на уровень АД (объем циркулирующей крови и факторы РААС, поддерживающие периферическое сосудистое сопротивление), Laragh JH, et al. (2011) было выделено два патогенетических варианта АГ [5]. Первый представлен объем-зависимой (натрий-зависимой) АГ вследствие увеличения объема циркулирующей крови. Второй вариант характеризуется чрезмерной активацией РААС — ренин-зависимая АГ. Диагностический подход, основанный на определении плазменной активности ренина, базируется на концепции, согласно которой независимо от текущего медикаментозного лечения субнормальная активность ренина плазмы (<6,5 нг/мл/ч) указывает на объем-зависимую АГ с задержкой натрия и жидкости в организме, в то время как значение >6,5 нг/мл/ч указывает на ренин-зависимую АГ с чрезмерной активацией РААС и сужением сосудов [6, 7].

Как выяснилось, кроме привычных клиницистам РААС и СНС, в механизмах поддержания АГ и СД задействованы и факторы иммунной защиты — провоспалительные цитокины [8]. Гиперактивация РААС и СНС тесно сопряжена с воспалительными процессами в стенке сосудов и микроциркулярном русле, что в свою очередь приводит к цитокиновому дисбалансу, поддерживающему высокую активность вышеназванных систем регуляции. Кроме сосудистого компонента, в поддержании вялотекущего воспаления важна и роль жировой ткани, поскольку адипоциты обладают выраженной модулирующей метаболизм активностью.

К важнейшим гуморальным агентам висцеральной жировой ткани можно отнести адипонектин и лептин. Адипонектин — пептидный гормон, продуцируемый как в жировой ткани, так (в меньшей степени) и в других органах [9]. В организме этот гормон выполняет множество различных функций, в частности: участвует в анитиатерогенной защите, ингибирует молекулы адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, препятствуя тем самым их связыванию с эндотелием и предотвращая образование пенистых клеток из макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9, 10]. Кроме того, описано влияние адипонектина на содержание глюкозы в плазме крови; действительно, подавляя активность ферментов глюконеогенеза печени, он снижает образование эндогенной глюкозы, увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность

тканей к инсулину, тем самым препятствуя развитию инсулинорезистентности и, в конечном счете СД 2 типа [10]. Еще один пептидный гормон, лептин, также продуцируется адипоцитами жировой ткани. Его действие осуществляется посредством модуляции работы центра голода и насыщения гипоталамуса. При выработке адипоцитами лептина, снижается секреция нейропептида-Y, основная роль которого состоит в индукции чувства голода. Таким образом, лептин контролирует аппетит и пищевое поведение [11].

Как уже отмечалось ранее, коморбидность АГ с СД во многом оказывает синергичное повреждающее воздействие на органы-мишени, в т.ч. на паренхиму и сосуды почек. Темпы ухудшения почечной функции в группе данных коморбидных пациентов напрямую зависят от уровня артериального давления (АД) и ряда других факторов, например, высокого индекса массы тела, повышенного уровня триглицеридов (ТГ), курения и др. [12, 13]. Сочетание метаболического синдрома или СД с АГ ассоциируется с наиболее высоким риском почечных осложнений, и необходимость поиска эффективных лечебных стратегий, направленных на сохранение структуры и функции почки, становится одной из первостепенных задач. К сожалению, применение медикаментозных схем, в первую очередь блокаторов РААС, при наличии у пациента СД может быть не столь эффективно, как при их использовании у пациентов без данной коморбидности, что диктует постоянный поиск других эффективных и безопасных методов воздействия на оба этих заболевания [14].

Катетерная ренальная денервация (РДН) — малоинвазивный метод, нацеленный на деструкцию нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий [15]. Благодаря селективному воздействию на сплетения симпатических нервных волокон, с высокой плотностью расположенных в данной локализации, РДН способна оказать ряд важных клинических эффектов, в первую очередь связанных с воздействием на нейрогуморальную регуляцию различных процессов в организме [16]. Основным результатом применения РДН стоит считать ее антигипертензивный эффект, в настоящее время достоверно изученный и закрепленный в клинических рекомендациях[1]. Однако результаты исследований по изучению других системных эффектов РДН носят разрозненный и иногда противоречивый характер. Отчасти это объяснимо длительным применением методики в исключительно научных целях ввиду неоднозначных результатов, полученных в начале ее внедрения в практику [17]. В настоящее время еще не получены результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований по определению плейотропных эффектов РДН, поэтому мнение врачебного сообщества во многом складывается из результатов отдельных наблюдательных исследований, часто с малым объемом выборки и коротким периодом наблюдения [18-20]. В связи с возвращением методики в арсенал интервенционных специалистов, крайне важным является продолжение изучения эффектов РДН на различные состояния, обусловленные гиперактивацией СНС как на клиническом, так и на фундаментальном физиологическом уровне для лучшего понимания возможностей и ограничений использования данной процедуры у различных групп пациентов.

Цель настоящей работы – выяснить, влияет ли РДН на изменение уровня лабораторных показателей и биомаркеров крови у пациентов с резистентной АГ, СД 2 типа и сердечно-сосудистой коморбидностью через 12 мес. наблюдения после процедуры в сравнении с участниками контрольной группы.

## Материал и методы

60 пациентов с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа и ишемической болезнью (ИБС) сердца после полной реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства были включены в проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. Исследование проводилось в период 2022-2024гг на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Критериями включения являлись наличие эссенциальной АГ с уровнем АД ⩾140/90 мм рт.ст. на фоне приема ⩾3 препаратов в максимальных дозах, продолжительностью >4 нед. до скрининга (оценка приверженности к терапии проводилась, исходя из результатов опросника Мориски-Грина 4 и BMQ-опросника); СД 2 типа и полная рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В исследование не включались пациенты с вторичным генезом АГ, неполной реваскуляризацией миокарда, хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м$^2$), аномалией развития и/или атеросклеротическим поражением почечных артерий (стеноз >60%), стентированными почечными артериями, выраженным периферическим атеросклерозом, СД 1 типа, анафилактической реакцией на рентген-контрастные препараты и высоким риском осложнений РДН вследствие ранних сроков острых состояний или тяжелых сопутствующих заболеваний. Участники были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Изменения терапии после включения в исследование не допускались.

30 пациентам, подписавшим информированное согласие на интервенционное вмешательство, была про-

[1] 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension and the European Renal Association. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

**Таблица 1**

Базовые характеристики изучаемых групп

| Показатель, Me (Q25; Q75) | Группа | | p |
|---|---|---|---|
| | РДН, n=30 | Контроль, n=30 | |
| Возраст, лет | 65 (56; 70) | 67 (61; 71) | 0,184[1] |
| Пол, муж./жен., n (%) | 14 (47)/16 (53) | 18 (60)/12 (40) | 0,901[2] |
| ИМТ на момент включения, кг/м$^2$ | 34 (28,5; 37,8) | 31 (29,3; 37,8) | 0,553[1] |
| Наличие мультифокального атеросклероза, да/нет, n (%) | 26 (86,7)/4 (13,3) | 26 (86,7)/4 (13,3) | |
| САД на момент включения, мм рт.ст. | 160 (140; 180) | 156 (140; 170) | 0,061[1] |
| ДАД на момент включения, мм рт.ст. | 94 (90; 100) | 94 (80; 100) | 0,25[1] |
| ФВ ЛЖ на момент включения, % | 58 (51; 64) | 61 (48; 65) | 0,751[1] |
| СКФ на момент включения, мл/мин/1,73 м$^2$ | 77,2 (60; 87) | 77,6 (57; 87) | 0,833[1] |
| Ренин, нг/мл/ч | 4,65 (1,88; 7,79) | 4,32 (1,66; 8,4) | 0,393[1] |
| Ангиотензин-I, нг/мл | 1,73 (0,34; 3,22) | 1,17 (0,35; 3,65) | 0,129[1] |
| Альдостерон, пг/мл | 131 (78; 173) | 120 (61; 158) | 0,154[1] |
| Кортизол, нмоль/л | 334 (264; 367) | 314 (261; 366) | 0,193[1] |
| СРБ, мг/л | 3,57 (2,63; 6,08) | 3,42 (2,27; 5,8) | 0,88[1] |
| Фибриноген, г/л | 4,1 (3,8; 4,8) | 3,9 (3,7; 4,6) | 0,068[1] |
| Лептин, нг/мл | 32,36 (13,33; 67,57) | 28,2 (14,42; 68,3) | 0,807[1] |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,38 (4,78; 10,63) | 8,7 (4,44; 15,62) | 0,452[1] |
| ХС, ммоль/л | 3,95 (3,20; 4,72) | 3,80 (3,40; 4,40) | 0,787[1] |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 1,97 (1,51; 2,86) | 1,91 (1,62; 2,42) | 0,818[1] |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,04 (0,89; 1,17) | 1,02 (0,82; 1,25) | 0,944[1] |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 (1,17; 2,29) | 1,66 (1,33; 2,17) | 0,855[1] |
| Глюкоза, ммоль/л | 9,30 (7,67; 10,12) | 10,45 (7,60; 12,40) | 0,323[1] |
| Гликированный гемоглобин, % | 7,6 (6,9; 8,4) | 7,8 (6,9; 8,5) | 0,39[1] |

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — интерквартильный размах; p — уровень значимости; [1] — критерий Манна-Уитни; [2] — точный критерий Фишера. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин.

ведена РДН. 30 пациентов со схожими клинико-демографическими показателями, отказавшихся от интервенционной процедуры, выступили в качестве группы сравнения. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 06-04/21 от 09.09.2021). Все пациенты при включении в исследование подвергались опросу (сбор жалоб и анамнеза), осмотру и лабораторно-инструментальному обследованию, включавшему: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, определение параметров углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин — $HbA_{1c}$)), оценку почечной функции по уровню расчетной СКФ, С-реактивный белок (СРБ общий), фибриноген, ряд гуморальных факторов РААС (ренин, ангиотензин, альдостерон) и кортизол в плазме крови методом иммунохемилюминесцентного анализа (Maglumi 4000 Plus, Snibe (Китай).

Количественное определение лептина и адипонектина проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Leptin ELISA (DBC, Канада) с аналитической чувствительность 0,5 нг/мл и Human Adiponectin ELISA (Biovendor, Чехия) с аналитической чувствительностью 26 нг/мл с детекцией оптической плотности на фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 450 нм. Инструментальное обследование включало в себя эхокардиографию и ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий.

РДН выполнялась под внутривенной седацией в условиях рентген-операционной. Для обеспечения сосудистого артериального доступа под ультразвуковой навигацией проводилась пункция правой общей бедренной артерии. С помощью катетера Symplicity Spyral (Medtronic, USA) аблационному воздействию подвергались как основной ствол почечных артерий (<8 мм), так и их дистальные ветви (диаметром >3 мм). Количество аблаций определялось анатомическими особенностями (длиной и диаметром почечных сосудов). В обязательном порядке выполнялась ангиография почечных артерий до РДН и после последней аппликации с каждой стороны. Выполнение РДН было доверено двум специалистам, имеющим достаточный хирургический опыт (>50 процедур РДН с использованием катетера нового поколения) и являющимися сертифицированными специалистами по данному виду вмешательства.

Через 12 мес. наблюдения была проведена повторная госпитализация в стационар. Первичной конечной точкой являлось изменение активности ренина в периферической крови через 12 мес. после РДН. Во вторичную комбинированную конечную включались: изменение уровня офисного АД, изменение параметров углеводного и липидного обмена, изменение активности других гуморальных факторов РААС и уровня адипоки-

**Таблица 2**

Характеристика сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии

| Показатель | Группа | | p |
|---|---|---|---|
| | РДН, n=30 | Контроль, n=30 | |
| Антигипертензивная терапия | | | |
| Количество антигипертензивных препаратов | 4,00 | 4,00 | |
| иАПФ/сартаны, абс. (%) | 22/8 (100) | 24/6 (100) | 0,579[1] |
| Диуретики, абс. (%) | 30 (100) | 30 (100) | |
| β-блокаторы, абс. (%) | 30 (100) | 30 (100) | |
| Антагонисты кальция, абс. (%) | 30 (100) | 30 (100) | |
| Гипогликемическая терапия | | | |
| Инсулинотерапия + ПССТ | 4 (13,33) | 3 (10) | 0,495[1] |
| Метформин | 23 (76,67) | 24 (80) | 0,758[1] |
| Комбинированная терапия ПССТ | 3 (10) | 3 (10) | |
| Гиполипидемическая терапия | | | |
| Аторвастатин/розувастатин | 24/6 | 25/5 | 0,373[1] |
| Статины + ИАХС | 7 (23,33) | 5 (16,67) | 0,232[1] |

Примечание: данные представлены в виде n (%); p — уровень значимости; [1] — точный критерий Фишера. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия, РДН — ренальная денервация, ИАХС — ингибитор абсорбции холестерина.

нов, наличие или отсутствие крупных неблагоприятных кардиоваскулярных и церебральных событий: нефатального инфаркта миокарда, нефатального острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистой причины; а также повторные реваскуляризации в коронарном бассейне.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS v. 23 (разработчик — IBM). Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (U-критерий Манна-Уитни) и парных выборках (W-критерий Вилкоксона). Для определения степени корреляции между изучаемыми параметрами определялась корреляция Спирмена с проверкой достоверности по критерию Стьюдента. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

## Результаты

При включении в исследование участники обеих групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным параметрам (таблица 1). Средний возраст участников составил 65-67 лет, многие из них страдали избыточной массой тела или ожирением, у подавляющего большинства был выявлен мультифокальный атеросклероз. Несмотря на сочетание резистентной АГ, СД 2 типа и ИБС, практически у всех участников была сохранна глобальная систолическая функция левого желудочка и азот-выделительная функция почек (расчетная СКФ — 77 мл/мин/1,73 м$^2$ в обеих группах). Все пациенты в обеих группах получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, терапию статинами в максимальной дозировке и сахар-снижающую терапию (таблица 2).

Учитывая пожилой возраст участников исследования (согласно классификации ВОЗ) и наличие ССЗ, в качестве целевого уровня $HbA_{1c}$ принято значение <8%. При включении в исследование в обеих группах на фоне назначенных схем гипогликемической терапии отмечалось достижение целевого значения $HbA_{1c}$. К сожалению, несмотря на терапию статинами в высокой дозе и комбинациям с эзетимибом в обеих группах целевой уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) достигнут не был.

Во время РДН было использовано 91,3±25,2 мл рентгенконтрастного вещества, затрачено 78,5±4,8 мин операционного времени. Всего было выполнено 41,9±6,8 полных аблаций: в основных ветвях — 18,3±6,3, в дочерних ветвях — 23,0±5,8. Осложнений как системных, так и со стороны места доступа ни в одном случае не наблюдалось. В группе вмешательства отмечалось достижение первичной конечной точки — достоверно значимое снижение активности ренина в плазме в два раза по сравнению с исходными значениями (таблица 3). В группе РДН отмечалось и снижение уровня других показателей РААС: ангиотензина-I и альдостерона (p<0,05 для обоих показателей); достоверно значимо снизился уровень СРБ — в динамике отмечается снижение его концентрации в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Значимой динамики данных показателей в группе контроля выявлено не было. Вмешательство не оказало влияния на концентрацию кортизола и фибриногена в крови.

**Таблица 3**

Результаты лабораторно-инструментального обследования при контрольном визите через 12 мес.

| Показатель | Группа | | p |
|---|---|---|---|
| | РДН, n=30 | Контроль, n=30 | |
| ИМТ при контрольном визите, кг/м$^2$ | 34 (29,3; 37,9) | 30,5 (29; 37,5) | p=0,313[1] |
| САД при контрольном визите, мм рт.ст. | 146 (130; 156)* | 150 (136; 164) | p=0,002[1] |
| | Δ -14 | | |
| ДАД при контрольном визите, мм рт.ст. | 84 (80; 94)* | 94 (80; 96) | p=0,001[1] |
| | Δ -10 | | |
| ФВ ЛЖ при контрольном визите, % | 60 (54; 64) | 62 (51; 65) | p=0,931[1] |
| СКФ при контрольном визите, мл/мин/1,73 м$^2$ | 76 (61; 94) | 73 (56; 90) | p=0,864[1] |
| Ренин, нг/мл/ч | 2,21 (0,87; 5,49)* | 3,89 (1,54; 7,38) | p=0,043[1] |
| | Δ -2,44 | | |
| Ангиотензин-I, нг/мл | 0,46 (0,31; 1,95)* | 1,58 (0,77; 3,69) | p=0,038[1] |
| | Δ -1,27 | | |
| Альдостерон, пг/мл | 118 (68; 153)* | 153 (81; 174) | p=0,039[1] |
| | Δ -13 | | |
| Кортизол, мкг/дл | 302 (249; 340) | 282 (264; 363) | p=0,446[1] |
| СРБ, мг/л | 1,73 (1,04; 5,62)* | 3,55 (2,01; 5,4) | p=0,034[1] |
| | Δ -1,84 | | |
| Фибриноген, г/л | 3,8 (3,6; 4,2) | 4,1 (3,8; 4,6) | p=0,182[1] |
| Лептин, нг/мл | 39,75 (14,53; 100) | 25,83 (12,17; 100) | p=0,215[1] |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,29 (4,9; 9,9) | 8,9 (7,15; 12,7) | p=0,246[1] |
| ХС, ммоль/л | 3,7 (3,4; 4,46) | 3,8 (3,3; 4,6) | p=0,852[1] |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 1,94 (1,55; 2,56) | 1,86 (1,61; 2,47) | p=0,188[1] |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,09 (0,94; 1,22) | 1,12 (0,94; 1,26) | p=0,516[1] |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,37 (1,02; 1,81)* | 1,8 (1,3; 2,3) | p=0,037[1] |
| | Δ -0,33 | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,05 (5,2; 8,3)* | 9,3 (7,9; 11,75) | p=0,008[1] |
| | Δ -3,25 | | |
| $HbA_{1c}$, % | 6,6 (6,2; 7,2)* | 7,4 (6,7; 8,5) | p=0,047[1] |
| | Δ -1,0 | | |

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; $Q75_5$], где Me — медиана, Q25-$Q75_5$ — интерквартильный размах; p — уровень значимости; [1] — критерий Манна-Уитни; * — p<0,05 по критерию Уилкоксона. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, $HbA_{1c}$ — гликированный гемоглобин.

**Таблица 4**

Характеристика клинических исходов через 12 мес.

| Параметры | Группа | | p |
|---|---|---|---|
| | РДН, n=30 | Контроль, n=30 | |
| Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, да n (%) | 3 (10) | 4 (13) | p=0,51 |
| — смерть от всех причин | 0 | 1 | |
| — ИМ | 1 | 0 | |
| — ОНМК | 0 | 0 | |
| — ОСН | 1 | 1 | |
| — повторные реваскуляризации | 1 | 2 | |

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, РДН — ренальная денервация.

Был подтвержден антигипертензивный эффект РДН: снижение систолического АД (САД) со 160 (140; 180) до 146 (130; 156) мм рт.ст.; диастолического АД (ДАД) с 94 (90; 100) до 84 (80; 94) мм рт.ст. — при отсутствии значимых изменений в контрольной группе. Степень снижения АД прямо коррелировала со снижением активности показателей РААС, причем наиболее тесная связь была выявлена с изменением активности ренина (r для САД — 0,85; r для ДАД — 0,83; p<0,05). При анализе взаимосвязи изна-

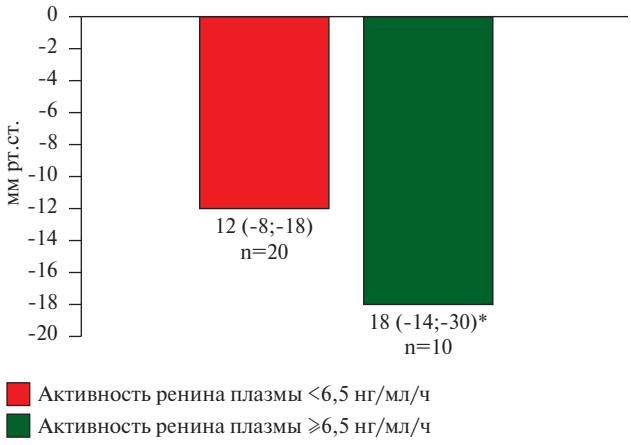



*Рис. 1* Изменение уровня САД после РДН в зависимости от изначального уровня плазменной активности ренина.
Примечание: * — p<0,05, САД — систолическое артериальное давление, РДН — ренальная денервация.

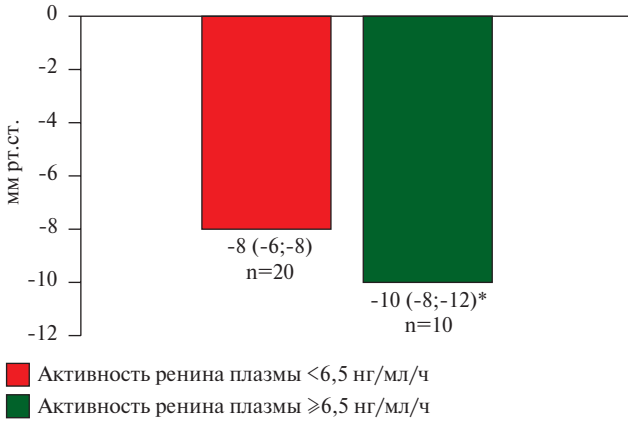



*Рис. 2* Изменение уровня ДАД после РДН в зависимости от изначального уровня плазменной активности ренина.
Примечание: * — p<0,05. ДАД — диастолическое артериальное давление, РДН — ренальная денервация.

чального уровня ренина с выраженностью снижения уровней САД и ДАД после РДН было выявлено, что пациенты, имеющие высокорениновую АГ (уровень ренина в крови при включении в исследование >6,5 нг/мл/ч) — отвечали на вмешательство достоверно лучше, чем участники имеющие субнормальную активность ренина плазмы, которым была также проведена РДН (рисунки 1, 2).

Был выявлен положительный эффект вмешательства на уровень ТГ (p<0,05) — при отсутствии значимой динамики в группе контроля. Концентрации остальных показателей липидного профиля, а также уровень лептина и адипонектина значимо не изменились. РДН оказала положительный эффект и на показатели углеводного обмена: уровень гликемии и $HbA_{1c}$ — при отсутствии динамики в контрольной группе (таблица 3).

По частота развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий группы вмешательства и контроля статистически не различались (таблица 4). Уровень СКФ был сопоставим у участников обеих групп и не изменился в динамике, что может свидетельствовать о безопасности методики.

## Обсуждение

В современной отечественной и зарубежной литературе до настоящего времени не представлено исследований по применению РДН у коморбидных пациентов с сочетанием резистентной АГ, СД и ИБС. Поэтому в настоящей работе в первую очередь стояла задача показать безопасность вмешательства именно в данной когорте пациентов, поскольку ввиду старения населения и накопления коморбидных состояний в клинической практике мы все чаще будем сталкиваться с наличием у одного пациента множества различных заболеваний с рядом общих факторов риска и механизмов патогенеза. Как следует из полученных результатов, РДН не только безопасна у данных больных, но и способна оказать ряд важных эффектов на параметры метаболизма. К сожалению, характер работы не позволяет в полной мере оценить механизмы данного влияния, но может подтолкнуть исследователей к более подробному изучению этой проблемы. Кроме того, к ограничениям настоящей работы также стоит отнести отсутствие рандомизации и малую мощность. Однако полученные нами результаты могут стать отправной точкой для планирования и проведения более крупных отечественных рандомизированных исследований и более широкого распространения методики на территории Российской Федерации.

Не кажется удивительным факт снижения показателей РААС после РДН — поскольку после процедуры снижается интенсивность симпатических эффектов на почки, снижается почечная секреция ренина, что приводит к снижению активности ангиотензина-I. Эффект РДН на изменение параметров РААС в работе, в целом, соотносится с результатами других исследований. В работе Mahfoud F, et al. через 3 мес. после процедуры также отмечалось снижение активности ренина и альдостерона в плазме крови [21], что подтверждается в настоящей работе уже в течение 12-мес. периода наблюдения. Стоит отметить, что степень снижения как САД, так и ДАД прямо коррелировала с активностью ренина в плазме крови на момент включения в исследование. Таким образом, вероятно, можно говорить о высокой эффективности РДН при ее применении в когорте пациентов, имеющих высокорениновую АГ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения и подтверждения на выборке с бóльшим объемом и периодом наблюдения.

В отечественной практике в данном контексте можно привести в пример исследование Зюбановой И. В. и др. [22], по результатам которого

в течение 2 лет наблюдения была также выявлена тенденция к снижению уровней ренина и альдостерона после РДН, однако данное исследование носило наблюдательный неконтролируемый характер. Отсутствие влияния процедуры на концентрацию кортизола требует дальнейшего изучения. Вероятнее всего, в механизмах синтеза и действия этого гормона задействованы более сложные механизмы регуляции и изолированное проведение РДН не способно оказать достаточного эффекта на активность кортизола.

Дизайн настоящего исследования не подразумевал развернутую оценку иммунологического статуса после вмешательства, что, несомненно, является ограничением работы. СРБ и фибриноген являются неселективными маркерами воспалительных процессов в организме. Результаты работы выявили положительный эффект РДН на концентрацию СРБ в крови, что сопоставимо с результатами другой отечественной работы, проведенной Ситковой Е. С. и др. [23] и, вероятно, свидетельствует о снижении интенсивности воспалительных процессов на фоне РДН.

В метаанализе Zhang Z, et al. [24] были показаны данные о положительном эффекте РДН на концентрацию ТГ. В нашем исследовании был выявлен положительный эффект РДН на уровень ТГ, однако точный механизм данного явления не изучен. Интересным кажется тот факт, что несмотря на снижение данных фракций в крови, уровни адипонектина и лептина не изменились, что расходится с результатами работы Фальковской А. Ю. и др. [25]. Возможно, в метаболизме жиров задействованы и другие механизмы регуляции, эффект РДН на которые незначителен.

Изучение эффектов РДН на параметры углеводного обмена — одна из наиболее активных и изучаемых проблем в настоящее время. Опубликован целый ряд работ, однако их результаты во многом противоречат друг другу. В то время как наблюдательные исследования с малым объемом выборок демонстрируют вполне обнадеживающие результаты (что в полной мере можно сказать и о настоящем исследовании) [26, 27], результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований ставят под сомнение ранее полученные положительные эффекты РДН на углеводный обмен и отрицают ее потенциальное влияние на него [28]. Результаты изучения потенциального влияния РДН на углеводный обмен носят маятникообразный характер и по траектории схожи с изучением антигипертензивных эффектов в начале внедрения метода в клиническую практику.

Подводя итог, следует еще раз подчеркнуть безопасность применения РДН как вспомогательного метода лечения резистентной АГ в группе коморбидных пациентов (ввиду отсутствия различий по частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ухудшения почечной функции). Кроме того, результаты проведенной работы позволили выявить ряд положительных эффектов процедуры на параметры метаболизма, что, несомненно, войдет в копилку результатов исследований, изучающих плейотропные эффекты РДН вне ее основного антигипертензивного эффекта.

## Заключение

Применение РДН за счет воздействия на нейрогуморальную регуляцию метаболизма имеет системные эффекты у лиц с полиморбидной патологией в виде положительного эффекта на контроль уровня АД, показатели углеводного обмена, снижение интенсивности воспалительных процессов, а также показатели активности РААС. Настоящая работа подтверждает наличие благоприятных клинических эффектов у полиморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что открывает возможности более широкого изучения и внедрения данной интервенционной процедуры в клиническую практику.

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

## Литература/References


1. Kakorina EP, Nikitina SY. Features of the structure of mortality in the Russian Federation. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini. 2019;27(5):822-6. (In Russ.) Какорина Е. П., Никитина С. Ю. Особенности структуры смертности в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(5):822-6. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-5-822-826.
2. Blum MF, Chen J, Surapaneni A, et al. Renin: Measurements, Correlates, and Associations With Long-Term Adverse Kidney Outcomes. Am J Hypertens. 2023;36(1):42-9. doi:10.1093/ajh/hpac112.
3. Akhadov ShV, Ruzbanova GR, Molchanova GS, et al. Arterial hypertension progression and changing activity of reninangiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(2):10-5. (In Russ.) Ахадов Ш. В., Рузбанова Г. Р., Молчанова Г. С. и др. Изменения активности ренин-ангиотензинальдостероновой и симпатоадреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):10-5.
4. Gurevich MA, Kuzmenko NA. Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone). RMJ. 2017;(11):776-9. (In Russ.) Гуревич М. А., Кузьменко Н. А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона). РМЖ. 2017;(11):776-9.
5. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. Am J Hypertens. 2011;24(11):1164-80. doi:10.1038/ajh.2011.171.
6. Barsukov AV, Korneychuk NN, Shustov SB. High-renin hypertensions: from symptom to diagnosis. Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2017;9(2):7-18.

(In Russ.) Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокоренинoвые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017;9(2):7-18. doi:10.17816/mechnikov2017927-18.

7. Eniseeva ES. Primary aldosteronism: Modern approaches to diagnosis. Baikal Medical Journal. 2022;1(1):11-23. (In Russ.) Енисеева Е. С. Первичный альдостеронизм: современные подходы к диагностике. Байкальский медицинский журнал. 2022;1(1):11-23. doi:10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23.
8. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. Journal of Experimental Medicine. 2018;215(1): 21-33. doi:10.1084/JEM.20171773.
9. Shevchenko EA, Potemina TE, Uspensky AN. Role of adiponektin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health). 2022;12(1):29-37. (In Russ.) Шевченко Е. А., Потемина Т. Е., Успенский А. Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ" (Реабилитация, Врач и Здоровье). 2022;12(1):29-37. doi:10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3.
10. Geagea AG, Mallat S, Matar CF, et al. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update. Open Medi J. 2018;5: 20-32. doi:10.2174/1874220301805010020.
11. Perry RJ, Shulman GI. The Role of Leptin in Maintaining Plasma Glucose During Starvation. Postdoc J. 2018;6(3):3-19. doi:10.14304/surya.jpr.v6n3.2.
12. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2159-69. doi:10.2215/CJN.02850315.
13. Kaneko T, Kodani E, Fujii H, et al. High body mass index and triglyceride levels at health checkups increase the risk of new-onset chronic kidney disease and worsening renal function: the TAMA MED Project-CK D. Clin Exp Nephrol. 2024;28(10):1016-26. doi:10.1007/s10157-024-02507-5.
14. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. J. Am. Heart Assoc. 2017;6(9):e006745. doi:10.1161/JAHA.117.006745.
15. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2023;44(15):1313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehad054.
16. Arablinsky NA, Feshchenko DA, Shukurov FB, et al. Promising areas of renal denervation application. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(2S):5847. (In Russ.) Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Шукуров Ф. Б. и др. Перспективные области применения ренальной денервации. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2S):5847. doi:10.15829/1560-4071-2024-5847.
17. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370(15):1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
18. Miroslawska AK, Gjessing PF, Solbu MD, et al. Metabolic effects two years after renal denervation in insulin resistant hypertensive patients. The Re-Shape CV-risk study. Clin Nutr. 2021;40(4): 1503-9. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.027.
19. Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2021;14(3):e007421. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007421.
20. Falkovskaya AYu, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020;35(1):80-92. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):80-92. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.
21. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari D, et al. Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation. J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2909-19. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.044.
22. Zyubanova IV, Mordovin VF. Renin and aldosterone concentrations change depending on the arterial blood pressure long-term after renal denervation in patients with resistant hypertension. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017;32(1):19-23. (In Russ.) Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф. Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2017;32(1):19-23. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-19-23.
23. Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2678. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Положительные эффекты ренальной денервации на маркеры воспаления и массу левого желудочка. Результаты 24-месячного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2678. doi:10.15829/1728-8800-2021-2678.
24. Zhang Z, Liu K, Xiao S, et al. Effects of catheter based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2021;58:603-14. doi:10.1007/s00592-020-01659-6.
25. Falkovskaya AYu, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(4):118-27. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(4):118-27. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
26. Feshchenko DA, Rudenko BA, Shukurov FB, et al. Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3459. (In Russ.) Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б. и др. Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3459. doi:10.15829/1728-8800-2022-3459.
27. Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1010546. doi:10.3389/fcvm.2022.1010546.
28. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. Hypertension. 2015;65(2):407-13. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4189.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4189
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Возможности карбоксиангиографии при лечении критического поражения почечной артерии у пациента с хронической болезнью почек. Клинический случай

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

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

Сочетание атеросклеротического поражения коронарного и почечного бассейнов встречается в клинической практике довольно часто, при этом риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов в десятки раз выше, чем в общей популяции, что связано с резким ускорением процессов сосудистого повреждения. Применение малоинвазивных хирургических методов, в частности эндоваскулярной реваскуляризации почечных артерий, способно улучшить экскреторную почечную функцию и отсрочить необходимость проведения заместительной почечной терапии, однако использование нефротоксичных рентген-контрастных веществ при наличии у пациента хронической болезни почек может стать ключевым ограничивающим фактором для применения эндоваскулярных методов лечения. Выходом из сложившейся ситуации становится применение бесконтрастной рентгенэндоваскулярной хирургии с проведением вмешательства под контролем карбоксиангиографии и внутрисосудистых методов визуализации. В статье представлен клинический случай успешной баллонной ангиопластики и стентирования критического стеноза правой почечной артерии у коморбидного пациента под контролем карбоксиангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

**Ключевые слова:** стентирование почечной артерии, хроническая болезнь почек, внутрисосудистая визуализация, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, карбоксиангиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 09/09-2024
**Рецензия получена** 23/09-2024
**Принята к публикации** 15/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С., Федотова Н. П. Возможности карбоксиангиографии при лечении критического поражения почечной артерии у пациента с хронической болезнью почек. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4189. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4189. EDN JPVQZG

## Potential of carbon dioxide angiography in the treatment of critical renal artery lesions in a patient with chronic kidney disease: a case report

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

The combination of atherosclerotic coronary and renal system lesions is quite common in clinical practice, while the risk of cardiovascular complications in such patients is tens of times higher than in the general population, which is associated with a sharp acceleration of vascular damage. The use of minimally invasive surgery, in particular endovascular renal artery revascularization, can improve excretory renal function and delay the need for renal replacement therapy. However, the use of nephrotoxic contrast agents in the presence of chronic kidney disease in a patient can become a key limiting factor for the use of endovascular treatment methods. The way out of this situation is the use of non-contrast endovascular surgery under the carbon dioxide angiography and intravascular imaging guidance. The article presents a case of successful balloon angioplasty and stenting of critical stenosis of the right renal artery in a comorbid patient under the carbon dioxide angiography and intravascular ultrasound guidance.

**Keywords:** renal artery stenting, chronic kidney disease, intravascular imaging, intravascular ultrasound, carbon dioxide angiography.

**Relationships and Activities:** none.

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X, Arablinsky N. A.* ORCID: 0000-0002-7294-7274, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Fedotova N. P. ORCID: 0009-0002-9607-6888.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Васильев Д. К. — к.м.н., врач по РЭВДиЛ, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-3905-735X, Араблинский Н. А.* — врач-кардиолог, врач по РЭВДиЛ, м.н.с. отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Шукуров Ф. Б. — врач по РЭВДиЛ, к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Фещенко Д. А — врач по РЭВДиЛ, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Талиуридзе М. Т. — врач по РЭВДиЛ, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0002-5341-6275, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, врач по РЭВДиЛ, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Федотова Н. П. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0002-9607-6888].

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

**Received:** 09/09-2024
**Revision Received:** 23/09-2024
**Accepted:** 15/10-2024

**For citation:** Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T., Shanoyan A. S., Fedotova N. P. Potential of carbon dioxide angiography in the treatment of critical renal artery lesions in a patient with chronic kidney disease: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4189. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4189. EDN JPVQZG

АГ — артериальная гипертензия, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ЛЖ — левый желудочек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПА — почечная артерия, РКВ — рентгеноконтрастное вещество, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Ключевые моменты**

- Вплоть до 30% пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне коронарных артерий имеют также атеросклеротическое поражение почечных артерий различной степени выраженности.
- Оптимальная стратегия ведения пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий должна включать в себя назначение привычных в кардиологической практике комбинаций медикаментозных препаратов, а также у ряда пациентов — эндоваскулярную баллонную ангиопластику и стентирование пораженного сегмента почечной артерии.
- Использование йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов ограничено при наличии у пациента хронической болезни почек с выраженным снижением азот-выделительной функции. Использование эндоваскулярных технологий с применением внутрисосудистой визуализации и карбоксиангиографии может стать выходом из сложившейся ситуации.
- Представлен клинический случай успешной ангиопластики и стентирования критического стеноза правой почечной артерии под контролем карбоксиангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования с хорошим отсроченным результатом.

**Key messages**

- Up to 30% of patients with coronary artery atherosclerosis also have renal artery atherosclerosis of varying severity.
- The optimal strategy for managing patients with renal artery atherosclerosis should include the use of medication combinations that are common in cardiology practice, as well as endovascular balloon angioplasty and stenting of the affected renal artery segment in some patients.
- The use of iodinated contrast media is limited if the patient has chronic kidney disease. The use of endovascular technologies using intravascular imaging and carbon dioxide angiography may be a way out of this situation.
- A case of successful angioplasty and stenting of critical stenosis of the right renal artery under the carbon dioxide angiography and intravascular ultrasound guidance with good long-term outcomes is presented.

## Введение

Известно, что прогрессирование атеросклероза в одном сосудистом бассейне увеличивает риск манифестации атеросклеротического поражения в других артериальных бассейнах [1]. В отечественной и европейской клинической практике наиболее часто применяемым термином для обозначения такого системного поражения является "мультифокальный атеросклероз" (МФА). Сочетание у пациента гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных и почечных артерий (ПА) в различной степени выраженности относится к МФА и может встречаться вплоть до 30% [2]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, гемодинамически значимым поражением ПА считается стеноз ⩾60%, что клинически может проявляться в виде резистентной артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП) неясного генеза, а также острого отека легких [3]. Ведение пациента с диагностированным значимым поражением ПА должно быть направлено на контроль АГ, уменьшение скорости прогрессирования ХБП, замедление прогрессирования атеросклероза и, в целом, на снижение риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и необходимости проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Стратегии оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при атеросклеротическом поражении ПА в значительной степени соответствуют привыч-

ным в кардиологической практике комбинациям и включают назначение антиагрегантов и статинов, а также, с определенными ограничениями, антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II), β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов) для лучшего контроля артериального давления и замедления прогрессирования ХБП. В большинстве случаев блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы хорошо переносятся пациентами с атеросклерозом ПА, однако безопасность их применения должна тщательно мониторироваться посредством определения уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Инвазивная стратегия ведения пациентов с гемодинамически значимым поражением ПА заключается в проведении рентгенэндоваскулярного вмешательства — баллонной ангиопластики и стентирования. Первые исследования, сравнившие преимущества баллонной ангиопластики и стентирования над ОМТ, значимого преимущества не продемонстрировали [4, 5]. Более того, эти исследования имели ряд ограничений, которые были в последующем подчеркнуты в других работах [6, 7]. В настоящее время проведение эндоваскулярной реваскуляризации в бассейне ПА рассматривается как дополнительный к ОМТ метод лечения у определенных пациентов, что обуславливает тщательный предоперационный скрининг и поиск максимальных респондеров от данной процедуры. К группе таких пациентов можно отнести лиц, имеющих одно из нижеперечисленных состояний или их сочетание [8-10]:

- стеноз ПА >70% при наличии истинно резистентной АГ;
- быстрое прогрессирование ХБП (снижение СКФ >5 мл/мин/1,73 м$^2$ в год);
- рецидивирующие симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) с/без внезапного отека легких;
- наличие фибромускулярной дисплазии с признаками органной ишемии;
- в случае наличия двустороннего стеноза ПА без существенной атрофии почек или стеноз ПА единственной функционирующей почки.

К сожалению, наличие ХБП может стать весомым ограничением для проведения рентгенэндоваскулярного лечения. Использование рентгенконтрастных веществ (РКВ) на основе йода может усугубить ХБП и привести к развитию такого ятрогенного осложнения, как контраст-индуцированная нефропатия (КИН). В зависимости от профиля риска пациента при проведении вмешательств с РКВ на основе йода КИН может встречаться с вероятностью 3-31%, что ассоциировано с увеличением длительности госпитализации, повышением вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и необходимости проведения ЗПТ [11].

Проведение эндоваскулярного вмешательства под контролем карбоксиангиографии, в т.ч. с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), может стать выходом из сложившейся ситуации [12, 13]. Карбоксиангиография не требует введения РКВ на основе йода, а подразумевает дозированное введение углекислого газа в интересующий сосудистый бассейн под фиксированным давлением, что исключает перерастяжение артериальной стенки. Углекислый газ не обладает аллергенностью и нефротоксичностью, поскольку он хорошо растворим в воде и выводится через легкие; при этом использование данной методики в ряде сосудистых бассейнов сопоставимо по информативности со стандартными методами контрастирования [14]. Таким образом, применение карбоксиангиографии имеет ряд критически важных преимуществ при использовании в когорте коморбидных пациентов с ХБП высоких градаций.

В статье представлено описание клинического случая лечения полиморбидного пациента с критическим стенозом правой ПА, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и прогрессирующей ХБП. Представлена методика бесконтрастного рентгенэндоваскулярного стентирования правой ПА под контролем карбоксиангиографии и ВСУЗИ.

## Описание клинического случая

Информация о пациенте: Пациент Б., 62 лет, был госпитализирован в отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в июне 2024г. Жалоб активно не предъявлял. Из анамнеза заболевания известно: в 2016г пациент перенес инфаркт миокарда нижней локализации, проведена баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии. Тогда же по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен стеноз правой ПА — 50%. Длительное время пациент за медицинской помощью не обращался, однако в 2019г вновь обратился к кардиологу по месту жительства в связи с возникновением одышки при физических нагрузках и отеков нижних конечностей. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) от 2019г впервые выявлена дилатация камер сердца со снижением ФВ ЛЖ до 37%, по результатам коронароангиографии — выявлено многососудистое поражение коронарного русла. В проведении коронарного шунтирования пациенту было отказано, в связи с чем пациент длительное время наблюдался по месту жительства с подбором ОМТ. По данным ЭхоКГ от 2024г — дилатация камер сердца, ФВ ЛЖ 30%, в связи с чем с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован




*Рис. 1* Временна́я шкала.
Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, БАП — баллонная ангиопластика, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ПА — почечная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

2-камерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). В динамике также отмечается повышение уровня креатинина крови со 140 (февраль 2023г) до 274 мкмоль/л (май 2024г) (снижение СКФ с 46 до 21,9 мкмоль/л по формуле CKD-EPI). По результатам УЗИ отмечается прогрессирование стеноза правой ПА до 90%. С учетом известного поражения правой ПА, прогрессирования ХБП у коморбидного пациента с ИБС и ХСН пациент был госпитализирован в НМИЦ ТПМ для дообследования и проведения эндоваскулярной реваскуляризации в бассейне правой ПА (рисунок 1).

Из анамнеза жизни известно, что до 2016г пациент курил по 1 пачке/сут. на протяжении 20 лет, с 2018г пациенту также выставлен диагноз нарушение толерантности к глюкозе. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Аллергологический анамнез не отягощен. На момент госпитализации регулярно принимал валсартан+сакубитрил 300 мг/сут., карведилол 12,5 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., розувастатин 20 мг/сут., ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

При проведении предоперационного обследования: в общем анализе крови без патологических отклонений; в биохимическом анализе крови: креатинин 355 мкмоль/л, расчетная СКФ по формуле CKD-EPI 15 мл/мин/1,73 м$^2$ (поскольку у пациента отсутствуют факторы, способные искажать результат расчета, была выбрана стандартная методика подсчета СКФ), повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) до 2,15 ммоль/л (отмечается недостижение целевых значений ХС ЛНП, несмотря на прием розувастатина); в общем анализе мочи — глюкоза 14 ммоль/л (обусловлена приемом дапаглифлозина), белок 1,62 г/л. По данным электрокардиографии: предсердная стимуляция с частотой сердечных сокращений 60 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ. По данным ЭхоКГ: дилатация всех камер сердца, конечно-диастолический размер ЛЖ 7,9 см, конечно-систолический размер ЛЖ 7,2 см, ФВ ЛЖ 31%, акинез базальных и средних сегментов задней и нижней стенки ЛЖ. Акинез средних и верхушечных сегментов межжелудочковой перегородки и передней стенки ЛЖ. Нормокинез боковой стенки ЛЖ. Гипокинез остальных сегментов ЛЖ. Митральная регургитация 2 ст. По результатам УЗИ почек: размеры почек справа — 8,6×4,7 см, слева — 9,5×4,6 см; кортико-медуллярная дифференцировка сглажена с обеих сторон; толщина паренхимы справа — 1,5 см, слева — 1,6 см. Почечный синус четко визуализируется чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов нет. В правой ПА стеноз >90%, Vs max 230 см/с.

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

Основное заболевание: ишемическая болезнь почек. Нефропатия смешанного генеза (гипертоническая, атеросклеротическая). ХБП С4 (расчетная СКФ 17 мл/мин/1,73 м$^2$). Стеноз правой ПА — 90%.

Сочетанное заболевание: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации от 2016г). Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии от 2016г. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ,

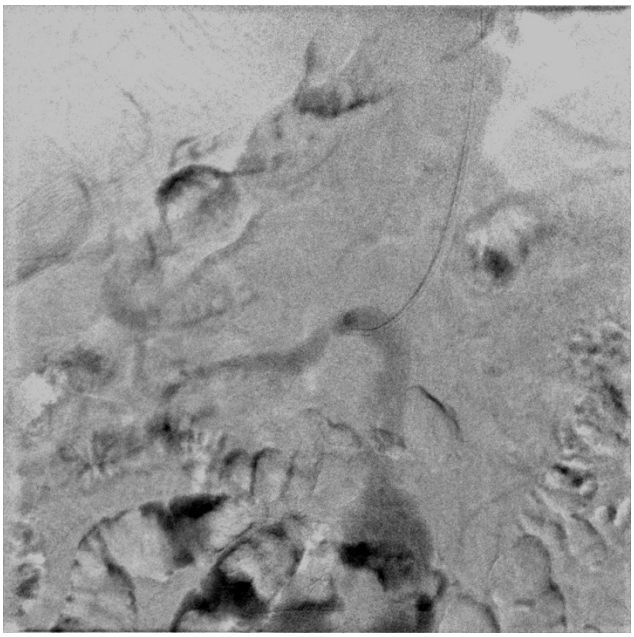


*Рис. 2* Критический стеноз правой ПА, подтвержденный данными карбоксиангиографии.

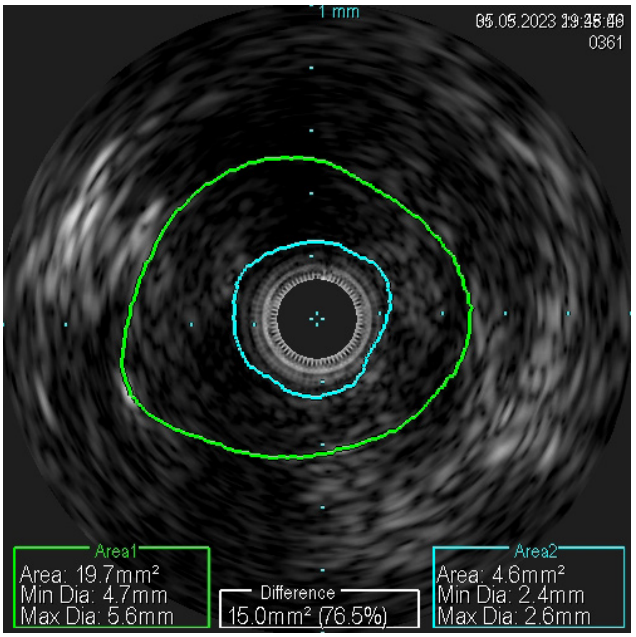



*Рис. 3* Гемодинамически значимый стеноз правой ПА подтвержден данными ВСУЗИ.



*Рис. 4* Контрольная карбоксиангиография после БАП и имплантации стента в правой ПА.
Примечание: БАП — баллонная ангиопластика.

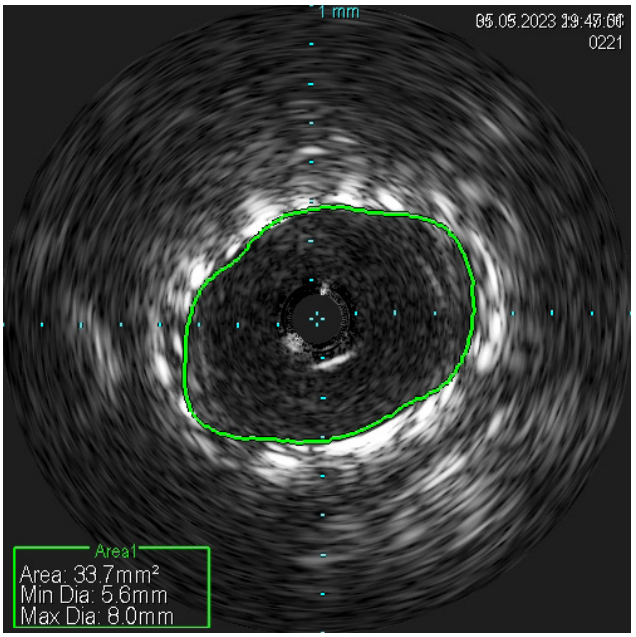



*Рис. 5* Контрольное ВСУЗИ после БАП и имплантации стента в правой ПА.
Примечание: БАП — баллонная ангиопластика.

2А стадии, III функциональный класс по NYHA (New York Heart Association). Имплантация 2-камерного ИКД от 2024г.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Дислипидемия. МФА.

Медицинские вмешательства:

Проведена комплексная оценка состояния пациента: принимая во внимание гемодинамически значимый стеноз правой ПА (подтвержденный по УЗИ почек морфологически, а также скоростными параметрами кровотока), учитывая жизнеспособность почки (по критериям, соответствующим рекомендациям европейского кардиологического общества)[1], прогрессирование ХБП со снижением расчетной СКФ >5 мл/мин/1,73 м$^2$ в год и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, которая поддерживала про-

[1] 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases.

грессирование кардио-ренального континуума, — было принято решение о проведении реваскуляризации в бассейне пораженной артерии.

По результатам диагностической карбоксиангиографии, выполненной через правый лучевой доступ с использованием инжектора Angiodroid, правым диагностическим катетером был выявлен 95%-й стеноз проксимального отдела правой ПА (рисунок 2). Наличие программы обработки ангиографических изображений, встроенной в ангиографическую установку Siemens Artis Q, позволило провести стандартную субтракционную ангиографию углекислым газом с обработкой изображения, сходной с обычным ангиографическим исследованием, однако вмешательство было проведено без использования РКВ (углекислый газ указан как один из вариантов контрастного препарата, к которому применяется пакет обработки "карбоксиангиография на ангиографическом комплексе"). Для проведения реваскуляризации осуществлен правый бедренный артериальный доступ. Катетер-гид установлен в устье правой ПА. Коронарный проводник был проведен в дистальное русло правой ПА. Выполнено ВСУЗИ (Volcano Core, Philips), по результатам которого подтверждено критическое поражение ПА, оценена морфология атеросклеротической бляшки, диаметр сосуда и протяженность поражения (рисунок 3). Проведена баллонная ангиопластика стеноза правой ПА баллоном 5×20 мм. В область остаточного стеноза правой ПА позиционирован и имплантирован почечный баллонрасширяемый стент 6×24 мм. Выполнена контрольная карбоксиграфия и ВСУЗИ (рисунки 4, 5). Стент адекватно расправлен, остаточного стеноза и диссекций нет. По данным ВСУЗИ площадь просвета артерии составляет 33 мм$^2$, отмечается полная аппозиция стента. Доза введенного углекислого газа составила: 320 мл. Йод-содержащее контрастное вещество не использовалось.

В стабильном состоянии пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, далее в палату наблюдения для дальнейшего наблюдения.

Динамика и исходы:

Послеоперационный период протекал гладко. Уровень креатинина на 2-е сут. после операции составил 298 мкмоль/л, расчетная СКФ 18 мл/мин/1,73 м$^2$. Пациент был выписан на 3-и сут. после операции под наблюдение кардиолога и нефролога по месту жительства. Были даны рекомендации по диете, соблюдению режима труда и отдыха. В качестве оптимальной медикаментозной терапии назначены ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. в течение 6 мес. после стентирования, валсартан+сакубитрил 100 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., карведилол 12,5 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут., эзетимиб 10 мг/сут., кетостерил по 2 таблетки 3 раза в сут.

В дальнейшем при телефонном контроле состояния пациента через 3 мес.: жалоб не предъявляет, уровень креатинина — 213 мкмоль/л, расчетная СКФ 28 мл/мин/1,73 м$^2$.

## Обсуждение

Необходимость реваскуляризации в бассейне правой ПА в данной клинической ситуации была продиктована сердечно-сосудистой и почечной коморбидностью в виде тяжелого поражения коронарного бассейна с развитием ХСН с низкой ФВ ЛЖ, а также прогрессирующей ХБП, которая рано или поздно потребовала бы проведения ЗПТ. К сожалению, риск смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на ЗПТ в десятки раз выше, чем в общей популяции, что связано с резким ускорением процессов сосудистого повреждения[2]. В данном случае использование бесконтрастных методов эндоваскулярной реваскуляризации с проведением карбоксиангиографии для ангиографической оценки стеноза и позиционирования стента в сочетании с внутрисосудистым контролем и измерением истинного диаметра артерии и аппозиции стента после имплантации дает ряд весомых преимуществ и является, возможно, единственным способом малоинвазивной максимально эффективной помощи пациенту. Как мы видим, данное вмешательство замедлило прогрессирование ХБП, что может увеличить время до начала ЗПТ, и соответственно отсрочить возникновение рядя ассоциированных с ней осложнений.

## Заключение

В представленном клиническом случае вынесен для обсуждения коморбидный пациент высокого хирургического риска с критическим атеросклеротическим поражением почечной артерии, ИБС, ХСН и ХБП 4 стадии. В связи с невозможностью проведения вмешательства под контролем стандартной ангиографии с РКВ, была выбрана стратегия бесконтрастной эндоваскулярной реваскуляризации с использованием карбоксиангиографии и ВСУЗИ, что привело к хорошему непосредственному результату со снижением скорости прогрессирования ХБП в динамике через 3 мес. Несмотря на неблагоприятный долгосрочный прогноз пациента ввиду тяжелой коморбидности, интервенционное вмешательство позволило замедлить прогрессирование ХБП.

**Информированное согласие:** информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено 06.06.2024.

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

[2] Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов. 2021г.

## Литература/References


1. Arutyunov AG, Batluk TI, Bashkinov RA, et al. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4808. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А. и др. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808.
2. Idrisov IA, Khafizov TN, Khafizov RR, et al. Renal Artery Stenosis, Diagnosis and Management: a Literature Review. Creative surgery and oncology. 2021;11(3):235-43. (In Russ.) Идрисов И. А., Хафизов Т. Н., Хафизов Р. Р. и др. Стеноз почечных артерий. Диагностика и тактика лечения пациентов (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(3):235-43. doi:10.24060/2076-3093-2021-11-3-235-243.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
4. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009; 361(20):1953-62. doi:10.1056/NEJMoa0905368.
5. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1310753.
6. Tuttle KR, Dworkin LD, Henrich W, et al. Effects of Stenting for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis on eGFR and Predictors of Clinical Events in the CORAL Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(7):1180-8. doi:10.2215/CJN.10491015.
7. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, et al. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. Am J Kidney Dis. 2022;79(2):289-301. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.025.
8. Reinhard M, Schousboe K, Andersen UB, et al. Renal Artery Stenting in Consecutive High-Risk Patients With Atherosclerotic Renovascular Disease: A Prospective 2-Center Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e024421. doi:10.1161/JAHA.121.024421.
9. Homorodean C, Ober MC, Spinu M, et al. Outcomes after stenting of renal artery stenosis in patients with high-risk clinical features. Egypt Heart J. 2024;76(1):4. doi:10.1186/s43044-024-00435-z.
10. Kazantsev AV, Burkov NN, Lider Ryu, et al. In-hospital results of renal artery stenting in patients with multifocal atherosclerosis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2020;(3):43-7. (In Russ.) Казанцев А. В., Бурков Н. Н., Лидер Р. Ю. и др. Госпитальные результаты стентирования почечных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020;(3):43-7. doi:10.17116/hirurgia202003143.
11. Li Y, Wang J. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. BMC Nephrol. 2024;25(1):140. doi:10.1186/s12882-024-03570-6.
12. Adachi Y, Endo A, Nakashima R, et al. Renal Artery Stenting Using CO2 Gas Angiography in Combination with Iodinated Contrast Angiography. Intern Med. 2016;55(17):2419-22. doi:10.2169/internalmedicine.55.6846.
13. Semukhina EN, Semukhin MV, Zyryanov IP, et al. Phased stenting of renal arteries using introvascular ultrasound in patient with arterial hypertension. Siberian Medical J. 2013;28(2):69-74. (In Russ.) Семухина Е. Н., Семухин М. В., Зырянов И. П. и др. Поэтапное стентирование почечных артерий под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациента с рефрактерной артериальной гипертонией. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(2):69-74.
14. Lee SR, Ali S, Cardella J, et al. Carbon dioxide angiography during peripheral vascular interventions is associated with decreased cardiac and renal complications in patients with chronic kidney disease. J Vasc Surg. 2023;78(1):201-8. doi:10.1016/j.jvs.2023.03.029.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4106.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4106
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Морфофункциональный подход к диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Клинический случай

Колесников А. Ю.[1], Тетерин Г. А.[2], Арнт А. А.[1], Кочергин Н. А.[1]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово;
[2]ФГБОУ ВО "Кемеровский государственный медицинский университет" Минздрава России. Кемерово, Россия

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) остается нерешенной проблемой современной трансплантологии. Данный патологический процесс приводит к смерти 10% реципиентов донорского сердца в течение 15 лет. Ранняя диагностика БКАПС способствует улучшению прогноза пациентов с трансплантированным сердцем. Коронароангиография имеет ограничения в оценке гиперплазии интимы у пациентов с БКАПС, в связи с чем методы внутрисосудистой визуализации и оценки коронарной физиологии являются незаменимыми помощниками в раннем выявлении этого состояния. Представлен клинический случай использования морфофункционального подхода к диагностике БКАПС. Для определения функциональной значимости стеноза было проведено инвазивное измерение фракционного резерва кровотока. Метод оптической когерентной томографии позволил оценить морфологический субстрат поражения и подтвердить аутоиммунный механизм его возникновения. Использование морфофункционального подхода к данной группе пациентов позволяет с большей точностью прогнозировать течение заболевания, а также при необходимости, проводить адекватное лечение.

**Ключевые слова:** болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, внутрисосудистые методы визуализации, оптическая когерентная томография, фракционный резерв кровотока, клинический случай.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 05/07-2024
**Рецензия получена** 06/08-2024
**Принята к публикации** 10/09-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Колесников А. Ю., Тетерин Г. А., Арнт А. А., Кочергин Н. А. Морфофункциональный подход к диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4106. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4106. EDN ZULNYD

## Morphofunctional approach in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a case report

Kolesnikov A. Yu.[1], Teterin G. A.[2], Arnt A. A.[1], Kochergin N. A.[1]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; [2]Kemerovo State Medical University. Kemerovo, Russia

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) remains an unsolved problem in modern transplantology. This pathological process leads to the death of 10% of heart recipients within 15 years. Early diagnosis of CAV improves the prognosis of transplanted heart patients. Coronary angiography has limitations in the assessment of intimal hyperplasia in CAV patients whereas intravascular imaging and coronary physiology assessment are essential aids in its early detection. The case of the using morphofunctional approach in CAV diagnosis is presented. To determine the functional significance of stenosis, fractional flow reserve was measured invasively. Optical coherence tomography allowed us to assess morphological substrate and confirm the autoimmune pathogenesis. Morphofunctional approach in this group of patients enables a more precise prediction of the disease's course and adequate treatment.

**Keywords:** cardiac allograft vasculopathy, intravascular imaging methods, optical coherence tomography, fractional flow reserve, case report.

**Relationships and Activities:** none.

Kolesnikov A.Yu. ORCID: 0000-0001-6247-1287, Teterin G. A.* ORCID: 0009-0007-3670-6565, Arnt A. A. ORCID: 0000-0003-2438-0506, Kochergin N. A. ORCID: 0000-0002-1534-264X.

*Corresponding author: gogoshacom@gmail.com

**Received:** 05/07-2024
**Revision Received:** 06/08-2024
**Accepted:** 10/09-2024

**For citation:** Kolesnikov A.Yu., Teterin G. A., Arnt A. A., Kochergin N. A. Morphofunctional approach in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4106. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4106. EDN ZULNYD

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

[Колесников А. Ю. — м.н.с. лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, ORCID: 0000-0001-6247-1287, Тетерин Г. А.* — студент 4 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0007-3670-6565, Арнт А. А. — м.н.с. лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, ORCID: 0000-0003-2438-0506, Кочергин Н. А. — к.м.н., зав. лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, ORCID: 0000-0002-1534-264X].

БКАПС — болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, КА — коронарная(-ые) артерия(-и), КАГ — коронароангиография, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, ФРК — фракционный резерв кровотока, ISHLT — The International Society for Heart and Lung Transplantation.

**Ключевые моменты**

- Представлен клинический случай использования морфофункционального подхода в ранней диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС).
- Оценка одновременно морфологического субстрата методом оптической когерентной томографии и функциональной значимости стеноза методом измерения фракционного резерва кровотока позволяет с высокой достоверностью диагностировать БКАПС на ранних сроках её развития.
- Морфофункциональный подход в оценке БКАПС позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания и определить подходящую тактику лечения таких пациентов.

**Key messages**

- Early diagnosis of cardiac allograft vasculopathy (CAV) using morphofunctional approach is presented.
- Estimation of both morphological substrate by optical coherence tomography and functional significance of stenosis by fractional flow reserve method allows to diagnose CAV with greater reliability at early stages.
- The morphofunctional approach in CAV assessment allows predicting the disease course and determining the adequate therapy.

## Введение

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) — уникальный фибропролиферативный процесс в коронарных артериях (КА) у пациентов после ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Морфологически БКАПС представляет собой диффузную концентрическую доброкачественную гиперплазию интимы с последующей окклюзией сосуда [1, 2]. Причем поражение не ограничивается эпикардиальными ветвями, процесс распространяется дальше вплоть до микроциркуляторного русла [1]. В развитии данной патологии принимают участие, как иммунные, так и неиммунные факторы. БКАПС развивается у ~50% пациентов в течение 10 лет, приводит к смерти у 10% реципиентов в течение 15 лет после ОТС и является главной причиной повторной пересадки сердца [1-3]. Типичные клинические проявления ишемии миокарда у пациентов с БКАПС отсутствуют, это связано с денервацией органа во время трансплантации. Клиника может манифестировать в виде острой сердечной недостаточности, декомпенсации хронической сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти [4]. Раннее выявление БКАПС может способствовать улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с трансплантированным сердцем, но проблема ранней диагностики БКАПС сегодня как никогда актуальна [5].

Главным звеном патогенеза является иммуноопосредованное повреждение эндотелиоцитов КА аллотрансплантата, приводящее к гладкомышечной и эндотелиальной гиперплазии. После первичного повреждения интимы, эндотелиоциты инициируют провоспалительный каскад реакций, в результате чего и так поврежденная стенка КА инфильтрируется лимфоцитами и патологический процесс усугубляется [6]. Также установлена связь реакции острого отторжения аллотрансплантата с последующим развитием БКАПС [7]. Среди неиммунных компонентов патогенеза выделяют цитомегаловирусную инфекцию, классические факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение), причем как у реципиента, так и у донора. Важное значение имеет и характер смерти мозга донора, поскольку резкий выброс катехоламинов и провоспалительных цитокинов ассоциирован с последующим повреждением аллотрансплантата. Еще один неиммунный механизм — ишемическое реперфузионное повреждение, заключающееся в высвобождении свободных радикалов из ткани аллотрансплантата после восстановления коронарного кровотока, что коррелирует со временем холодовой и тепловой ишемии трансплантата сердца [1, 6].

Согласно рекомендациям ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation) и данным зарубежных кардиологических центров, рутинным скрининговым методом в диагностике БКАПС на сегодняшний день остается коронароангиография (КАГ) [4, 7]. КАГ позволяет оценить просвет сосуда, но не изучить детально его стенку, а её чувствительность в выявлении БКАПС составляет 44% [1, 2, 7, 8]. Однако в ряде исследований, оценивающих гистологическое строение сосудистой стенки КА трансплантированного сердца, было показано, что у 75% пациентов, несмотря на нормальную КАГ, наблюдались изменения, характер-

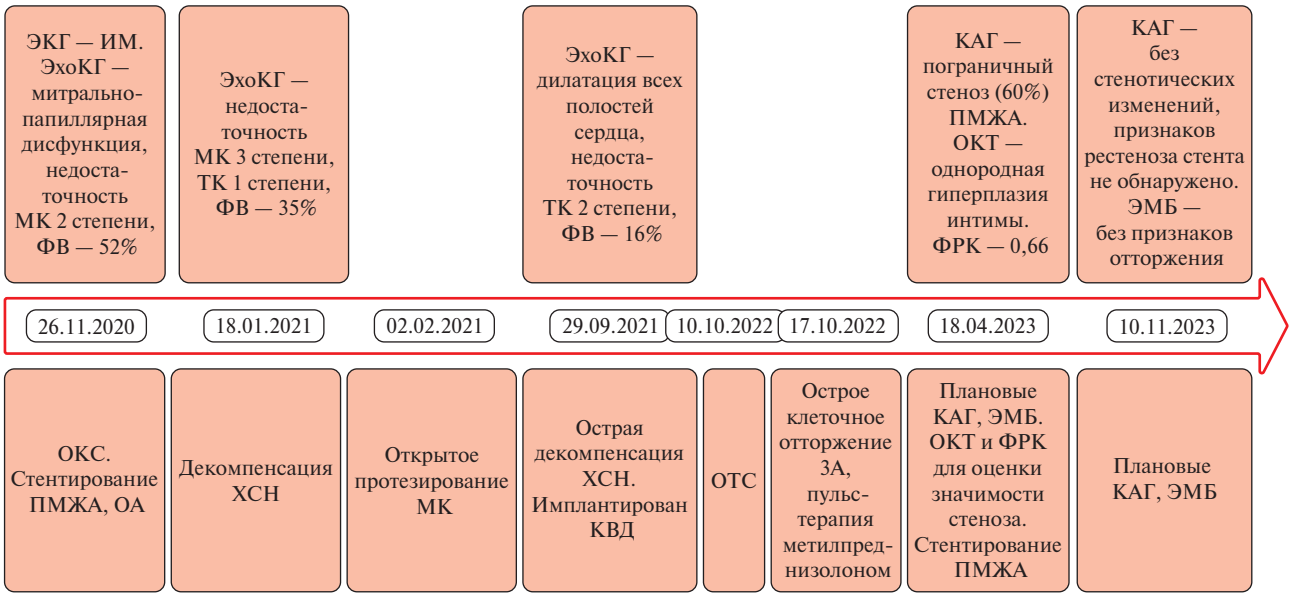



*Рис. 1* Хронология течения болезни.
Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, МК — митральный клапан, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФРК — фракционный резерв кровотока, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

ные для БКАПС [9, 10]. Методы внутрисосудистой визуализации позволяют с большей точностью оценить характер и тяжесть поражения КА [3]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) на сегодняшний день является золотым стандартом в ранней диагностике БКАПС, оно позволяет получить информацию о морфологической структуре стенки сосуда и оценить результат имплантации стентов [3, 5, 7].

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) рассматривается как альтернатива ВСУЗИ [5]. По данным ряда исследований ОКТ в диагностике БКАПС превосходит ВСУЗИ, поскольку имеет большее разрешение и позволяет выявить гиперплазию интимы на ранних этапах развития. Помимо этого, данная методика даёт возможность дифференцировать слои стенок венечных артерий и изучить их ультраструктуры, которые, в свою очередь, могут быть предикторами начала развития БКАПС [3-5, 7].

На сегодняшний день основными принципами профилактики развития БКАПС являются коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, ожирение), поддержание физической активности пациента, адекватная иммуносупрессивная терапия [7]. Фармакологические методы лечения крайне ограничены, а их эффективность дискутабельна и требует дальнейших исследований [7]. Реваскуляризация миокарда является симптоматической коррекцией БКАПС, но сегодня это главный хирургический подход в лечении таких пациентов, поскольку стентирование позволяет сохранить аллотрансплантат и избежать повторной трансплантации сердца [7].

Таким образом, БКАПС по сей день остается нерешенной проблемой для современной трансплантологии, методы внутрисосудистой визуализации помогают в ранней диагностике заболевания, но эффективной превентивной терапии пока не предложено.

## Клинический случай

В приемное отделение 26.11.2020 поступил пациент С. 55 лет с клиникой острого коронарного синдрома (хронология течения болезни представлена на рисунке 1). По результатам электрокардиографического исследования выявлен Q-образующий нижнебоковой перегородочный инфаркт миокарда, трепетание предсердий. Эхокардиографическое исследование показало наличие митрально-папиллярной дисфункции с регургитацией на митральном клапане 2 ст., фракция выброса (ФВ) составляла 52%. Пациенту проведена КАГ — значимые стенозы в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и огибающей артерии, разрешенные проведением чрескожного коронарного вмешательства.

С начала января 2021г в домашних условиях ухудшение состояния в виде нарастания одышки и отеков нижних конечностей. Обратился в поликлинику 18.01.2021г, в тот же день госпитализирован в стационар с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. На эхокардиографии

выявлена прогрессирующая недостаточность митрального клапана с регургитацией 3 ст., относительная недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией 1 ст., а ФВ левого желудочка снизилась до 35%. Больной был консультирован кардиохирургом, после чего кардиокоманда приняла решение выполнить открытое протезирование митрального клапана. Консультирован хирургом-аритмологом, рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Через полгода этот же пациент повторно госпитализируется в клинику с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. ФВ левого желудочка составляет 16%, отмечается дилатация всех полостей сердца, недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Пациенту была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Был установлен диагноз ишемической кардиомиопатии, в связи с чем пациент включен в лист ожидания трансплантации сердца.

Пациенту 10.10.2022 была выполнена ОТС по биатриальной методике. Длительность холодовой

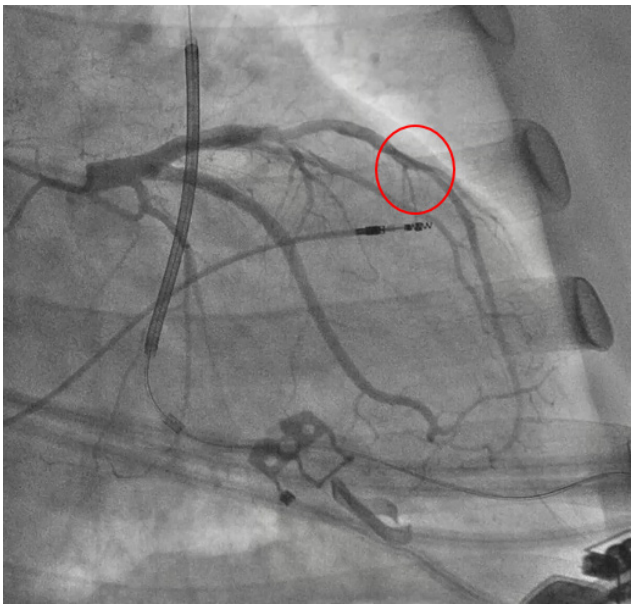


*Рис. 2* КАГ, пограничное поражение ПМЖА.
Примечание: КАГ — коронароангиография, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

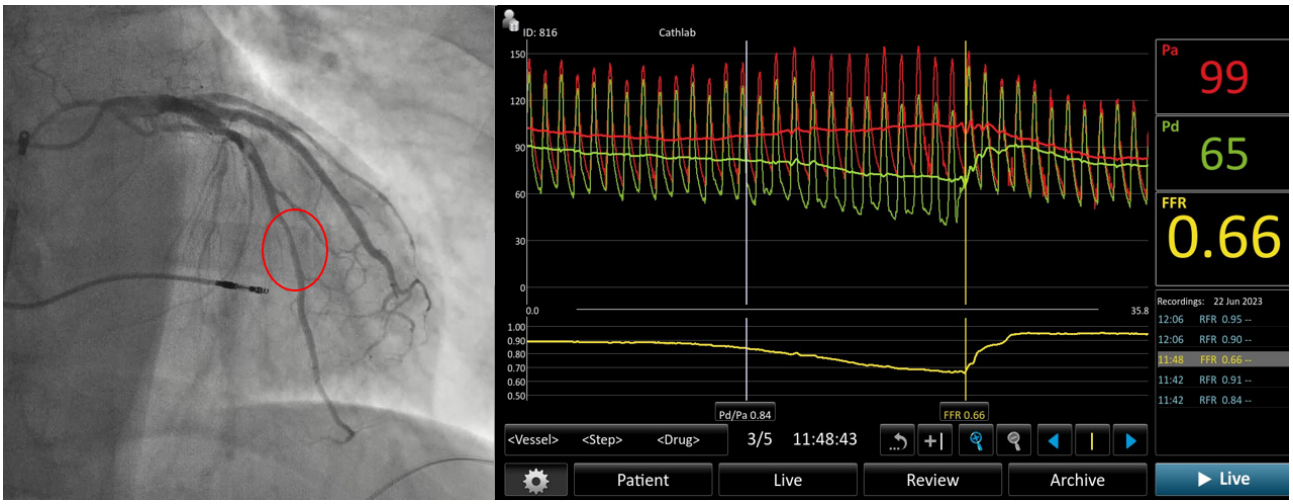



*Рис. 3* Измерение ФРК.
Примечание: ФРК — фракционный резерв кровотока.

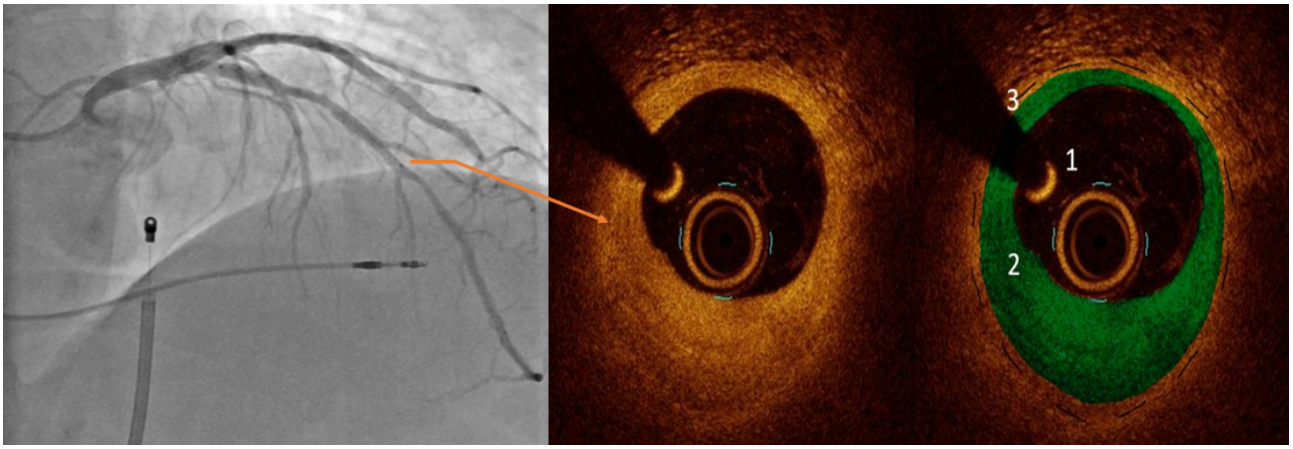



*Рис. 4* ОКТ. 1 — просвет коронарной артерии, 2 — гиперплазия неоинтимы, 3 — медия.
Примечание: ОКТ — оптическая когерентная томография. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

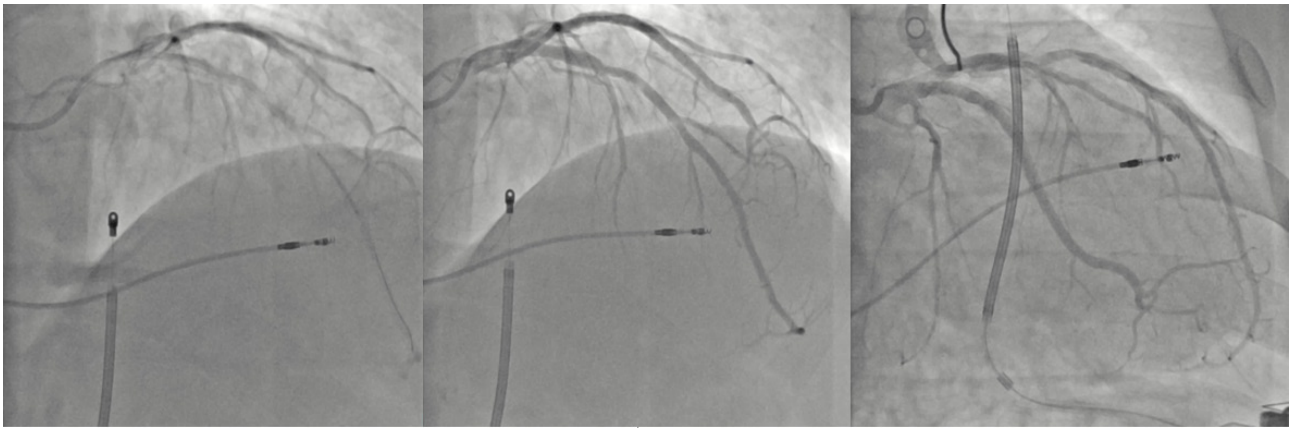


*Рис. 5* Стентирование ПМЖА и его ангиографический результат.
Примечание: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

ишемии составила 125 мин, тепловой — 80 мин. После имплантации донорского органа сердечная деятельность восстановилась спонтанно, отмечалась гипотония, повышенная потребность в инотропной поддержке. Принято решение выполнить КАГ с эндомиокардиальной биопсией, выявлено острое клеточное отторжение 3А, купированное пульс-терапией метилпреднизолоном. Окклюзионно-стенотических поражений выявлено не было. Во время пребывания в стационаре пациент получал комбинированную медикаментозную терапию (статины, блокаторы медленных Са-каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянты, двойную антиагрегантную терапию, микофенолата мофетил, такролимус, ко-тримоксазол, валганцикловир). В последующем пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Спустя полгода 18.04.2023 пациент поступил на плановое обследование, коррекцию лечения. Были проведены эндомиокардиальная биопсия, КАГ, по данным которой у пациента отмечается пограничное (60%) поражение ПМЖА (рисунок 2). Принято решение об измерении фракционного резерва кровотока (ФРК). Выполнена селективная катетеризация левой КА проводниковым катетером EBU 4,0, по которому интракоронарно введено 150 мкг нитроглицерина. После предварительной калибровки, в ПМЖА заведен датчик ФРК на 20 мм дистальнее целевой зоны, с последующим интракоронарным введением аденозинтрифосфата со скоростью 140 мг/кг/мин, на пике гиперемии значение ФРК составило 0,66 (рисунок 3), что свидетельствует о значимости стеноза. С целью оценки морфологического субстрата стеноза КА следующим этапом было решено провести ОКТ. Заведен коронарный проводник в апикальный сегмент ПМЖА, по которому заведен датчик ОКТ. Выполнена автоматическая протяжка на фоне введения контрастного вещества. По результатам ОКТ выявлена однородная гиперплазия интимы (рисунок 4) на всём протяжении стеноза, его протяженность — 14 мм, диаметр сосуда за сужением составил 3,12 мм. С учетом полученных результатов проведен подбор стента и выполнено стентирование средней трети ПМЖА (рисунок 5), с контролем результата методом ОКТ — полная аппозиция стента без признаков диссекции, после чего процедура была завершена.

По данным эндомиокардиальной биопсии из правого желудочка у пациента отмечается клеточное отторжение 1А. Проведена коррекция медикаментозной терапии, и пациент был в удовлетворительном состоянии выписан домой.

При последующем наблюдении через 6 мес. была выполнена КАГ и эндомиокардиальная биопсия, стенотических изменений в коронарном русле и признаков гуморального или клеточного отторжения трансплантата обнаружено не было. В месте имплантации стента в ПМЖА также не было обнаружено рестенозирования. Самочувствие пациента удовлетворительное, без отрицательной динамики.

Таким образом, использовался морфофункциональный подход для оценки стеноза у данного пациента с последующим принятием решения о тактике лечения с положительным полугодовым результатом.

## Обсуждение

Использование метода измерения ФРК позволяет провести оценку физиологической значимости стеноза КА. Для пациентов после ОТС значение ФРК <0,90 предрасполагает к неблагоприятным клиническим исходам [11]. Одной лишь визуальной оценки поражения КА может быть недостаточно, например, в рандомизированном клиническом исследовании FULL REVASK (Ffr-gUidance for compLete non-cuLprit REVASCularization) разница в определении анатомической и функциональной значимости стеноза достигает 34% при пограничных стенозах (50-69%), 47% при ангиографически

значимых стенозах (70-89%) и 18% при тяжелых стенозах (90-99%) [12].

Снижение ФРК у пациентов после ОТС является независимым предиктором отдаленной смерти или необходимости в ретрансплантации сердца [13]. В исследовании Nagumo S, et al. [11] у метода ФРК был обнаружен диагностический потенциал: 34,8% пациентов были реклассифицированы из группы низкого риска по критериям ISHLT в группу функционально высокого риска со значением ФРК <0,80. В другом исследовании Mileva N, et al. [14] был проведен сравнительный анализ показателей виртуального ФРК и инвазивного измерения ФРК, который доказал альтернативность этих двух методов у пациентов с БКАПС. Это дает основанием полагать, что у данного метода есть определенная клиническая значимость в функциональной оценке стенозов при БКАПС.

Вместе с тем, у метода ФРК существуют ограничения при БКАПС. ФРК отражает лишь физиологию эпикардиального кровотока и не учитывает микроциркуляторное русло. При БКАПС характер поражения может быть диффузным, в связи с чем замеряемые датчиком цифры давления за исследуемым стенозом на пике гиперемии могут быть недостоверными, что искажает конечный результат измерения ФРК [15]. На сегодняшний день из физиологических измерений коронарной гемодинамики последние рекомендации ISHLT ставят на первое место измерение коронарного резерва кровотока и индекса микроциркуляторной резистентности [7]. В данном клиническом случае метод ОКТ позволил оценить морфологию поражения КА и доказать отсутствие его диффузности, в связи с чем результаты ФРК можно считать корректными.

Ранняя диагностика БКАПС является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов, перенесших ОТС. Классическая КАГ недооценивает степень поражения коронарного русла в связи с диффузностью поражения, тогда как методы внутрисосудистой визуализации способны справится с этой задачей.

Международные рекомендации сегодня предлагают КАГ в комбинации с ВСУЗИ в качестве стандартного метода диагностики БКАПС [1, 7]. Применение ВСУЗИ, в связи с высокой проникающей способностью, действительно приводит к успехам в ранней диагностике БКАПС, а чувствительность метода по результатам некоторых исследований составляет 76,3 vs 24% у КАГ. Так, в одном из сравнительных исследований Torres, et al. КАГ выявила признаки БКАПС лишь у 32,3% пациентов, а ВСУЗИ — 54,8% [16]. Несмотря на это ВСУЗИ обладает своими недостатками. В частности, низкая разрешающая способность не позволяет выявить начальные изменения в интиме коронарных сосудов, кроме того, ВСУЗИ не позволяет оценить функциональную значимость имеющихся стенозов [11, 17].

Так же, как и ВСУЗИ, метод ОКТ дает возможность выявить и оценить гиперплазию интимы. Преимуществом ОКТ является большая разрешающая способность, превышающая таковую у ВСУЗИ в 10 раз, что позволяет выявить самые ранние изменения в интиме КА, получить изображение, близкое к гистологическому уровню, и идентифицировать ультраструктуры, являющиеся предикторами развития БКАПС [3-5]. В своей работе Hou J, et al. (2012) сравнивали эффективность ВСУЗИ и ОКТ на 7 пациентах, перенесших ОТС, гиперплазия интимы была выявлена по ОКТ в 66,7% случаев и лишь в 14,3% на ВСУЗИ [4]. Из ограничений ОКТ имеет низкую проникающую способность, что не позволяет оценить глубокие поражения при выраженной гиперплазии неоинтимы [7, 17].

## Заключение

В представленном клиническом случае продемонстрирован морфофункциональный подход к диагностике БКАПС. Для определения функциональной значимости стеноза было проведено инвазивное измерение ФРК. Метод ОКТ позволил оценить морфологический субстрат поражения, подтвердить БКАПС. Использование морфофункционального подхода к данной группе пациентов позволяет с большей точностью прогнозировать течение заболевания, а также при необходимости, проводить адекватное лечение.

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

## Литература/References

1. Pighi M, Gratta A, Marin F, et al. Cardiac allograft vasculopathy: Pathogenesis, diagnosis and therapy. Transplant Rev (Orlando). 2020;34(4):100569. doi:10.1016/j.trre.2020.100569.
2. Mendiz OA, Gamboa P, Renedo MF, et al. Intravascular ultrasound for cardiac allograft vasculopathy detection. Clin Transplant. 2021;35(2):e14167. doi:10.1111/ctr.14167.
3. Khandhar SJ, Yamamoto H, Teuteberg JJ, et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). J Heart Lung Transplant. 2013;32(6):596-602. doi:10.1016/j.healun.2013.02.005.
4. Hou J, Lv H, Jia H, et al. OCT assessment of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(6):662-3. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.018.
5. Sakhovsky SA, Koloskova NN, Goncharova AYu, et al. Intravascular visualization methods in estimating vasculopathy of a transplanted heart. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(1):165-8. (In Russ.) Саховский С. А.,

Колоскова Н. Н., Гончарова А. Ю. и др. Внутрисосудистые методы визуализации в оценке васкулопатии трансплантированного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(1):165-8. doi:10.15825/1995-1191-2019-1-165-168.
6. Lee F, Nair V, Chih S. Cardiac allograft vasculopathy: Insights on pathogenesis and therapy. Clin Transplant. 2020;34(3):e13794. doi:10.1111/ctr.13794.
7. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2023;42(5):e1-e141. doi:10.1016/j.healun.2022.10.015.
8. Pollack A, Nazif T, Mancini D, et al. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):613-23. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.001.
9. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, et al. Imaging in Heart Transplant Patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(10):1514-30. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.019.
10. Clemmensen TS, Jensen NM, Eiskjær H. Imaging of Cardiac Transplantation: An Overview. Semin Nucl Med. 2021;51(4):335-48. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.12.012.
11. Nagumo S, Gallinoro E, Candreva A, et al. Vessel Fractional Flow Reserve and Graft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients. J Interv Cardiol. 2020;12;2020:9835151. doi:10.1155/2020/9835151.
12. Böhm F, Mogensen B, Östlund O, et al. The Full Revasc (FfrgUidance for compLete non-cuLprit REVASCularization) Registry-based randomized clinical trial. Am Heart J. 2021;241:92-100. doi:10.1016/j.ahj.2021.07.007.
13. Lee MS, Tadwalkar RV, Fearon WF, et al. Cardiac allograft vasculopathy: A review. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(7):E527-36. doi:10.1002/ccd.27893.
14. Mileva N, Nagumo S, Gallinoro E, et al. Validation of Coronary Angiography-Derived Vessel Fractional Flow Reserve in Heart Transplant Patients with Suspected Graft Vasculopathy. Diagnostics (Basel). 2021;11(10):1750. doi:10.3390/diagnostics11101750.
15. Kal'chenko EA, Goncharova AYu, Sakhovsky SA. Problem of diagnosis and treatment of the cardiac allograft vasculopathy (literature review). J Diagnostic and Interventional Radiology. 2019;13(3):58-67. (In Russ.) Кальченко Е. А., Гончарова А. Ю., Саховский С. А. Проблема диагностики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца (обзор литературы). Диагностическая и интервенционная радиология. 2019;13(3):58-67. doi:10.25212/DIR.2019.13.3.07.
16. Torres HJ, Merello L, Ramos SA, et al. Prevalence of cardiac allograft vasculopathy assessed with coronary angiography versus coronary vascular ultrasound and virtual histology. Transplant Proc. 2011;43(6):2318-21. doi:10.1016/j.transproceed.2011.06.002.
17. Kolesnikov AYu, Arnt AA, Kochergin NA. Capabilities of intravascular imaging techniques in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: Literature review. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2024;26(1):97-102. (In Russ.) Колесников А. Ю., Арнт А. А., Кочергин Н. А. Возможности внутрисосудистых методов визуализации в диагностике васкулопатии трансплантированного сердца. Обзор литературы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024;26(1):97-102. doi:10.15825/1995-1191-2024-1-97-102.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4154.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4154
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Профилактическое консультирование пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике. Аналитический обзор

Драпкина О. М.[1,2], Демко В. В.[1], Калинина А. М.[1], Шепель Р. Н.[1,2]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** На основе обобщения отечественного и международного опыта сформулировать основные виды и компоненты профилактического консультирования (ПК) пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, проанализировать существующие программы и инициативы, направленные на разработку методов и технологий ПК, в т.ч. новых, с последующим внедрением при оказании первичной медико-санитарной помощи (ПМСП); выявить и структурировать основные проблемы и барьеры, существующие при внедрении технологий индивидуального ПК в реальную практику.

**Материал и методы.** Систематический поиск и анализ публикаций по проблеме, систематизация полученной информации по применению мотивационных и клинико-экономических стимулов ПК, направленных на изменение поведения населения в отношении собственного здоровья.

**Результаты.** Определены основные варианты/виды и формы ПК. Приведены примеры успешного внедрения технологий краткого ПК и углубленного ПК в реальную практику ПМСП. Выявлены основные проблемы и барьеры, препятствующие внедрению углубленного ПК при оказании ПМСП, такие как недостаточный уровень подготовки медицинских работников в области коммуникативных навыков и методов мотивационного консультирования, ограниченное время, выделяемое на консультации в условиях ПМСП, недостаточная мотивация самих пациентов к изменению образа жизни и соблюдению рекомендаций, а также организационные барьеры, связанные с ограниченными ресурсами, уровнем цифровой зрелости медицинской организации и поддержкой со стороны системы здравоохранения для внедрения технологий многофакторной медицинской профилактики.

**Заключение.** Обобщенные фактические данные подтверждают значимость и необходимость внедрения ПК как эффективного метода снижения модифицируемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Наиболее перспективным направлением является углубленное ПК, которое, благодаря своей адресности и комплексному подходу, позволяет достичь результатов в изменении поведения пациентов и снижении факторов риска.

**Ключевые слова:** профилактическое консультирование, углубленное профилактическое консультирование, мотивационное консультирование, хронические неинфекционные заболевания, модифицируемые факторы риска, первичная медико-санитарная помощь.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 19/08-2024
**Рецензия получена** 19/09-2024
**Принята к публикации** 30/09-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Демко В. В., Калинина А. М., Шепель Р. Н. Профилактическое консультирование пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике. Аналитический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4154. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4154. EDN RNDDQO

## Preventive counseling of patients with risk factors for noncommunicable diseases in clinical practice. Analytical review

Drapkina O. M.[1,2], Demko V. V.[1], Kalinina A. M.[1], Shepel R. N.[1,2]

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

**Aim.** Based on the generalization of Russian and international experience, to formulate the main types and components of preventive counseling (PC) of patients with risk factors for noncommunicable diseases, analyze existing programs and initiatives aimed at developing PC methods and technologies, including new ones, with subsequent implementation in primary health care (PHC). To identify and structure the main problems and barriers of the implementation of individual PC technologies in practice.

**Material and methods.** Systematic search and analysis of publications on the problem, systematization of the obtained information on

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: skirnir@inbox.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Демко В. В.* — с.н.с., врач-методист, аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Калинина А. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629, Шепель Р. Н. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056].

the use of motivational, clinical and economic incentives for PC aimed at changing the population behavior on their own health.

**Results.** The main options/types and forms of PC are defined. Examples of successful implementation of short PC and in-depth PC technologies in primary health care practice are given. The following problems and barriers hindering the implementation of in-depth PC in primary health care were identified: insufficient training of health workers regarding communication skills and methods of motivational counseling; limited time for consultations; insufficient motivation of the patients themselves to change their lifestyle and comply with recommendations; management barriers associated with limited resources, the level of digital maturity of the medical organization and support from the healthcare system for the implementation of multifactorial medical prevention technologies.

**Conclusion.** The summarized factual data confirm the importance and necessity of introducing PC as an effective method for reducing modifiable risk factors for noncommunicable diseases. The most promising direction is in-depth PC, which, due to its targeted nature and comprehensive approach, allows achieving results in changing patients' behavior and reducing risk factors.

**Keywords:** preventive counseling, in-depth preventive counseling, motivational counseling, noncommunicable diseases, modifiable risk factors, primary health care.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Demko V. V.* ORCID: 0000-0002-0282-1983, Kalinina A. M. ORCID: 0000-0003-2458-3629, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056.

*Corresponding author:
skirnir@inbox.ru

**Received:** 19/08-2024
**Revision Received:** 19/09-2024
**Accepted:** 30/09-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Demko V. V., Kalinina A. M., Shepel R. N. Preventive counseling of patients with risk factors for noncommunicable diseases in clinical practice. Analytical review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4154. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4154. EDN RNDDQO

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВВП — внутренний валовый продукт, ДК — дистанционный контроль, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КК — коммуникативные компетенции, МК — мотивационное консультирование, МО — медицинская организация, МТ — масса тела, МФР — модифицируемый фактор риска, НП — нерациональное питание, НФА — недостаточная физическая активность, Ож — ожирение, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, ПК — профилактическое консультирование, ПМО — периодический медицинский осмотр, ПФР — поведенческий фактор риска, РКИ — рандомизированное(-ые) клиническое(-ие) исследование(-я), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УПК — углубленное ПК, ФА — физическая активность, ФР — фактор(-ы) риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ІЗОЖ — индекс ЗОЖ (количество (доля) граждан, ведущих здоровый образ жизни).

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- В здравоохранении профилактическое направление в первую очередь связано с деятельностью первичной медико-санитарной помощи, включая мероприятия по раннему выявлению заболеваний и факторов риска их развития, своевременные лечебные мероприятия, динамический контроль.
- Поиск и внедрение оптимальных профилактических решений при разработке программ укрепления общественного здоровья должен быть основан на стратегиях многофакторной профилактики с применением когнитивно-поведенческих методов профилактического консультирования (ПК).

### Что добавляют результаты исследования?

- Результаты исследования расширяют представление о роли видов и типов ПК в системе первичной медико-санитарной помощи, их применении для улучшения показателей здоровья пациентов, и позволяют систематизировать условия, при которых различные виды консультирования могут быть эффективно внедрены в реальную практику, в т.ч. в рамках повышения результативности комплекса профилактических мероприятий, таких как диспансеризация и диспансерное наблюдение.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- In healthcare, the preventive direction is primarily associated with primary health care, including measures for the early detection of diseases and their risk factors, timely treatment measures, and monitoring.
- The search for and implementation of optimal preventive solutions in the development of public health promotion programs should be based on multifactorial prevention strategies using cognitive-behavioral methods of preventive counseling (PC).

### What might this study add?

- The study results expand the understanding of the role of PC types and kinds in primary health care system, their use to improve patients' health indicators, and allow us to systematize the conditions under which various types of counseling can be effectively introduced into practice, including within the framework of increasing the prevention effectiveness, such as medical screening and outpatient follow-up.

## Введение

Контроль хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) важен для достижения целей устойчивого развития общества в связи с их значительным бременем вследствие социально-экономических последствий. Более 80% всех случаев преждевременной смерти от ХНИЗ приходится на четыре основные группы заболеваний с общими управляемыми/модифицируемыми (МФР) факторами риска (ФР), негативное развитие которых непосредственно влияет на течение заболеваний и дальнейший прогноз, а также на качество жизни пациентов [1]. К этим четырем группам относятся: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего обусловленные атеросклеротическим заболеванием сердечно-сосудистой системы/атеросклерозом, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные болезни, от которых умирает 17,9 млн человек в мире ежегодно; злокачественные новообразования (9,3 млн смертей); хронические респираторные заболевания (ХРЗ), прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма — 4,1 млн смертей; сахарный диабет — 1,5 млн смертей[1].

ХНИЗ оказывают высокую нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения. В отношении пациентов с коморбидностью, имеющих несколько сочетанных ХНИЗ, резко возрастают расходы на медицинскую помощь, повышается риск внеплановой и экстренной госпитализации, потенциально предотвратимой при эффективном и своевременном оказании медицинской помощи на этапе первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), включающей профилактическую работу с МФР [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), формулируя глобальную стратегическую задачу сокращения к 2030г случаев преждевременной смерти от четырех основных групп ХНИЗ на одну треть, акцентирует внимание на ключевом значении управляемых/модифицируемых ФР указанных заболеваний для достижения этой цели. Ежегодно в мире >7,2 млн случаев смерти обусловлены табакокурением, включая воздействие вторичного табачного дыма, 4,1 млн смертельных случаев — избыточным потреблением соли/натрия. Более половины из 3 млн смертельных случаев ежегодно, связанных с употреблением алкоголя, также вызваны четырьмя группами ХНИЗ, 830 тыс. случаев смерти связаны с недостаточным уровнем физической активности (ФА). Ведущим управляемым метаболическим ФР в мире является повышенное артериальное давление (АД) (19% всех смертей в мире), за которым следует избыточная масса тела (МТ)/ожирение (Ож), повышенный уровень глюкозы крови[2].

В Российской Федерации (РФ) также отмечается негативное воздействие указанных ФР (прежде всего поведенческих) на состояние здоровья почти половины (44,5%) населения страны. Для оценки влияния этого воздействия в рамках Национального проекта "Демография", реализующегося в период 2019-2024гг, был разработан унифицированный интегральный показатель — "Количество (доля) граждан, ведущих здоровый образ жизни" (Индекс ЗОЖ/ИЗОЖ), представляющий собой сочетание поведенческих ФР (ПФР) и включающий следующие индикаторы/компоненты[3]:

— отсутствие курения;

— потребление овощей и фруктов ежедневно не <400 г;

— адекватная ФА (не <150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки/нед.);

— нормальное (не >5,0 г NaCl/сут.) потребление соли;

— употребление алкоголя не >168 г чистого этанола/нед. для мужчин и не 84 г для женщин.

При расчетах учитывается распространенность ФР в популяции, которая определяется на выборке населения в возрасте >15 лет с использованием итогов опроса, проводимого с помощью опросника выборочного наблюдения состояния здоровья населения (STEPS), предложенного ВОЗ.

Публикуемые на официальном сайте Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) данные в отношении показателя ИЗОЖ отражают преимущественно негативную тенденцию снижения доли граждан, ведущих ЗОЖ (среднегодовой темп снижения за период наблюдения — -6,68%) (рисунок 1)[4].

После 3-летнего сокращения численность россиян без вредных привычек вернулась на уровень пандемийного 2020г, в 2023г принципов ЗОЖ придерживались 9,1% всех россиян в возрасте ⩾15 лет (11 млн человек). Тем не менее, доля граждан, игнорирующих основные принципы ЗОЖ (несоблюдение ⩾2 условий в соответствии с индикаторами

[1] Информационный бюллетень ВОЗ. Неинфекционные заболевания. WHO Fact Sheets. Noncommunicable Diseases. (2023). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases.

[2] ВОЗ использует данные исследования ГГБ-2020-2021: Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска. 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/.

[3] Приказ Росстата от 29.03.2019 № 181 "Об утверждении методики расчета показателя "Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)" https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=333307. Дата обращения: 22.07.2024.

[4] Росстат. ЕМИС. Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни. https://www.fedstat.ru/indicator/59457.

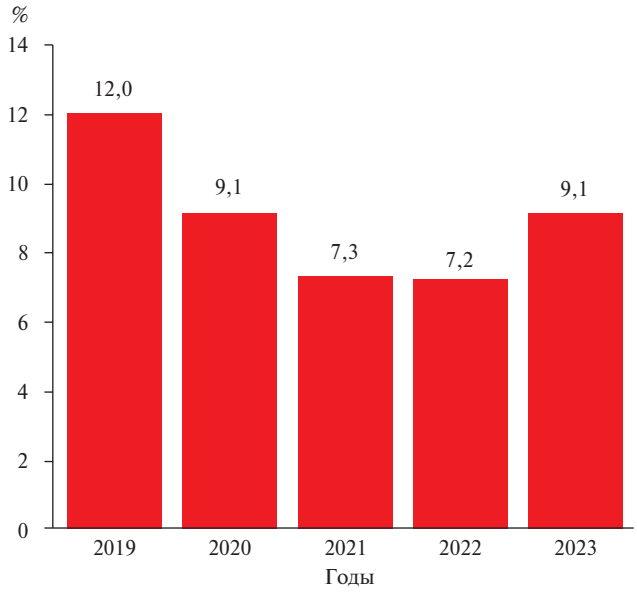



*Рис. 1* Динамика показателя Индекс ЗОЖ/ИЗОЖ в РФ в период 2019-2022гг[4].

Примечание: ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИЗОЖ — индекс ЗОЖ ("Количество (доля) граждан, ведущих здоровый образ жизни").

ИЗОЖ) составила 37,8%, или 45,7 млн человек, что подтверждает исключительную важность и актуальность активизации профилактических мер на всех уровнях, особенно с учетом последствий влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019) на состояние здоровья населения.

Данные Росстата согласуются с результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), согласно которому избыточное потребление соли отмечается у 49,9% взрослого населения России (54,2% среди мужчин и 47,1% среди женщин), при этом распространена привычка досаливать готовые блюда у 40,5%. Практически половина взрослого населения ежедневно употребляют изделия с добавлением сахара — 47,6%, при этом рекомендуемый уровень потребления красного мяса соблюдают только 40,2%. Что касается недостаточного потребления продуктов здорового питания, то дефицит овощей и фруктов в рационе россиян отмечается у 40,3%, рыбы и морепродуктов — 34,9%. Приверженность здоровому питанию в целом демонстрируют всего 7% населения РФ [3-5]. Полученные данные указывают на высокую актуальность и необходимость расширения охвата взрослого населения мероприятиями по оценке подверженности ПФР.

При поиске оптимальных профилактических решений, являющихся приоритетными профессиональными задачами как для медицинских работников, так и органов законодательной и исполнительной власти, необходимо применять комплексный межсекторальный и междисциплинарный подход, поскольку здоровье людей определяется как социальными, так и экономическими факторами [6]. Это также подтверждается эпидемиологическими данными и результатами зарубежных метаанализов, применяемых при расчетах экономического ущерба и эффекта ХНИЗ и ФР, и обобщенных в исследовании ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в 2021г [7].

Смертность от ССЗ в значительной степени обусловлена АГ, которая составляет 35% и вносит наибольший вклад в экономический ущерб — 869,9 млрд руб., что соответствует 1,01% внутреннего валового продукта (ВВП) РФ. Следующими по величине экономического ущерба от ХНИЗ являются Ож — 605,8 млрд руб. (0,7% ВВП), курение — >421,4 млрд руб. (0,49% ВВП), и низкая ФА — 273,0 млрд руб. (0,32% ВВП). Нерациональное питание, связанное с избыточным потреблением соли, переработанного красного мяса и недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, составляет 0,46% ВВП. Эти данные подчеркивают экономическую обоснованность внедрения профилактических мер как на популяционном, так и на индивидуальном уровнях, направленных на снижение ФР ХНИЗ. Также обоснована разработка программ укрепления общественного здоровья и внедрение технологий многофакторной профилактики заболеваний в РФ.

В здравоохранении профилактическое направление в первую очередь связано с деятельностью ПМСП, включая мероприятия по раннему выявлению заболеваний и ФР их развития, своевременные лечебные мероприятия, динамический контроль.

В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным обзор стратегий индивидуальной профилактики и основанного на когнитивно-поведенческих методах воздействия профилактического консультирования (ПК), доказавшего эффективность согласно международным рекомендациям (класс рекомендаций I, уровень доказательности А)[5].

Цели исследования — на основе отечественного и зарубежного опыта сформулировать основные виды и компоненты ПК пациентов с ФР ХНИЗ. Проанализировать существующие программы и инициативы, направленные на разработку методов и технологий ПК, включая инновационные подходы, с последующим внедрением в первичное звено здравоохранения. Выявить и систематизировать основные проблемы и барьеры, препятствую-

[5] Класс рекомендаций 1 — доказательства и/или общее согласие о том, что данная рекомендация, вмешательство или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества. Уровень доказательности А — доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022, таблицы 1 и 2.

щие эффективному внедрению технологий индивидуального ПК в практику здравоохранения.

## Материал и методы

Основными методами исследования являлись систематический поиск и анализ публикаций по проблеме ПК, систематизация полученной информации по отдельным направлениям, таким как классификация видов и основных вариантов ПК. Проведен поиск полнотекстовых статей на русском и английском языках в 6 отечественных и зарубежных электронных библиографических баз данных: PubMed, Web of Science Master Journal List (WoS MJL), Medline, Google Scholar, Elibrary, базах данных ВОЗ, опубликованных в период с 1 января 2014г по 1 января 2024г (глубина поиска — 10 лет), нормативно-правовых актов РФ, регулирующих профилактические мероприятия и формирующих приоритет профилактики в сфере охраны здоровья.

## Результаты и обсуждение

**Концептуальная основа профилактического консультирования**

Сущность ПК как технологии многофакторной медицинской профилактики заключается в процессе информирования и обучения пациента. От того, как врач-консультант владеет этой технологией, в итоге будет зависеть полнота и точность выполнения врачебных назначений, как медикаментозных, так и немедикаментозных. ПФР, с которыми придется иметь дело врачу в процессе консультирования, зачастую воспринимаются пациентом не как вред здоровью, а как способ снижения стресса и источник удовольствия; вкусно поесть и отдохнуть, лежа на диване с телефоном (нерациональное питание и гиподинамия, и, как следствие, избыточная МТ/Ож), "хорошо провести время"; пообщаться в непринужденной обстановке, снять стресс (курение, алкоголь). Советы врача по отказу от вредных привычек чаще всего не дают желаемого результата, т.к. изначально отторгаются, поскольку воспринимаются пациентом как "лишение удовольствий". В этом отношении значимую роль играют психологические и личностные характеристики самого врача, поскольку могут как повышать результативность ПК, так и создавать барьеры для восприятия поведенческих рекомендаций пациентом [8].

ПК принципиально отличается от традиционного санитарного просвещения тем, что включает в себя значимый психологический компонент и персонифицированную направленность [9]. В отличие от простого предоставления информации о вреде тех или иных привычек, ПК направлено на глубокое понимание мотивации пациента и разработку индивидуальных стратегий изменения поведения. В этом контексте врач-консультант не только информирует пациента, но и помогает ему осознать причины своего поведения, установить личные цели и найти внутренние ресурсы для их достижения.

Авторы современных исследований в РФ [10, 11] выделяют три основных компонента ПК:

- **Информирование** пациента об имеющихся у него ФР ХНИЗ, существующих способах самоконтроля, пользе выполнения рекомендаций по оздоровлению поведенческих привычек, непосредственно влияющих на риск заболевания, и необходимости соблюдения врачебных назначений. Также информирование включает предоставление информации о реализации неотложных мер само- и взаимопомощи, вызове служб неотложной медицинской помощи при возникновении жизнеугрожающих состояний;
- **Обучение** пациента практическим навыкам, необходимым для изменения поведенческих привычек. Обучение также направлено на существующие у пациента стереотипы в отношении здорового питания, ФА, отказа от вредных поведенческих привычек и др.
- **Мотивирование** пациента начать активные действия по отказу от вредных привычек, изменить образ жизни и соблюдать врачебные рекомендации.

**Виды ПК и основные барьеры, препятствующие их эффективности в первичном звене здравоохранения**

Основная цель ПК детерминирована процессами, реализующимися в рамках самой технологии. Если ПК представляет собой процесс информирования, мотивирования и обучения пациента для повышения приверженности в отношении выполнения врачебных назначений и формирования поведенческих навыков по снижению риска ХНИЗ (при отсутствии заболеваний) и развития осложнений (при наличии ХНИЗ), то главной целью этой технологии является бесконфликтное побуждение пациента задуматься об изменении поведения и развитие мотивации к планированию конкретных шагов.

Зарубежные исследователи акцентируют внимание на компоненте мотивирования, поскольку без создания личной мотивации в атмосфере сопереживания и принятия, а также без последующей готовности к достижению конкретной цели путем определения и исследования причин, лежащих в основе качественных изменений, становится невозможным обучение и теряет эффективность информирование. Одним из фундаментальных концептуальных подходов, основанном на принципах внедрения когнитивно-поведенческой терапии лечения и профилактики зависимостей при оказании ПМСП для работы с ПФР, является мотивационное консультирование (МК), (Motivational interviewing (MI)). В центре концепции метода находятся четыре процесса: терапевтическое вовлечение, фокусирование, побуждение, планирование [12]. Применение метода в отношении коррекции ФР у пациентов с ХНИЗ описано в >1900 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и >200 метаанализах и систематических обзорах (по

состоянию на 2022г). Так, в систематическом обзоре Китайской академии медицинских наук и Пекинского союза медицинских колледжей (CAMS & PUMC) от 2023г было показано, что МК эффективно способствует улучшению контроля АД у пациентов с АГ. В метаанализ были включены 11 РКИ с общим числом участников 2121 человек. В сравнении с отсутствием или минимальным дополнительным вмешательством, МК приводило к более значительному снижению систолического АД (средняя разница: -6,56 мм рт.ст., 95% доверительный интервал: от -10,51 до -2,62, p=0,001) и диастолическое АД: (средняя разница: -3,75 мм рт.ст., 95% доверительный интервал: от -4,92 до -2,58, p<0,001). Кроме того, у пациентов, получавших МК, отмечалось значительное улучшение приверженности к медикаментозной терапии [13].

Согласно вышедшей в 2023г публикации одного из авторов и ключевых создателей метода Уильяма Р. Миллера, эффективность МК от "средней" до "высокой" отмечена в 2/3-3/4 РКИ и во многом зависела от развития коммуникативных навыков у работников первичного звена [14].

Обученные медицинские работники дают более последовательные и четкие рекомендации, чтобы помочь своим пациентам изменить подверженность ПФР. Данные систематических обзоров, многострановых исследований и метаанализов показали, что обучение может повысить эффективность действий медицинских работников по расширению охвата взрослого населения мероприятиями по оценке подверженности ПФР, в частности, при предоставлении соответствующих рекомендаций по отказу от табака [15], сокращению употребления алкоголя [16, 17], оздоровлению пищевого поведения и повышению уровня ФА [18].

Проблема эффективного обучения и развития коммуникативных навыков у работников ПМСП является одним из системных барьеров внедрения технологии ПК, обусловленных такими факторами как опасения медработников по поводу нехватки времени или возможности обидеть или оскорбить пациентов, отсутствие возможности привлечь профильных специалистов (например, при аддиктивных типах поведения пациентов) и уверенности в долгосрочном воздействии профилактических мер. Зарубежные исследования также отмечают отсутствие целостной оценки индивидуальных потребностей в отношении здоровья как характерную черту существующих моделей ПМСП в ряде стран Европейского региона[6]. При реализации программ, направленных на комплексную борьбу с ПФР, важно подчеркивать необходимость применения медицинскими работниками первичного звена более ориентированных на пациента подходов, учитывать индивидуальные предпочтения пациентов и их готовность к изменениям[7], руководствуясь предварительными установками и ценностями пациента при выборе стратегии коррекции ПФР. Активная роль пациента должна быть основана на грамотности в вопросах здоровья, что является важным фактором эффективности предоставления медицинских услуг, основанных на технологии ПК, и должна помогать пациенту самостоятельно принимать обоснованные решения, обсуждать свои конкретные цели и проблемы в отношении здоровья в учреждениях ПМСП[8]. Принципы грамотности в вопросах здоровья помогают пациентам строить отношения с медработниками и брать на себя ответственность за свое здоровье и благополучие [19] (рисунок 2)[9].

Эти системные барьеры можно отнести ко всем трем основным вариантам/видам ПК:

- **Краткое ПК**
- **Углубленное индивидуальное ПК**
- **Групповое ПК (школа пациента)**

**Краткое ПК** (краткие вмешательства) проводится врачом терапевтом участковым или врачом общей практики (семейным) или фельдшером. В РФ краткое ПК является обязательным компонентом диспансеризации, периодических медицинских осмотров (ПМО), а также осуществляется в рамках диспансерного наблюдения (при проведении первого в текущем году диспансерного приема (осмотра, консультации). Краткое ПК наряду с групповым ПК и углубленным ПК (УПК), фигурирует в Приказах Минздрава России[10,11,12]. При проведении краткого ПК целесообразно

[6] Langins M, Borgermans L. Strengthening a competent health workforce for the provision of coordinated/integrated health service. Working document. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/362099).

[7] Skarphedinsdottir M, Mantingh F, Jurgutis A, et al. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Belarus country assessment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/363342).

[8] World Health Organization, United Nations Children's Fund. A vision for primary health care in the 21st century: towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/328065).

[9] Источник (с изменениями): Sørensen, et al. [11]. Воспроизведено с изменения в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.en).

[10] Приказ Минздрава России от 27 апреля 2021г № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

[11] Приказ Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (в ред. Приказа Минздрава РФ от 28.02.2024 № 91н).

[12] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012г № 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению" (с изменениями на 21 февраля 2020г).




*Рис. 2* Интегрированная модель грамотности в вопросах здоровья[9].
Примечание: ЗОЖ — здоровый образ жизни.

придерживаться четкой структуры, поскольку сам процесс врачебного приема ограничен по времени. В рамках обозначенной системной проблемы, эксперты ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России отмечают отсутствие научно-обоснованной организации учебных занятий по формированию коммуникативной компетенции (КК) врачей-терапевтов в проведении краткого ПК при растущей потребности преподавателей терапевтических кафедр в методике формирования данной компетенции. В исследовании Астаниной С. Ю. и др. представлены результаты экспериментального внедрения методики формирования КК, которые показали достижимость высокого уровня развития умений медицинских работников для проведения всех этапов краткого ПК и понимания необходимости владения врачом КК при взаимодействии "врач-пациент" при реализации технологий ПК [20].

ВОЗ в рамках проекта BRIEF, реализующего комплексный подход к кратким вмешательствам в отношении ФР ХНИЗ на уровне ПМСП, предлагает использовать алгоритм, представленный в виде блок-схемы (рисунок 3)[13] с предложением разных подходов в зависимости от времени, которым располагает пациент. При наличии 5-10 мин на проведение консультации ВОЗ рекомендует использовать интегрированный подход "Пять А": спросите, посоветуйте, оцените, помогите, организуйте (ask, advise, assess, assist, arrange); при наличии >10 мин также добавляется модель "Пять R": актуальность, риски, выгоды, препятствия, повторение (relevance, risks, rewards, roadblocks, repetition). Модель "Пять R" применяется, если пациент не готов к изменениям и помогает врачу определять степень актуальности изменений поведения, потенциальные риски сохранения поведения без изменений, потенциальные преимущества и выгоды от изменения поведения, барьеры и препятствия на пути к изменению поведения и, через повторение, оценивать готовность к изменению.

**Углубленное индивидуальное ПК** в нашей стране, в отличие от краткого ПК, которое должно проводиться в рамках 1-го этапа диспансеризации и ПМО врачом-терапевтом участковым, а также в рамках рутинного приема пациентов врачом любого профиля, осуществляется на 2-м этапе диспансеризации врачом по медицинской профилактике или специально обученным средним медицинским персоналом (фельдшером) в структурных подразделениях ПМСП — отделении/кабинете медицинской профилактики, либо в центрах общественного здоровья и медицинской профилактики. В Номенклатуре медицинских услуг к УПК относятся следующие наименования и коды: B04.070.003 "Индивидуальное углубленное профилактическое консультирование по коррекции факторов риска развития неинфекционных заболеваний первичное" и B04.070.004 — "Индивидуальное углубленное профилактическое консультирование по коррекции ФР развития неинфекционных заболеваний повторное".

УПК В России в рамках 2 этапа диспансеризации предусмотрено для граждан с выявленными ПФР, и, в отличие от краткого ПК, позволяет наиболее точно установить характер их выраженности (риск пагубного потребления табака (>20 сигарет

[13] Оригинал: Комплексный подход к кратким вмешательствам в отношении факторов риска неинфекционных заболеваний на уровне первичной медико-санитарной помощи: руководство по применению: проект BRIEF. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023, Рис. A1.2.

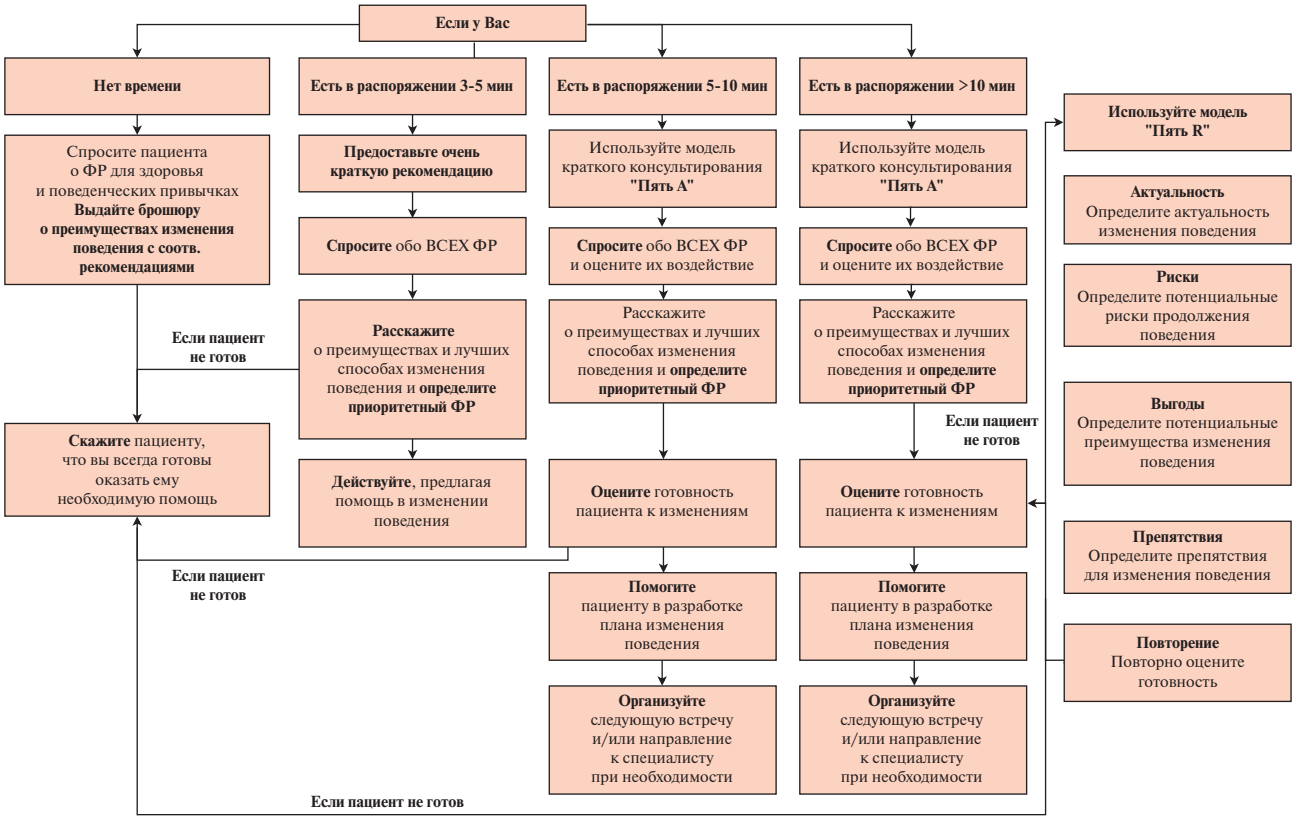



*Рис. 3* Блок-схема помощи в изменении подверженности ФР — комплексный подход. (адаптировано из [13]).
Примечание: ФР — фактор риска.

в день), алкоголя, наркотических и/или психотропных веществ, Ож I-й и II-й ст.: индекс МТ ⩾25,0-39,9 кг/м$^2$ и/или гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л. Также УПК показан пациентам, у которых помимо ФР были выявлены болезни, характеризующиеся повышенным АД, хроническая ИБС, цереброваскулярные заболевания. Среднее рекомендуемое время консультирования составляет 30-40 мин и именно в рамках этой профилактической технологии наиболее полно раскрываются преимущество и комплексность метода, направленного на достижение цели консультирования и включающего как информационно-образовательную, так и мотивационную и стратегическую составляющие.

Инновационным подходом алгоритма действий и маршрутизации пациентов при УПК (на примере контроля повышенной МТ), расширяющим и персонифицирующим действия врача в отношении всех трех основных компонентов ПК, является добавление этапа динамического контроля, что отражено в последних отечественных запатентованных схемах, разработанных для повышения эффективности коррекции ПФР (рисунок 4)[14].

В рамках УПК специалист по медицинской профилактике отмечает ФР в амбулаторных картах пациента, отслеживает рекомендации по снижению риска, оценивает приверженность и результат выполнения/невыполнения рекомендаций, определяет график повторных контрольных визитов, а также, при необходимости, корректирует тактику ведения пациента. Расширенный алгоритм позволяет при использовании технологии УПК выходить за рамки диспансеризации и осуществлять дистанционный контроль с применением технологий цифрового (eHealth) и мобильного (mHealth) здравоохранения. В обзоре Куликовой М.С. и др. [21] отмечено, что подходы с использованием информационно-коммуникативных технологий являются результативными, масштабируемыми и приемлемыми для индивидуальной и групповой профилактики с целью коррекции ПФР.

Универсальность УПК позволяет использовать заложенные в него алгоритмы в качестве основы для разработки и внедрения отечественных цифровых решений и мобильных приложений с поддерживающими текстовыми сообщениями, что согласуется с целями федерального проекта "Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи" в рамках нацпроекта "Здравоохранение", а также с многими правительственными ини-

[14] Патент на промышленный образец № 142501 https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2024/07/142501.eod_.pdf

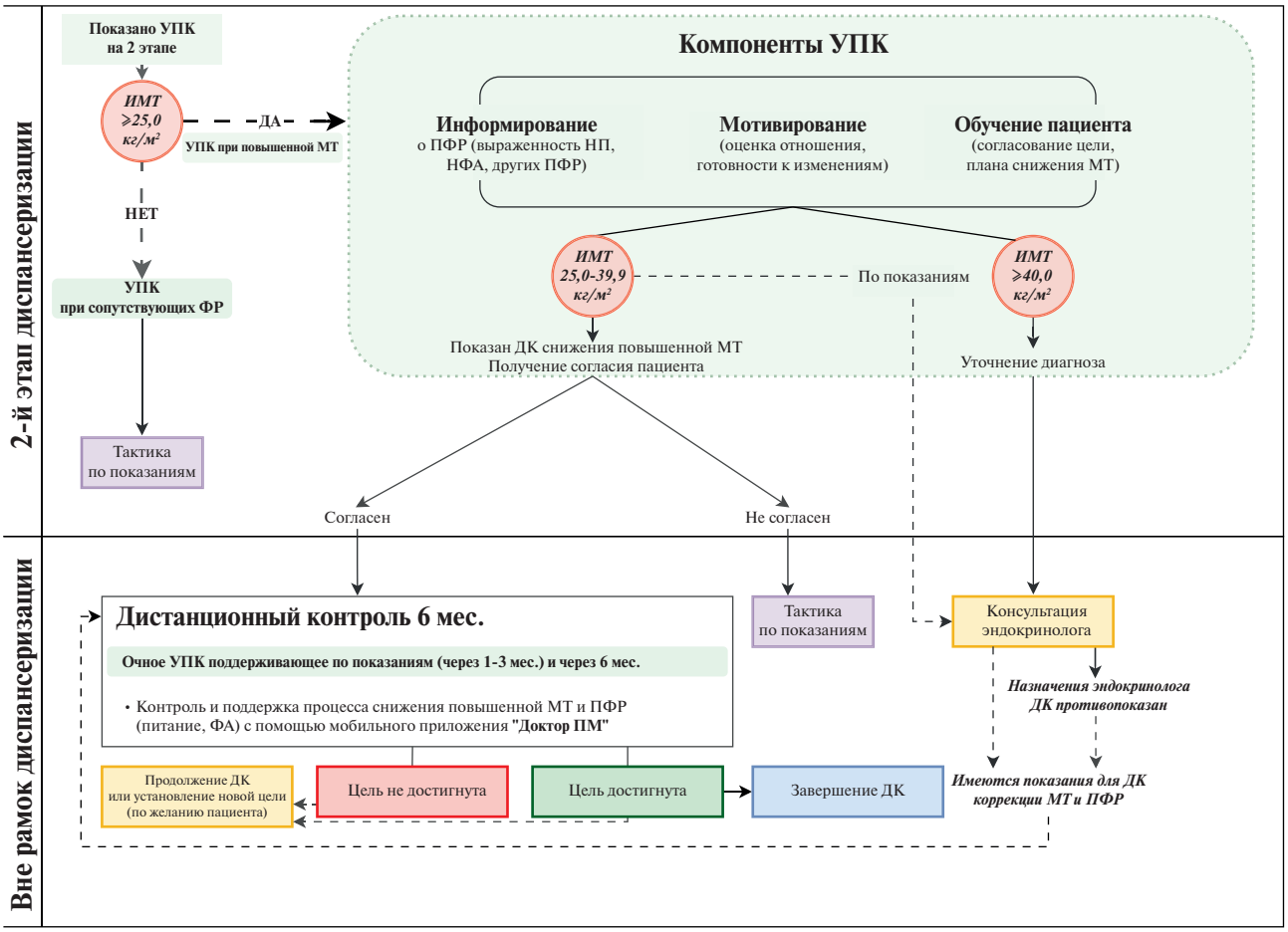



*Рис. 4* Алгоритм УПК пациентов в рамках диспансеризации и дистанционного контроля процесса снижения повышенной МТ[14].
Примечание: ДК — дистанционный контроль, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НП — нерациональное питание, НФА — недостаточная физическая активность, ПК — профилактическое консультирование, ПФР — поведенческие факторы риска, УПК — углубленное ПК, ФА — физическая активность.

циативами[15,16,17]. Технологии многофакторной профилактики, реализуемые с применением цифровых решений, могут применяться без ограничений, связанных с местными организационными условиями, от которых зачастую зависит возможность проведения повторного (поддерживающего) индивидуального УПК. Помимо реализации самой технологии УПК, способствующей внедрению адресных и персонализированных подходов, направленных на поддержку пациента, интегрирование таких решений в медицинскую информационную систему на уровне МО позволит решить проблему несвоевременной и некорректной передачи информации из структур медицинской профилактики врачу-терапевту участковому о лицах, прошедших диспансеризацию, и наоборот, повысит эффективность внедрения и соблюдения регламентирующих работу медицинской профилактики методических рекомендаций и стандартных операционных процедур.

Тем не менее, при разработке решений с использованием eHealth и mHealth необходимо оценивать конкретные цифровые продукты не только на основе клинических результатов, но и с позиции отношения и готовности медработников и пациентов использовать их в реальной практике [22]. Также важно учитывать многомодульный характер разрабатываемых систем, поскольку для эффективной реализации технологии консультирования важна возможность проведения контроля и замеров соответствующих показателей для их последующей передачи и формирования аналитики. Недостаточный уровень цифровой зрелости МО может стать существенным барьером при внедрении цифровых решений с применением технологии УПК. При разработке также необходимо учитывать создание

[15] Перечень поручений по итогам пленарного заседания форума "Сильные идеи для нового времени" (утв. Президентом РФ 06.04.2024 № Пр-676) http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/73831.

[16] Распоряжение Правительства РФ от 17.04.2024 № 959-р "Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения".

[17] Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 "О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года".

надежных алгоритмов сбора данных и отчетности, которые будут отслеживать и предоставлять обратную связь по вопросам эффективности ключевых процессов и результатов. Системы регулярного сбора и анализа данных, как неотъемлемый компонент цифрового решения, должны быть точными, полными и своевременными [23]. Ключевые процессы и результаты отслеживания данных, на которые направлено консультирование, могут регулярно передаваться персоналу, работающему непосредственно с пациентами, и руководителям — для информирования о текущих улучшениях.

Одним из примеров комплексного подхода к созданию многомодульных информационных систем с использованием технологии УПК в России является цифровая платформа "Доктор профилактической медицины" ("Доктор ПМ"), основанная на системе поддержки принятия решений при проведении УПК по ПФР. Эффективность цифровой платформы была апробирована в многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 583 пациентов в 5 субъектах РФ (г. Оренбург, Свердловская область, г. Ульяновск, г. Тюмень, ЯНАО) [24]. Исследование выполнено в условиях практического здравоохранения (центры здоровья, кабинеты медицинской профилактики, фельдшерско-акушерские пункты). Исследователи отмечают снижение у 82% пациентов МТ в течение 6 мес. наблюдения, у 42% достигнут индивидуальный целевой уровень снижения МТ на фоне оздоровления привычек питания и повышения уровня ФА. Высокая приверженность пациентов к использованию мобильного приложения "Доктор ПМ" для динамического контроля повышенной МТ (93% завершили полный период наблюдения) свидетельствует об эффективности расширенного алгоритма УПК и комплексности технологии в целом.

**Групповое ПК** предполагает особую форму реализации алгоритмов консультирования в виде занятий (школ пациентов), направленных на определенный круг лиц, подверженных ПФР. Отдельные исследования отмечают высокую эффективность групповых занятий при отказе от курения за счет более интенсивной и специализированной поддержки в кругу единомышленников [25]. Атмосфера коллектива, нивелирование чувства одиночества, постоянный эмоциональный контакт с людьми, объединенными одной целью, — основные преимущества группового УПК. В рамках ПМСП экспертное сообщество рекомендует проводить групповое УПК в условиях дневных стационаров для пациентов с подтвержденными ПФР (например, лица с высоким риском ССЗ без клинических симптомов, с Ож и др.).

В рамках диспансеризации групповое консультирование может быть эффективным при возможности формирования однородной группы пациентов. "Тематическая" целевая группа может быть сформирована, например, среди пациентов с неосложненным течением АГ, либо наоборот, среди пациентов с осложнениями: пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и др. и/или перенесших интервенционные вмешательства. Алгоритм и структура группового УПК зависят от характеристик целевой группы и должны соответствовать заранее утвержденному плану и графику. Цикл обучающих занятий должен выполняться по определенным принципам, соблюдение которых повышает вероятность достижения стойкого позитивного эффекта. Помимо однородности целевой группы важно обеспечить контроль посещения занятий всеми участниками группового УПК, в связи с чем целесообразно чтобы количество участников не превышало 10-12 человек. Стоит уделить внимание месту проведения УПК, оно должно вмещать всех участников и предусматривать наличие минимально необходимого инвентаря и оборудования (мебель, демонстрационный и раздаточный материал и т.п.). При организации групповых занятий следует применять активные формы обучения, направленные на развитие умений и практических навыков у пациентов, избегать "лекционной" подачи материала. Целесообразно привлечение профильных специалистов (при их наличии в МО ПМСП), психологов, реабилитологов и др.

Несмотря на очевидные организационные барьеры, групповое УПК обладает потенциалом для внедрения на индивидуальном и популяционном уровнях. В исследовании Национального исследовательского университета "Высшая школа экономики" [26] представлены примеры международного опыта внедрения экономических механизмов мотивации граждан к следованию ЗОЖ. В частности, алгоритмы группового УПК широко используются при создании корпоративных программ, финансируемых работодателями и направленных на достижение целевых показателей здоровья у работников с выявленными ПФР. Социальные сети играют важную роль в обеспечении поддержки определенного поведения и могут служить вспомогательным инструментом успешной реализации школ пациента, поскольку могут способствовать посещаемости групповых занятий и расширять социальные возможности участников, а также формировать ответственность за свое участие в занятиях перед другими членами группы [27].

## Заключение

Обобщенные фактические данные подтверждают значимость и целесообразность внедрения ПК как эффективного метода снижения МФР ХНИЗ. Наиболее перспективным направлением является УПК, которое благодаря своей адресности и комплексному подходу позволяет достичь результатов в изменении поведения пациентов и коррекции ФР.

Создание организационно-функциональных моделей ПМСП, включающих цифровые решения с интегрированной технологией УПК, позволит отработать и реализовать четкие механизмы взаимодействия между участковой службой и структурами медицинской профилактики. Это, в свою очередь, даст возможность разработать и внедрить критерии оценки их эффективности в рамках индивидуального УПК. Такие модели будут учитывать междисциплинарность и позволят более эффективно задействовать средний медицинский персонал. Это приведет к снижению нагрузки на врачей-терапевтов участковых и врачей по медицинской профилактике, что особенно актуально в условиях кадрового дефицита [28], и увеличит охват пациентов медицинскими услугами, в т.ч. посредством дистанционного динамического контроля.

Выявлены системные барьеры, препятствующие эффективному внедрению технологий ПК в реальную практику и оказывающие негативное воздействие на возможность применения междисциплинарного подхода в коррекции МФР. Среди них можно выделить:

— недостаточный уровень подготовки медицинских работников в области коммуникативных навыков и методов МК;

— ограниченное время, выделяемое на консультации в условиях ПМСП;

— недостаточную мотивацию самих пациентов к изменению образа жизни и соблюдению рекомендаций;

— ограниченные ресурсы и поддержку со стороны системы здравоохранения для внедрения медицинской многофакторной профилактики;

— организационные барьеры, связанные с взаимодействием структур ПМСП;

— кадровый дефицит.

Для преодоления этих барьеров важно не только развивать и внедрять новые технологии, но и обеспечивать организационную и системную поддержку. Это включает обучение медицинских работников, развитие их коммуникативных компетенций, создание эффективных алгоритмов взаимодействия и интеграцию цифровых решений, основанных на технологии УПК, в медицинскую информационную систему МО ПМСП.

Актуальным представляется проведение будущих исследований для получения научно обоснованных данных и аналитических оценок для формирования практических предложений по совершенствованию технологий ПК. Внедрение таких технологий в рамках организационно-функциональных моделей ПМСП с применением eHealth и mHealth является перспективным направлением для улучшения качества медицинской помощи и снижения бремени ХНИЗ в условиях реальной практики отечественного здравоохранения.

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

## Литература/References


1. Integrated brief interventions for noncommunicable disease risk factors in primary care: the manual: BRIEF project. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. ISBN: 978-92-890-5855-1.
2. Shepel RN, Demko VV, Goncharov MV, et al. Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024; 23(5):4026. (In Russ.) Шепель Р.Н., Демко В.В., Гончаров М.В. и др. Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4026. doi:10.15829/1728-8800-2024-4026. EDN FRKOHO.
3. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. On behalf of the participants of the ESSE-RF study. The nature of nutrition of the adult population according to the epidemiological study of the ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
4. Balanova YuA, Kontseva AV, Shalnova SA, et al. On behalf of the participants of the ESSE-RF study. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. Preventive medicine. 2014;5:42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А. Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;5:42-52.
5. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Cardioprotective type of nutrition: prevalence, associations and reserves of prevention. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3769. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3769. doi:10.15829/1560-4071-2020-3769.
6. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4): 3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
7. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.

8. Maslow AG. Motivation and personality. 3-ed. trans. from the English St. Petersburg: St. Petersburg, 2019. 400 p. (In Russ.) Маслоу А. Г. Мотивация и личность. 3-изд. пер. с англ. СПб: Питер, 2019. 400 с. ISBN: 978-5-4461-1309-5.
9. Kalinina AM, Boitsov SA. Effective prophylactic counseling in patients with chronic noncommunicable diseases and risk factors: Basic principles. Part 1. Russian Journal of Preventive Medicine. 2013;16(4):8-12. (In Russ.) Калинина А. М., Бойцов С. А. Эффективное профилактическое консультирование пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска: основные принципы. Часть 1. Профилактическая медицина. 2013; 16(4):8-12.
10. Drapkina OM, Drozdova LYu, Kalinina AM, et al. Organization of preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population. Methodological recommendations. Edition 2-E. M.: FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia. 2020. 232 p. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. 2020. ISBN: 978-5-6043991-1-8.
11. Kalinina AM, Eganian RA, Gambarian MG, et al. Effective prophylactic counseling in patients with chronic noncommunicable diseases and risk factors: counseling algorithms. part 2. Russian Journal of Preventive Medicine. 2013;16(4):13-8. (In Russ.) Калинина А. М., Еганян Р. А., Гамбарян М. Г. и др. Эффективное профилактическое консультирование пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска: алгоритмы консультирования. часть 2. Профилактическая медицина. 2013;16(4):13-8. EDN RBMGQH.
12. Cole SA, Sannidhi D, Jadotte YT, et al. Using motivational interviewing and brief action planning for adopting and maintaining positive health behaviors. Prog Cardiovasc Dis. 2023;77:86-94. doi:10.1016/j.pcad.2023.02.003.
13. Huang X, Xu N, Wang Y, et al. The effects of motivational interviewing on hypertension management: A systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2023;112:107760. doi:10.1016/j.pec.2023.107760.
14. Miller WR. The evolution of motivational interviewing. Behav Cogn Psychother. 2023;51(6):616-32. doi:10.1017/S1352465822000431.
15. Reid RD, McDonnell LA, Riley DL, et al. Effect of an intervention to improve the cardiovascular health of family members of patients with coronary artery disease: a randomized trial. CMAJ. 2014;186(1): 23-30. doi:10.1503/cmaj.1305501.
16. Anderson P, Manthey J, Llopis EJ, et al. Impact of training and municipal support on primary health care-based measurement of alcohol consumption in three Latin American countries: 5-month outcome results of the quasi-experimental randomized SCALA trial. J Gen Intern Med. 2021;36(9):2663-71. doi:10.1007/s11606-020-06503-9.
17. Ramôa Castro A, Oliveira NL, Ribeiro F, et al. Impact of educational interventions on primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review with a focus on physical activity. Eur J Gen Pract. 2017;23(1):59-68. doi:10.1080/13814788.2017.1284791.
18. Brannan M, Bernardotto M, Clarke N, et al. Moving healthcare professionals — a whole system approach to embed physical activity in clinical practice BMC Med Educ. 2019;19(1):84. doi:10.1186/s12909-019-1517-y.
19. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). Eur J Public Health. 2015;25(6):1053-8. doi:10.1093/eurpub/ckv043.
20. Astanina SYu, Kalinina AM, Shepel RN, et al. Methodological features of the development of the communicative competence of local general practitioner in preventive counseling. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2S):3648. (In Russ.) Астанина С. Ю., Калинина А. М., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Методические особенности формирования коммуникативной компетенции врача-терапевта участкового в проведении профилактического консультирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2S):3648. doi:10.15829/1728-8800-2023-3648. EDN ADLGIF.
21. Kulikova MS, Kalinina AM. Physician-patient interaction in overweight management in the era of digital health. Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(9):97-102. (In Russ.) Куликова М. С., Калинина А. М. Взаимодействие врача и пациента при контроле избыточной массы тела в эпоху цифрового здравоохранения. Профилактическая медицина. 2022;25(9):97-102. doi:10.17116/profmed20222509197.
22. Kulikova MS, Kalinina AM, Kontsevaya AV, et al. Remote control of weight loss using the Doctor PM mobile app: the views of patients and healthcare professionals. Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(10):35-43. (In Russ.) Куликова М. С., Калинина А. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. Дистанционный контроль процесса снижения избыточной массы тела с помощью мобильного приложения "Доктор ПМ": мнение пациентов и медицинских работников. Профилактическая медицина. 2022;25(10):35-43. doi:10.17116/profmed20222510135.
23. Voshev DV. Review of Methodologies and Models for Assessing Digital Maturity in Medical Organizations Providing Primary Healthcare: International and Russian Experience. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2023;11(4):615-27. (In Russ.) Вошев Д. В. Обзор методологий и моделей оценки цифровой зрелости в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь: международный и российский опыт. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023;11(4):615-27. doi:10.23888/HMJ2023114615-627.
24. Kulikova MS, Gornyy BE, Kontsevaya AV, et al. The performance of remote technologies in management and self-management of overweight and obesity in primary care. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(10):24-31. (In Russ.) Куликова М. С., Горный Б. Э., Концевая А. В. и др. Результативность дистанционных технологий при контроле и самоконтроле избыточной массы тела и ожирения у пациентов первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2021;24(10):24-31. doi:10.17116/profmed20212410124.
25. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. CDSR. 2017;3(3):CD001007. doi:10.1002/14651858.CD001007.pub3.
26. Potapchik EG. Economic mechanisms for motivating citizens to a healthy lifestyle: international experience. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(2):32-7. (In Russ.) Потапчик Е. Г. Экономические механизмы мотивации граждан к следованию здоровому образу жизни: международный опыт. Профилактическая медицина. 2019;22(2):32-7. doi:10.17116/profmed20192202132.
27. Wiltshire GW, Stevinson CS. Exploring the role of social capital in community-based physical activity: qualitative insights from parkrun. Qual Res Sport Exerc Health. 2017;10(1):47-62. doi:10.1080/2159676X.2017.1376347.
28. Starodubov VI, Kupeeva IA, Senenko Ash, et al. Organization model of primary healthcare for adult population with areas of responsibility expansion of nursing staff. Methodological recommendations. "Russian Research Institute of Health" of the Ministry of Health of Russia, 2021. 68 p. (In Russ.) Стародубов В. И., Купеева И. А., Сенко А. Ш. и др. Модели организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению с расширением зон ответственности среднего медицинского персонала: Методические рекомендации. Москва: ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2021. 68 с. ISBN: 978-5-94116-065-5. doi:10.21045/978-5-94116-065-5-2021-1-68. EDN DQQUNA.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

**Научно-практический рецензируемый медицинский журнал**

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

**Журнал с открытым доступом**

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

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

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

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

**Информация о подписке:** *www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

**Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Периодичность:** 12 раз в год

**Установочный тираж:** 5 000 экз.

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

**Ответственный переводчик** Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 28.12.2024

Цена свободная

**©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА**

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 12’2024 Часть 2

**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)
Баланова Ю. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)
Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойноткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар, 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, Тел. +7 (499) 553 67 78

**Издатель:** ООО "Силицея-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, *www.roscardio.ru*

Russian Society for Prevention of Noncommunicable Diseases

Russian Society of Cardiology

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

**Open Access**

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

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

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

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

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

**Subscription:**
*www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

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

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

**Periodicity:** 12 issues per year

**Circulation:** 5 000 copies

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

**Translator**
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

**©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 12'2024 Part 2

**Editor-In-Chief**

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

**Deputy Chief Editors**

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

**Editorial Board**

**Senior editor**

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

**Executive Secretary**

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

**Content Editors**

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

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tuson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Yulia A. Balanova (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, UK)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

**Professional education**

**Deputy Chief Editor**

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

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

**Editorial office**

**Editorial Assistant**

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

**Proofreader**

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

**Managing editors**

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

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

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

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4285.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4285
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Диспансерное наблюдение больных с нарушениями обмена липопротеидов и другими липидемиями врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации

Драпкина О. М., Бойцов С. А., Ершова А. И., Шепель Р. Н., Осипова О. А., Мешков А. Н., Блохина А. В., Ипатов П. В., Балахонова Т. В., Савченко Е. Д.

ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

Методические рекомендации содержат описание организации проведения диспансерного наблюдения врачом-терапевтом пациентов с нарушениями липидного обмена. Представлены: ориентировочный объем и частота лабораторно-инструментальных исследований, сведения о диагностике, лечении и профилактике осложнений заболевания. По мере накопления практического опыта рекомендации будут корректироваться.

Методические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-терапевтов участковых цехового врачебного участка, а также для среднего медицинского персонала, работающего с указанными врачами, для фельдшеров фельдшерско-акушерских пунктов (фельдшерских здравпунктов) в случае возложения на них функций лечащего врача. Методические рекомендации могут быть использованы врачами-организаторами здравоохранения, руководителями медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи и их подразделений.

**Ключевые слова:** первичное звено здравоохранения, врач-терапевт, диспансерное наблюдение, липидный обмен, липопротеиды, дислипидемия, гиполипидемическая терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Утверждены на заседании Ученого совета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 5 от 18.05.2024г).

**Рецензенты:** Василькова Т. Н. — д.м.н., профессор, проректор по учебно-методической работе, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ" Минздрава России; Абдулганиева Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" Минздрава России.

**Поступила** 20/11-2024
**Принята к публикации** 22/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бойцов С. А., Ершова А. И., Шепель Р. Н., Осипова О. А., Мешков А. Н., Блохина А. В., Ипатов П. В., Балахонова Т. В., Савченко Е. Д. Диспансерное наблюдение больных с нарушениями обмена липопротеидов и другими липидемиями врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4285. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4285. EDN LDSYMS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

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

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Шепель Р. Н.* — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Осипова О. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Блохина А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клиномики ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ипатов П. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Савченко Е. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0473-5007].

## Outpatient monitoring of patients with lipoprotein metabolism disorders and other lipidemias by a general practitioner in primary care. Guidelines

Drapkina O. M., Boytsov S. A., Ershova A. I., Shepel R. N., Osipova O. A., Meshkov A. N., Blokhina A. V., Ipatov P. V., Balakhonova T. V., Savchenko E. D.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

The guideline describes the management of outpatient monitoring of patients with lipid metabolism disorders by a general practitioner. The following is presented: the approximate volume and frequency of paraclinical investigations, information on the diagnosis, treatment and prevention of disease complications. As practical experience is accumulated, the guidelines will be adjusted.
The guidelines are intended for general practitioners, family doctors, as well as for mid-level health providers working with the above-mentioned doctors, for paramedics performing the doctor functions. The guidelines can be used by public health physicians, heads of primary health care facilities and their divisions.
**Keywords:** primary health care, general practitioner, medical follow-up, lipid metabolism, lipoproteins, dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Osipova O. A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Savchenko E. D. ORCID: 0000-0003-0473-5007.

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

**Received:** 20/11-2024
**Accepted:** 22/11-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Boytsov S. A., Ershova A. I., Shepel R. N., Osipova O. A., Meshkov A. N., Blokhina A. V., Ipatov P. V., Balakhonova T. V., Savchenko E. D. Outpatient monitoring of patients with lipoprotein metabolism disorders and other lipidemias by a general practitioner in primary care. Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4285. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4285. EDN LDSYMS

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДЛП — дислипидемия, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МЕТ — метаболический эквивалент, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; показатель, отражающий суммарную концентрацию холестерина всех атерогенных фракций в сыворотке крови, рассчитывается как разница между измеренными значениями концентраций общего холестерина и ХС ЛВП, ЦУ — целевой уровень, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCSK9 — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9.

**Дислипидемии** (ДЛП) — состояния, когда концентрации липидов крови выходят за пределы нормы. ДЛП могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами.

ДЛП являются пусковым механизмом манифестации атеросклероза. Этот процесс может быть изменен путем немедикаментозной (модификация образа жизни), медикаментозной терапии и аппаратного лечения, направленных на достижение стабилизации, а в последующем и регресса атеросклероза. Заболевание может иметь длительное бессимптомное течение, при этом увеличение атеросклеротической бляшки (АСБ) происходит по мере накопления липидов в её ядре. Клинически длительное стабильное течение проявляется хроническими стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) (хронические коронарные синдромы). В последующем, при отсутствии лечения, покрышка бляшки истончается и при определенных условиях (например, повышение артериального давления (АД), наличие выраженной гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД), курения, ряда воспалительных заболеваний) разрывается. Этот процесс, в зависимости от локализации АСБ, клинически проявляется или острым коронарным синдром (ОКС) (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ)), или ишемическим инсультом (ИИ).

Основными источниками информации по клиническим аспектам проведения диспансерного наблюдения (ДН) больных с нарушениями липидного обмена врачом-терапевтом[1] в первичном звене здравоохранения являются клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена", одобренные в 2023г Научно-практическим Советом Минздрава России (Клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена, 2023") [1], "Рекомендации по коррекции дислипидемий: модификация уровня липидов с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска (ССР)", разработанные Европейским кардиологическим обществом и опубликованные в 2019г (Клинические рекомендации ESC по коррекции дислипидемий, 2019) [2], а также

[1] **Врач-терапевт** — врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач), врач-терапевт участковый цехового врачебного участка, фельдшер фельдшерско-акушерского пункта (фельдшерского здравпункта) в случае возложения на него руководителем медицинской организации отдельных функций лечащего врача, в т.ч. по проведению диспансерного наблюдения, в порядке, установленном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российского Федерации от 23 марта 2012г № 252н.

национальное руководство 2022г "Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации" [3], разработанное Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний. Кроме того, ДН больных с нарушениями липидного обмена регламентируется Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми"[2].

ДН врачом-терапевтом подлежат больные с нарушениями липидного обмена, за исключением тяжелой ДЛП (общий холестерин (ОХС) сыворотки >8,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >5,0 ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) >10 ммоль/л) и/или подозрения на непереносимость гиполипидемической терапии (ГЛТ) ввиду развития побочных эффектов или недостаточной ее эффективности и/или раннего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (до 50 лет), в т.ч. после реваскуляризации вследствие атеросклеротического поражения сосудистого русла. Таких пациентов следует направить на прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога.

Рекомендованный алгоритм ДН указанной группы с нарушением обмена липопротеидов и других липидемий врачом-терапевтом представлен в таблице 1.

**Таблица 1**

Алгоритм ДН врачом-терапевтом больных с нарушением обмена липопротеидов и других липидемий

| Заболевание (код МКБ-10) | Регулярность профилактических посещений | Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений в рамках ДН |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| **Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии** (Е78)[3] | **Первое посещение:** при взятии под ДН;<br><br>**Далее** — в соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 1 раз в год;<br><br>**Длительность наблюдения:** пожизненно | **Сбор жалоб с оценкой динамики:**<br>• боль в левой половине грудной клетки, загрудинной области при физической нагрузке или в покое, нарушения сердечного ритма (жалобы на неритмичное, резко учащенное сердцебиение или ощущение "замирания", "перебоев в работе сердца"), одышка, отеки нижних конечностей (см. Приложение 2) [4];<br>• головная боль, субъективное чувство головокружения, снижение памяти, внимания, работоспособности, появление "шума в ушах", "шума в голове";<br>• перемежающаяся хромота — недомогание, дискомфорт, судороги, боли и другие неприятные ощущения, которые появляются в мышцах ног (чаще — в икре, реже — ягодичной области, бедре, стопе) вследствие недостаточного кровоснабжения при физических нагрузках и исчезают в состоянии покоя [5];<br><br>**Сбор анамнеза:**<br>• особое внимание следует уделять семейному анамнезу, раннему (у мужчин в возрасте <55 лет; у женщин <60 лет) проявлению атеросклеротических ССЗ, повышенному уровню ХС ЛНП (⩾4,9 ммоль/л) у родственников пациента 1-й линии родства;<br>• уточнение наличия у пациента ССЗ и их осложнений (ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный инсульт, реваскуляризация артерий); АГ; СД (в т.ч. его продолжительность) и его осложнений; диагностированных наследственных ДЛП: СГХС, семейная дисбеталипопротеидемия [6, 7], гиперлипопротеидемия(а) (уровень Лп(а) ⩾50 мг/дл);<br>• оценка наличия вторичных причин ДЛП: метаболический синдром, ХБП или нефротический синдром, холестаз, гипотиреоз, у женщин — наличие синдрома поликистозных яичников и др. [8];<br><br>**Физикальное обследование:**<br>• осмотр, в т.ч. выявление липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет, ксантом (кожных, в т.ч. ксантелазмы, сухожильных) (см. Приложение 3; диагностические критерии гетерозиготной СГХС у взрослых представлены в Приложении 4);<br>• пальпация пульса на лучевых артериях и артериях тыльной поверхности стоп, сонных артериях, брюшной аорте, подвздошных артерий;<br>• аускультация сердца и легких;<br>• измерение АД по Короткову, подсчет частоты сердечных сокращений;<br>• антропометрические измерения и расчет ИМТ и/или измерение окружности талии; |

[2] Приказ Минздрава России от 15.03.2022 № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 21.04.2022 № 68288).

[3] См. Приложение 1.

**Таблица 1. Продолжение**

| Заболевание (код МКБ-10) | Регулярность профилактических посещений | Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений в рамках ДН |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| | | **Оценка факторов риска:**<br>• оценивается наличие факторов риска атеросклероза: курение, АГ, СД, абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ⩾94 см, у женщин ⩾80 см), ожирение (ИМТ ⩾25 кг/м$^2$), нарушение диеты, гиподинамия;<br>• курящие больные для лечения синдрома зависимости от табака и синдрома отмены табака с высокой и очень высокой степенью никотиновой зависимости, а также пагубных последствий и проблем со здоровьем, которые развиваются при потреблении табачной и никотинсодержащей продукции, направляются в кабинет медицинской помощи по прекращению потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции;<br><br>**Оценка ССР по шкале SCORE:**<br>• рекомендуется всем бессимптомным лицам старше 40 лет без атеросклеротических ССЗ, СД, ХБП, СГХС и с ХС ЛНП <4,9 ммоль/л с целью стратификации ССР (см. Приложение 5, рисунок 6). Некоторых пациентов можно сразу отнести к категории высокого или очень высокого ССР, не проводя оценку риска по шкале SCORE (см. Приложение 5, таблица 6). При наличии информации об уровне ХС неЛВП для оценки риска могут быть использованы шкалы SCORE2 и SCORE2-OP;<br><br>**Лабораторные исследования (сравнение показателей с нормой и/или целевым уровнем, анализ динамики):**<br>• ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП не реже 1 раза в год (исходно, перед началом приема ГЛТ, через 4-12 нед. после начала или изменения дозировок терапии). После достижения целевого уровня липидов контроль липидного спектра 1 раз в год;<br>• АЛТ (перед началом приема ГЛТ, через 4-12 нед. после начала или изменения ГЛТ, рутинный контроль АЛТ не рекомендуется (за исключением случаев появления симптомов возможного поражения печени или на фоне терапии фибратами);<br>• КФК (перед началом приема ГЛТ, при развитии миалгии на фоне назначенной терапии). Рутинный контроль КФК не рекомендуется;<br>• глюкоза и/или $HbA_{1c}$ исходно всем лицам старше 45 лет и любому взрослому с ИМТ >25 кг/м$^2$ в сочетании с еще 1 фактором риска СД. При наличии предиабета (нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе) контроль уровня глюкозы крови и $HbA_{1c}$ 1 раз в год. При исходном уровне $HbA_{1c}$ в пределах референсных значений следующее измерение через 3 года [9]. У лиц, принимающих терапию статинами в высоких дозах (аторвастатин 40-80 мг или розувастатин 20-40 мг), контроль $HbA_{1c}$ и/или уровня глюкозы крови не реже 1 раза в год;<br>• креатинин (определение СКФ) не реже 1 раза в год;<br>• ТТГ исходно, далее по показаниям;<br>• Лп(а) однократно, при доступности его определения в медицинской организации. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС;<br><br>**Инструментальные исследования:**<br>• УЗИ сонных артерий исходно и далее в зависимости от степени выраженности патологии (см. Приложение 6, рисунок 7) [10];<br>• УЗИ бедренных артерий исходно и далее в зависимости от степени выраженности патологии (см. Приложение 6, рисунок 8) [10], при наличии доступности его проведения в медицинской организации;<br>• коронарный кальциевый индекс (для реклассификации ССР), при наличии доступности его определения в медицинской организации;<br>• УЗИ органов брюшной полости исходно (с целью исключения вторичной ДЛП), далее при наличии показаний;<br><br>**Уточнение факта приема лекарственных препаратов с оценкой их совместимости:**<br>• показаний и противопоказаний к применению;<br>• наименований, доз и длительности приема; |

**Таблица 1. Продолжение**

| Заболевание (код МКБ-10) | Регулярность профилактических посещений | Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений в рамках ДН |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| | | **Определение приверженности** к проводимому лечению и его эффективности по оценке самого пациента, выяснение причин невыполнения ранее назначенного лечения;<br><br>**Консультации врачей-специалистов:**<br>• врач-кардиолог — при гиперхолестеринемии (ОХС >8,0 ммоль/л) по медицинским показаниям;<br><br>**Оценка достижения целевых показателей здоровья:**<br>• показатели ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП в соответствии с индивидуальным планом лечения;<br>• уровень АД не более 130/80 мм рт.ст. или целевой уровень в соответствии с индивидуальным планом лечения;<br>• уровень глюкозы крови натощак <6,0 ммоль/л;<br>• ИМТ 18,5-24,9 кг/м$^2$, окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины);<br>• прекращение воздействия табака в любой форме;<br>• отказ от употребления алкоголя;<br>• здоровое питание с исключением трансжиров, с низким содержанием насыщенных жиров, с акцентом на потребление цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов и рыбы (при отсутствии противопоказаний и/или ограничений);<br>• физическая активность умеренной интенсивности — не менее 150-300 мин в нед., высокой интенсивности — не менее 75-150 мин в нед. (при отсутствии противопоказаний и/или ограничений);<br>• другие целевые по основному и сопутствующим заболеваниям;<br><br>**Краткое профилактическое консультирование (при наличии факторов риска)** включает обсуждение всех индивидуальных факторов риска (см. выше), рекомендации по профилактике модифицируемых факторов, психоэмоционального стресса, что важно для всех пациентов, особенно с отягощенным наследственным анамнезом;<br><br>**Назначение или корректировка немедикаментозной и медикаментозной терапии:** в соответствии с Клиническими рекомендациями "Нарушения липидного обмена, 2023" (см. Приложение 7, Приложение 9);<br><br>**Информирование пациента о результатах проведенного диспансерного осмотра:**<br>• информирование о течении болезни по данным объективной оценки;<br>• выдача рекомендаций, информирование о целевых уровнях показателей здоровья;<br>• информирование о необходимости регулярного динамического ДН (не реже 1 раза в год);<br>• информирование о необходимости прохождения диспансеризации и ежегодно профилактического медицинского осмотра, а также углубленной диспансеризации[4];<br>• разъяснение лицу с высоким риском развития жизнеугрожающего состояния (осложнения заболевания) и лицам, совместно с ним проживающим, правил неотложных действий (первой помощи) при их развитии и необходимости своевременного вызова скорой медицинской помощи. Обучение пациента алгоритмам действий при ухудшении состояния, в т.ч. информирование в доступной форме о первых симптомах инсульта или транзиторной ишемической атаки;<br>• назначение даты следующего диспансерного осмотра; |

[4] Приказ Минздрава России от 27 апреля 2021г № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 30 июня 2021г, регистрационный № 64042). СПС Консультант Плюс (дата обращения 07.08.2024).

**Таблица 1. Продолжение**

| Заболевание (код МКБ-10) | Регулярность профилактических посещений | Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений в рамках ДН |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| | | **Направление на вакцинацию:**<br>• против гриппа — ежегодно в августе-сентябре;<br>• против пневмококковой инфекции в соответствии с иммунным статусом пациента;<br>• против других инфекционных заболеваний[5];<br>• проверка/составление индивидуального плана вакцинопрофилактики;<br><br>**Направление пациента с наличием факторов риска ХНИЗ** в отделение/кабинет медицинской профилактики или центр здоровья для проведения углубленного профилактического консультирования с целью коррекции факторов риска;<br><br>**Оформление медицинской документации:**<br>• формы № 025/у "Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях",<br>• формы № 030/у "Контрольная карта диспансерного наблюдения"[6];<br>• формы № 057/у-04 "Направление на госпитализацию, восстановительное лечение, обследование, консультацию" (при необходимости)[7] |

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДЛП — дислипидемия, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, $HbA_{1c}$ — гликированный гемоглобин.

[5] Приказ Минздрава России от 06 декабря 2021г № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 декабря 2021г, регистрационный № 66435). СПС Консультант Плюс (дата обращения 07.08.2024).

[6] Приказ Минздрава России от 15 декабря 2014г № 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 февраля 2015г, регистрационный № 36160). СПС Консультант Плюс (дата обращения 07.08.2024).

[7] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004г № 255 "О Порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 декабря 2004г, регистрационный № 6188). СПС Консультант Плюс (дата обращения 07.08.2024).

## Приложение 1. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

**E78.0 Чистая гиперхолестеринемия**
Семейная гиперхолестеринемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, тип IIa
Гипер-бета-липопротеинемия
Гиперлипидемия, группа A
Гиперлипопротеинемия с липопротеинами низкой плотности
**E78.1 Чистая гиперглицеридемия**
Эндогенная гиперглицеридемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, тип IV
Гиперлипидемия, группа B
Гиперпре-бета-липопротеинемия
Гиперлипопротеинемия с липопротеинами очень низкой плотности
**E78.2 Смешанная гиперлипидемия**
Обширная или флотирующая бета-липопротеинемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, типы IIb или III
Гипербеталипопротеинемия с пре-бета-липопротеинемией
Гиперхолестеринемия с эндогенной гиперглицеридемией
Гиперлипидемия, группа C
Тубоэруптивная ксантома
Ксантома туберозная
**E78.3 Гиперхиломикронемия**
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, типы I или V
Гиперлипидемия, группа D
Смешанная гиперглицеридемия
**E78.4 Другие гиперлипидемии**
Семейная комбинированная гиперлипидемия
**E78.5 Гиперлипидемия неуточненная**
**E78.6 Недостаточность липопротеидов**
A-бета-липопротеинемия
Недостаточность липопротеидов высокой плотности
Гипо-альфа-липопротеинемия
Гипо-бета-липопротеинемия (семейная)
Недостаточность лецитинхолестеринацилтрансферазы
Танжерская болезнь
**E78.7 Другие нарушения обмена липопротеидов**
**E78.8 Нарушения обмена липопротеидов неуточненные**

**Таблица 2**

Классификация ДЛП (Всемирная организация здравоохранения, адаптировано из классификации Fredrickson) [3]

| Фенотип | | Синоним | Повышение уровня липопротеидов плазмы | Повышение уровня липидов плазмы | Атерогенность |
|---|---|---|---|---|---|
| I | a | Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеидлипазы | ХМ | ТГ | ? |
| | b | Наследственный дефицит апобелка CII | | | |
| | c | Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора липопротеидлипазы | | | |
| II | a | Семейная гиперхолестеринемия, полигенная наследственная гиперхолестеринемия | ЛНП | ХС | +++ |
| | b | Комбинированная гиперлипидемия | ЛНП, ЛОНП | ХС и ТГ | +++ |
| III | | Семейная дисбеталипопротеидемия | ЛПП | ТГ и ХС | +++ |
| IV | | Наследственная гипертриглицеридемия | ЛОНП | ТГ | + |
| V | | Смешанная гиперлипидемия | ХМ, ЛОНП | ТГ и ХС | + |

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин.

## Приложение 2. Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке

(Клинические рекомендаций Российского кардиологического общества "Стабильная ИБС 2020" [4])

Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке хоть и является субъективной, доказала свою эффективность в качестве оценки вероятности наличия ИБС. Большинство пациентов с ИБС предъявляют жалобы на атипичный болевой синдром, тогда как типичную стенокардию описывают всего 10-15% пациентов с ИБС.

**Таблица 3**

Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке

| | |
|---|---|
| Признаки типичной (несомненной) ангинозной боли при стенокардии | 1) боль (или дискомфорт) в области грудины, возможно, с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, реже — в эпигастральную область, длительностью от 2 до 5 (<20) мин. Эквивалентами боли бывают: одышка, ощущение "тяжести", "жжения", некоторые пациенты путают ее с изжогой;<br>2) вышеописанная боль (или одышка, как эквивалент боли) возникает во время физической и/или психоэмоциональной нагрузки. При тяжелой форме стенокардии боли могут возникать даже в состоянии покоя, но обязательно проявляются при нагрузке;<br>3) вышеописанная боль (или одышка) быстро исчезает после прекращения физической нагрузки или через 1-3 мин после приема нитроглицерина.<br><br>**Для подтверждения диагноза типичной (несомненной) стенокардии необходимо наличие у пациента всех трех вышеперечисленных признаков одновременно.** При этом необходимо учитывать, что эквивалентом физической нагрузки, вызывающим ангинозную боль, может быть кризовое повышение артериального давления с увеличением нагрузки на миокард, а также обильный прием пищи. |
| Атипичная боль при стенокардии | Боль соответствует только двум из трех типичным характеристикам боли (одышки, как эквивалента боли). |
| Признаки неангинозных (нестенокардитических) болей в грудной клетке | 1) боли локализуются попеременно справа и слева от грудины;<br>2) боли носят локальный, "точечный" характер;<br>3) боли продолжаются >30 мин после возникновения (до нескольких часов или суток), или носят постоянный, или "простреливающий", или "внезапно колющий (прокалывающий)", или пульсирующий характер. |

## Приложение 3. Физикальное обследование пациентов

**Липоидная дуга роговицы** — белый либо серовато-белый слой липидных отложений на периферии роговицы. Липоидная дуга может быть полной или только по верхнему краю [11]. Липоидная дуга роговицы имеет диагностическое значение у лиц моложе 45 лет (рисунок 1).

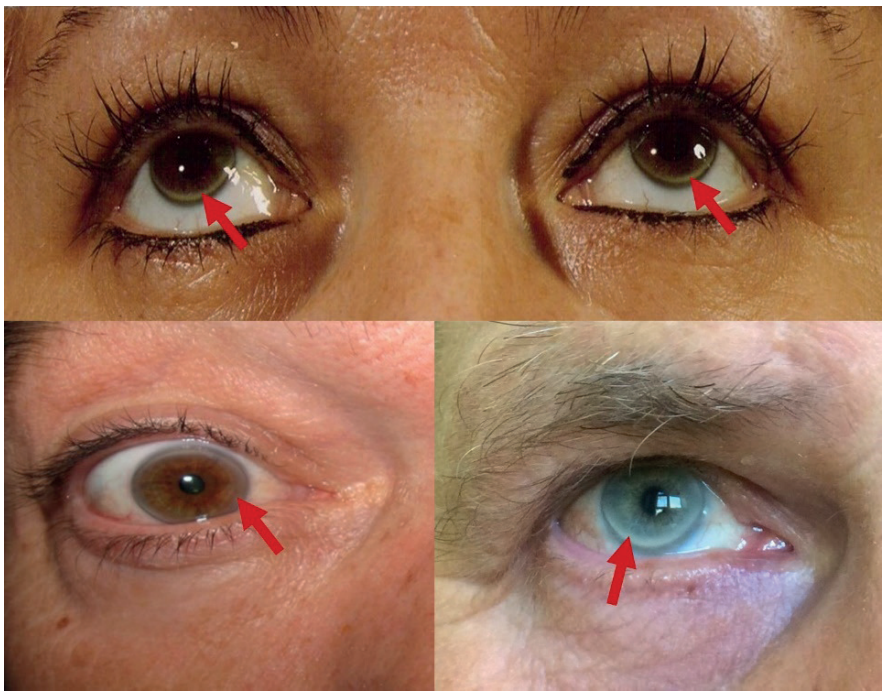


*Рис. 1* Липоидная дуга роговицы (красная стрелка) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Ксантомы** (*xanthomata*) — это очаговые образования различного цвета (от нормального до желто-коричневого, оранжевого или розового); чаще всего располагаются в области сухожилий, суставов, на ладонях, стопах, ягодицах, бёдрах.

Гистологически ксантомы представляют собой скопление ксантомных (пенистых) клеток, клеток-макрофагов, нагруженных липидами. Ксантомные клетки обычно имеют одно ядро, но встречаются и многоядерные клетки типа инородных тел (клетки Тутона); среди них могут быть гистиоциты и лимфоидные клетки. Фиброз обычно не наблюдается. В старых очагах преобладают фибробласты и новообразованные коллагеновые волокна, окружающие группы пенистых клеток. В дальнейшем фиброзная ткань замещает пенистые клетки.

**Ксантелазмы** — разновидность кожных ксантом. Плоские, желтоватые, слегка возвышающиеся над кожей век образования. Субъективных ощущений не вызывают [11]. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 3-5 см и более (рисунок 2).



*Рис. 2* Периорбитальные ксантелазмы у пациентки с гетерозиготной СГХС.

**Плоские ксантомы** представляют собой плоские мягкие образования овоидной или лентовидной формы желтого цвета, более заметно выступающие над уровнем кожи, чем ксантелазмы. Могут быть ограниченными (кожа век, складок) и распространенными, с локализацией в различных местах тела [11].

**Эруптивные ксантомы** (син.: *xanthoma papulosum multiplex*, множественные узелковые ксантомы) характеризуются множественными плоскими или полусферическими узелками от 2 до 6 мм в диаметре, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета с розово-синюшным венчиком у основания. Элементы высыпаний могут быть рассеянными по всему кожному покрову, но чаще — на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, спины, ягодиц (рисунок 3).

**Туберозные ксантомы** (син.: *xanthoma tuberosum*, узловатая ксантома, тубоэруптивная ксантома) встречаются у больных с СГХС в области разгибательных поверхностей коленных и локтевых суставов, на ягодицах. Высыпания — симметричные, безболезненные, плотной консистенции узлы величиной от 1,5 до 3,5 см в диаметре, желтоватого цвета с буроватым или синюшным оттенком (рисунок 3).



*Рис. 3* Эруптивные (красные стрелки), тубоэруптивные (синие стрелки) и сухожильные (пястные) (зеленые стрелки) ксантомы у пациентов с семейной дисбеталипопротеидемией (гиперлипидемия III типа) [5].

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Пальмарные ксантомы** (син.: ксантохромия ладонных складок). Разновидность эруптивных ксантом. Желтые подкожные отложения ремнантов липопротеидов в виде узелков в складках ладоней. Характерны для семейной дисбеталипопротеидемии (гиперлипидемия III типа) (рисунок 4) [6].



*Рис. 4* Ксантохромия ладонных складок у пациента с семейной дисбеталипопротеидемией (гиперлипидемия III типа).

**Сухожильные ксантомы** (син.: *xanthoma tendinea*, ксантома сухожилий) — плотные, медленно увеличивающиеся, опухолевидные образования желтого цвета, располагающиеся в области ахилловых сухожилий и сухожилий разгибателей пальцев (рисунки 3 и 5).

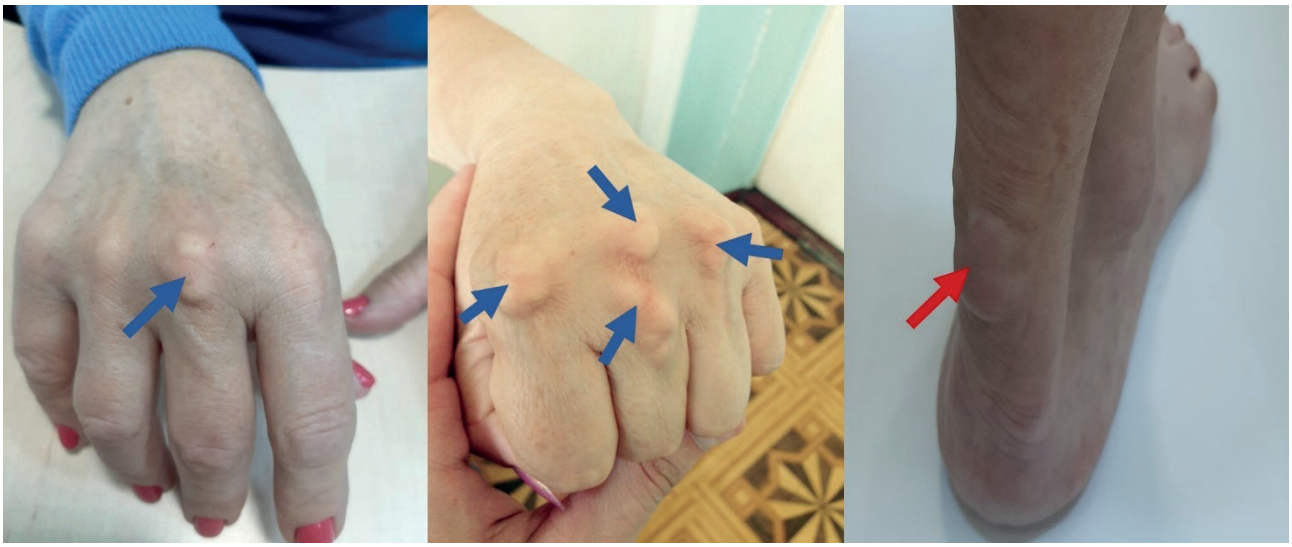


*Рис. 5* Сухожильные ксантомы (пястные — синяя стрелка, ахиллова сухожилия — красная стрелка) у пациентов с гетерозиготной СГХС.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

## Приложение 4. Критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) для диагностики гетерозиготной СГХС у взрослых (18 лет и старше)

Критерии DLCN (таблица 4) учитывают данные наследственного и индивидуального анамнеза, физикального обследования, наибольший уровень ХС ЛНП без приема ГЛТ (или на фоне приема ГЛТ с учетом его перерасчета в зависимости от дозы ГЛТ по формуле: ХС ЛНП (без терапии) = ХС ЛНП (на терапии) * коэффициент для расчета исходного уровня ХС ЛНП (таблица 5)) и результаты генетического тестирования. Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. С учетом набранной суммы балов СГХС может быть определенной, вероятной или возможной. Диагноз "СГХС" выставляется только при наличии определенной или вероятной формы.

**Таблица 4**

Критерии DLCN для диагностики гетерозиготной СГХС у взрослых

| Критерий | Баллы |
|---|---|
| **1. Семейный анамнез** | |
| Родственник 1-й степени родства с ранним (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза<br>или<br>Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го процентиля | 1 |
| Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы (в возрасте ее выявления <45 лет)<br>или<br>Дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го процентиля | 2 |
| **2. Индивидуальный анамнез** | |
| У пациента ранняя (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ИБС | 2 |
| У пациента раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с АСБ ⩾50% | 1 |
| **3. Физикальное обследование** | |
| Сухожильные ксантомы | 6 |
| Липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет | 4 |
| **4. Уровень ХС ЛНП** | |
| >8,5 ммоль/л | 8 |
| 6,5-8,4 ммоль/л | 5 |
| 4,9-6,4 ммоль/л | 3 |
| 4,0-4,8 ммоль/л | 1 |
| **5. Анализ ДНК** | |
| Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* | 8 |
| **Диагноз ставится на основании суммы баллов:**<br>"определенная" СГХС — >8 баллов<br>"вероятная" СГХС — 6-8 баллов<br>"возможная" СГХС — 3-5 баллов | |

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Таблица 5**

Перерасчет уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы ГЛТ [12]

| ГЛТ, доза | Коэффициент для расчета исходного уровня ХС ЛНП |
|---|---|
| **Аторвастатин, мг** | |
| 10 | 1,6 |
| 20 | 1,8 |
| 40 | 2,0 |
| 80 | 2,2 |
| **Розувастатин, мг** | |
| 5 | 1,8 |
| 10 | 1,9 |
| 20 | 2,1 |
| 40 | 2,4 |
| **Правастатин, мг** | |
| 10 | 1,2 |
| 20 | 1,3 |
| 40 | 1,5 |
| **Симвастатин, мг** | |
| 10 | 1,4 |
| 20 | 1,6 |
| 40 | 1,7 |
| 80 | 1,9 |
| **Эзетимиб, мг** | |
| 10 | 1,2 |
| **Аторвастатин/Эзетимиб, мг** | |
| 10/10 | 2,0 |
| 20/10 | 2,2 |
| 40/10 | 2,2 |
| 80/10 | 2,5 |
| **Розувастатин/Эзетимиб, мг** | |
| 10/10 | 2,5 |
| 20/10 | 2,7 |
| 40/10 | 3,3 |
| **Правастатин/Эзетимиб, мг** | |
| 10/10 | 1,5 |
| 20/10 | 1,6 |
| 40/10 | 1,7 |
| **Симвастатин/Эзетимиб, мг** | |
| 10/10 | 1,9 |
| 20/10 | 2,0 |
| 40/10 | 2,3 |
| 80/10 | 2,4 |

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

## Приложение 5. Стратификация ССР

Для оценки риска по шкале SCORE следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента [3]. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ОХС данного пациента. Если пациент находится между возрастными категориями, следует отнести его к более старшей возрастной группе. Исходный уровень риска оценивается по уровням ОХС и систолического АД до начала лечения, если эти данные известны (рисунок 6).

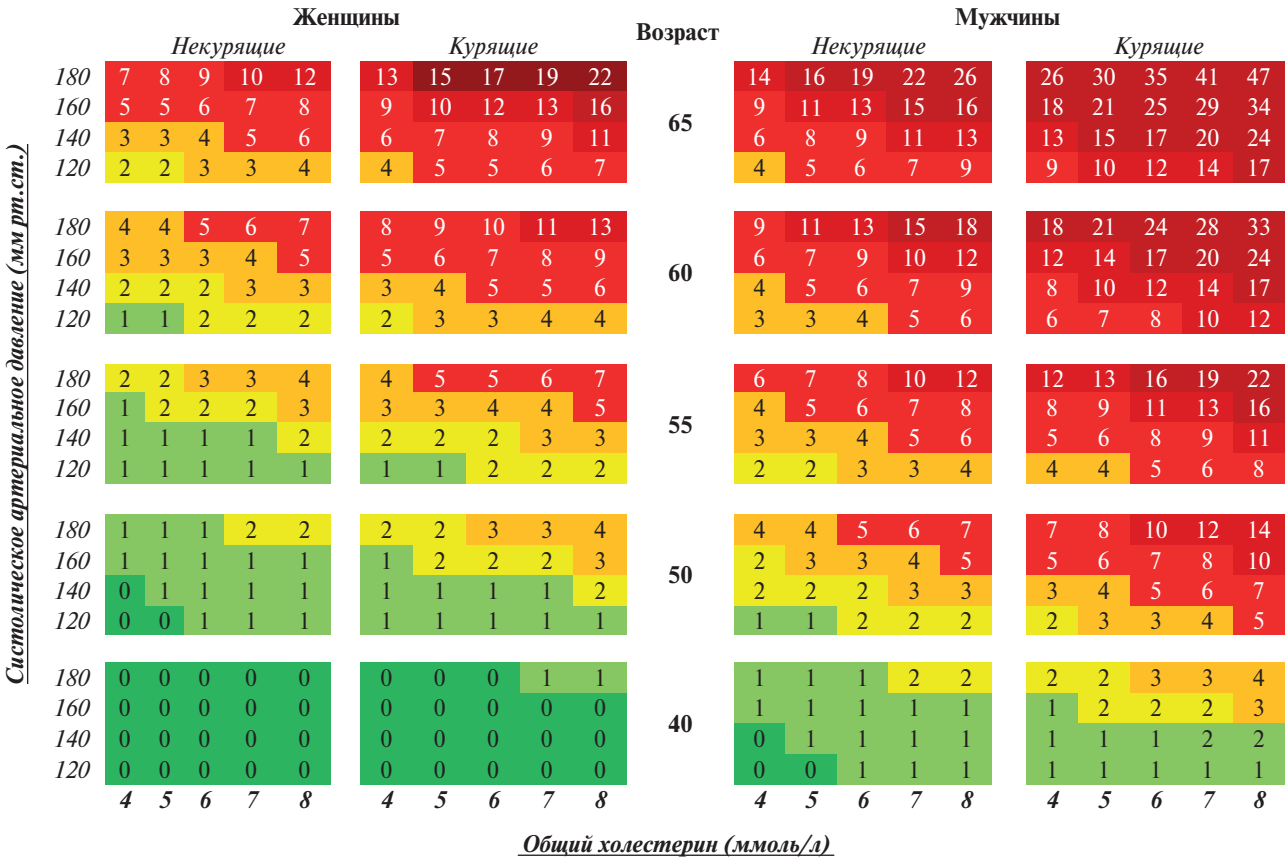



*Рис. 6* Шкала SCORE: 10-летний риск развития фатальных ССЗ [1].

Для оценки риска по шкале SCORE2 и SCORE2-OP [1] следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и холестерина, не связанного с ЛВП (ХС неЛВП), данного пациента.

ХС неЛВП рассчитывается по формуле: ХС неЛВП = ОХС–ХС ЛВП.

Если пациент находится между возрастными категориями, следует отнести его к более старшей возрастной группе. Исходный уровень риска оценивается по уровням ХС неЛВП и систолического АД до начала лечения, если эти данные известны (рисунок 7). Категории риска ССЗ на основе оценки SCORE2 и SCORE2-OP определяются в соответствии с возрастом согласно таблице 6.

Шкалы SCORE, SCORE2 и SCORE2-OP не могут быть использованы у пациентов с установленными ССЗ атеросклеротического генеза, СД, хроническая болезнь почек (ХБП), генетическими нарушениями липидного обмена (например, с СГХС), с вторичной АГ (в т.ч. при первичном гиперальдостеронизме), у беременных женщин.

Следует отметить, что практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP в Российской Федерации в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные в первую очередь с отсутствием повсеместной доступности определения ХС неЛВП (или необходимого для его расчета ХС ЛВП), и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения. Более того, валидация SCORE2 на российской популяционной выборке ЭССЕ-РФ из 7251 чел. показала, что оценки риска SCORE2 точны для российских мужчин и неточны для российских женщин.

При этом фактически все мужчины относятся к категории высокого или очень высокого ССР, в связи с чем под сомнение ставится правомерность интерпретации SCORE2 для мужчин. Предложена адаптированная интерпретация SCORE2 для популяции мужчин из России, согласно которой доля мужчин в ЭССЕ-РФ с "низким-умеренным" 10-летним риском ССЗ увеличилась с 2% до 18%, а доля мужчин с "очень высоким" риском ССЗ снизилась с 63% до 20% по сравнению с первоначальной интерпретацией [13].

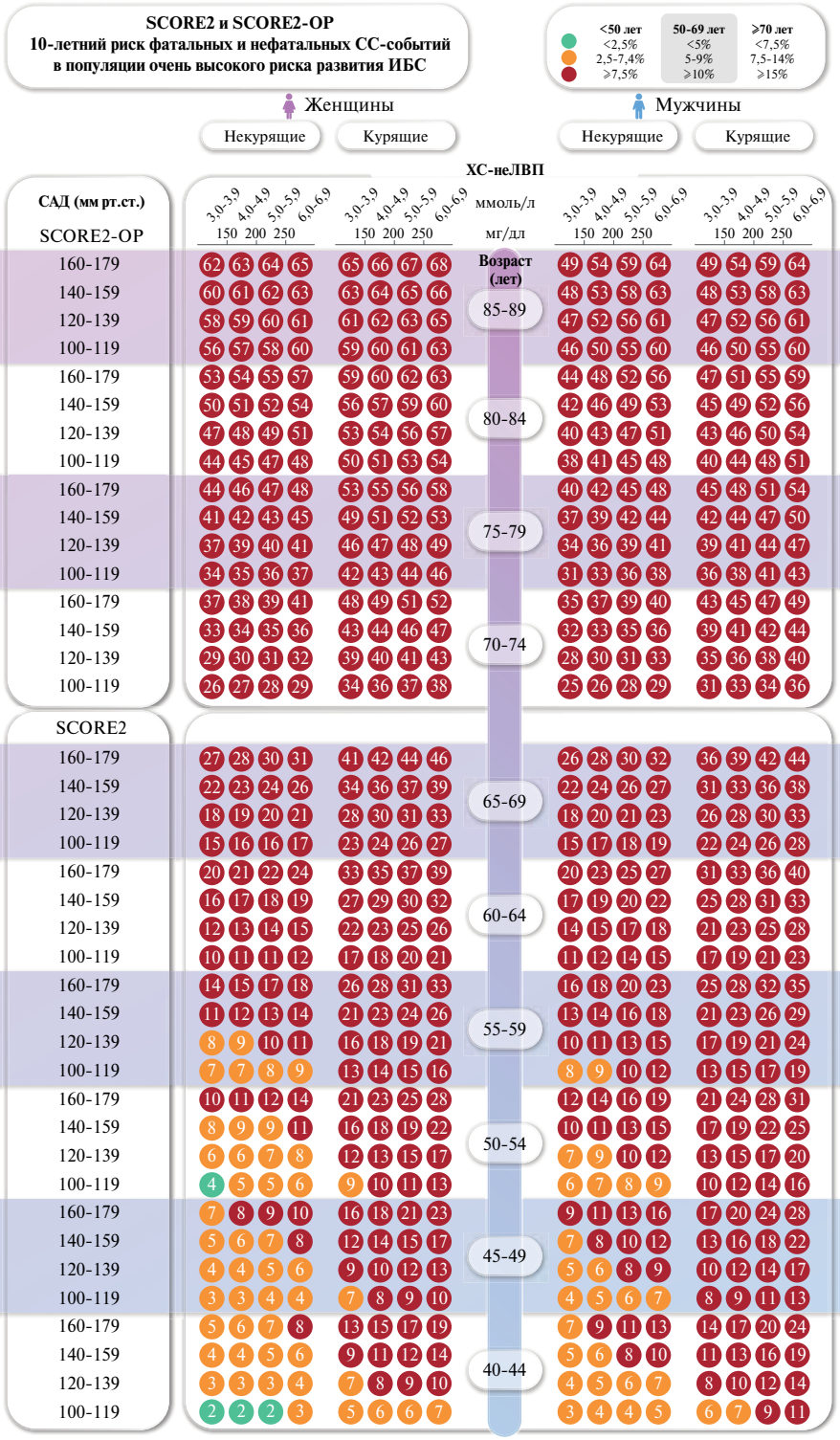



*Рис. 7* Шкала систематической оценки риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ SCORE2 и SCORE-OP (для старших возрастных групп)* [1].

Примечание: * — версия Шкалы для стран с очень высоким ССР (в т.ч. для Российской Федерации). ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СС — сердечно-сосудистый, ХС неЛВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности.

**Таблица 6**

Категории риска ССЗ на основе оценки SCORE2
у практически здоровых людей в соответствии с возрастом*

| Категории риска | <50 лет | 50-69 лет | ⩾70 лет |
|---|---|---|---|
| **Низкий или умеренный риск** ССЗ: коррекция ФР в целом не рекомендуется | <2,5% | <5% | <7,5% |
| **Высокий риск** ССЗ: следует рассмотреть возможность коррекции ФР | 2,5-<7,5% | 5-<10% | 7,5-<15% |
| **Очень высокий риск** ССЗ: коррекция ФР в целом рекомендуется (для в целом здоровых людей в возрасте ⩾70 лет рекомендация по лечению гиполипидемическими препаратами относится к классу IIb) | ⩾7,5% | ⩾10% | ⩾15% |

Примечание: * — таблица основана на материалах клинических рекомендаций "Нарушения липидного обмена" [1], приведены данные по SCORE2. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

**Таблица 7**

Категории ССР [2, 3]

| | |
|---|---|
| **Очень высокий** | При наличии любого из нижеуказанного:<br>• ССЗ **атеросклеротического** генеза, выявленное клинически или при визуализации.<br>ССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), стенокардии напряжения, коронарной реваскуляризации или других артериальных реваскуляризаций, инсульта/ТИА, аневризмы аорты или атеросклероза периферических артерий.<br>• ССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает значимую АСБ по данным КАГ, МСКТ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами >50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или УЗИ сонных артерий.<br>• СД + ССЗ атеросклеротического генеза и/или повреждение органов-мишеней:<br>– СКФ <45 мл/мин/1,73 м$^2$;<br>– СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м$^2$ + АКС 30-300 мг/г;<br>– Протеинурия (АКС >300 мг/г);<br>– Микроальбуминурия + ретинопатия + нейропатия.<br>• Тяжелая ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м$^2$ или СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м$^2$ + альбумин-креатининовое соотношение >30 мг/г).<br>• SCORE ⩾10%.<br>• Семейная гиперхолестеринемия с ССЗ атеросклеротического генеза или наличием иного большого ФР. |
| **Высокий** | Любой из нижеперечисленных:<br>• Значимо повышенный отдельный ФР, в частности ОХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД ⩾180/110 мм рт.ст.<br>• Пациенты с СД, не соответствующие ни умеренному, ни очень высокому ССР.<br>• ХБП средней тяжести:<br>– СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м$^2$ + АКС <30 мг/г;<br>– СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м$^2$ + АКС 30-300 мг/г;<br>– СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м$^2$ + АКС >300 мг/г.<br>• SCORE ⩾5% и <10%.<br>• Семейная гиперхолестеринемия без других больших ФР. |
| **Средний** | • Продолжительность СД <10 лет + отсутствие ПОМ + отсутствие других ФР.<br>• SCORE ⩾1% и <5% за 10-летний период. |
| **Низкий** | • SCORE <1%. |

Примечание: АКС — альбумин-креатининовое соотношение, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фактор(ы) риска, ХБП — хронические болезни почек, ХС — холестерин, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

## Приложение 6. Алгоритм принятия решений на основании результатов ультразвукового исследования артерий (УЗИ) (Консенсус российских экспертов. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов [10])

Наличие атеросклеротических бляшек в сонных и/или в бедренных артериях является модификатором ССР, оцененного по шкале SCORE. Проведение УЗИ и сонных, и бедренных артерий повышает точность оценки ССР.

**Алгоритм принятия решений на основании результатов УЗИ сонных артерий**

- При отсутствии АСБ в сонных артериях пациенту должно быть рекомендовано повторное УЗИ сонных артерий через 3 года;
- При наличии АСБ толщиной <1,5 мм и максимальном стенозе <25% полученные результаты УЗИ не влияют на стратификацию риска, пациенту должно быть рекомендовано повторное УЗИ сонных артерий через 2 года;
- При наличии АСБ толщиной ⩾1,5 мм и максимальном стенозе <25% у пациента как минимум высокий ССР;
- При максимальном стенозе 25-49% у пациента как минимум высокий ССР, повторное УЗИ сонных артерий рекомендуется проводить через 1 год, при отсутствии отрицательной динамики атеросклеротического процесса частоту исследований можно сократить до 1 исследования в 2-3 года;
- При выявлении максимального стеноза ⩾50% пациента следует отнести к категории очень высокого ССР, повторное УЗИ сонных артерий рекомендуется проводить через 1 год, при отсутствии показаний к хирургическому лечению и отрицательной динамики атеросклеротического процесса частоту исследований можно сократить до 1 исследования в 2-3 года;
- Наличие АСБ с признаками нестабильности (однородная гипоэхогенная, преимущественно гипоэхогенная, с гипоэхогенным компонентом, прилежащим к просвету артерии, нарушение целостности покрышки АСБ (разрыв капсулы, изъязвление), внутрипросветный тромбоз) вне зависимости от высоты АСБ и степени стеноза артерии указывает на очень высокий ССР у пациента, при этом повторное УЗИ сонных артерий рекомендуется через 6 мес. [14, 15] (рисунок 8);
- При наличии симптомов цереброваскулярной недостаточности у пациента с АСБ с признаками нестабильности и/или стенозом ⩾60% пациента следует направить на консультацию невролога и сосудистого хирурга.

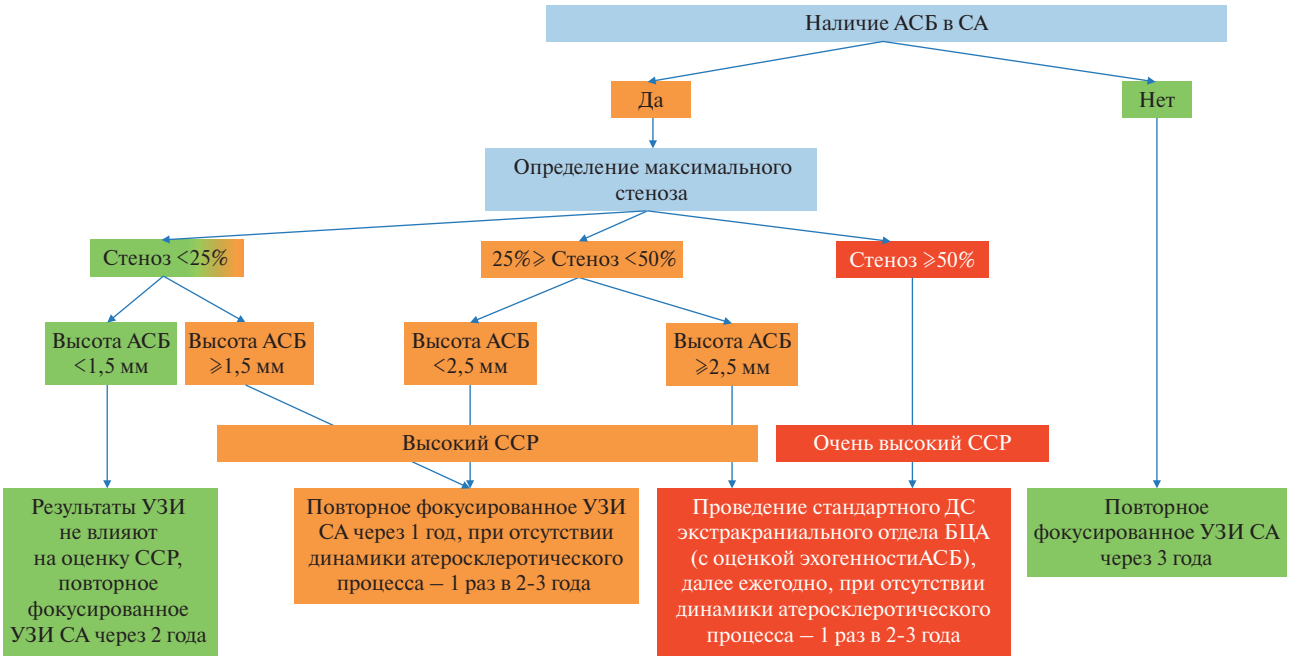



*Рис. 8* Алгоритм принятия решений на основании результатов УЗИ сонных артерий ([10] с изменениями авторов).
Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование.

**Алгоритм принятия решений на основании результатов УЗИ бедренных артерий**

- При отсутствии АСБ в бедренных артериях пациенту должно быть рекомендовано повторное УЗИ через 3 года;
- При наличии максимального стеноза <25% полученные результаты УЗИ не влияют на стратификацию риска, пациенту должно быть рекомендовано повторное УЗИ бедренных артерий через 2 года;
- При наличии максимального стеноза 25-49% пациента следует стратифицировать в категорию высокого ССР, при этом повторное УЗИ бедренных артерий должно быть проведено через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований возможно снизить до 1 раза в 2-3 года;
- При выявлении максимального стеноза ⩾50% пациента следует отнести к категории очень высокого ССР и направить на исследование лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). При ЛПИ >0,7 повторное УЗИ бедренных артерий должно быть проведено через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований возможно снизить до 1 раза в 2-3 года (рисунок 9);
- При наличии симптомов ишемии нижних конечностей и/или ЛПИ <0,7 пациента следует направить на консультацию сосудистого хирурга.

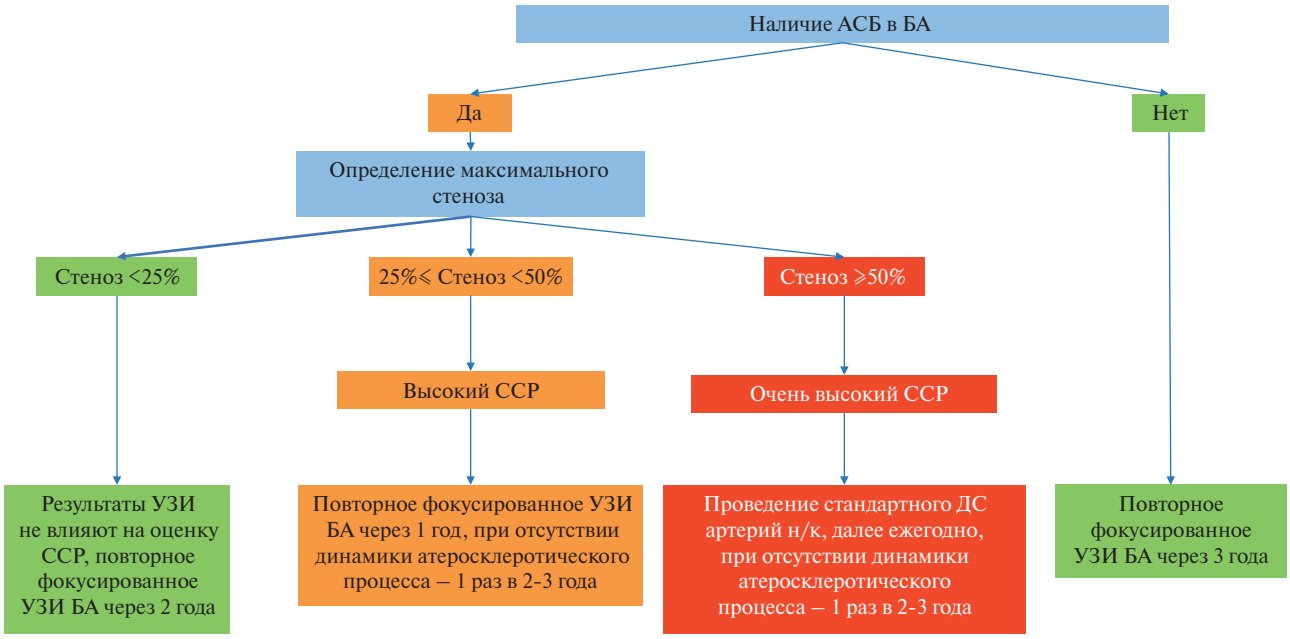



*Рис. 9* Алгоритм принятия решений на основании результатов УЗИ бедренных артерий [10].
Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование.

## Приложение 7. Оптимальные уровни ХС ЛНП, ХС неЛВП, ТГ и Лп(а)

**Таблица 8**

Оптимальные значения липидных параметров
в зависимости от категории риска [1]

| Параметр | Низкий риск | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск |
|---|---|---|---|---|
| ХС ЛНП, ммоль/л | **<3,0** | **<2,6** | **<1,8*** | **<1,4*** |
| ХС ЛВП, ммоль/л | мужчины >1,0; женщины >1,2 | | | |
| ХС неЛВП, ммоль/л | | | **<2,6** | **<2,2** |
| ТГ, ммоль/л | <1,7 | | | |
| Лп(а), мг/дл | **<50** | | **<30** | |

Примечание: * — и снижение ХС ЛНП >50% от исходного уровня. ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, неЛВП — липопротеиды невысокой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(а) — липопротеид(а), ХС — холестерин.

## Приложение 8. Немедикаментозное лечение ДЛП

**Гиполипидемическое питание** (см. прикрепленный ниже информационный материал).

Диетические факторы влияют на развитие атеросклеротических ССЗ либо непосредственно, либо через формирование традиционных факторов риска, таких как повышенные уровни липидов и/или глюкозы плазмы крови, а также АД. Важность соблюдения гиполипидемической диеты не может быть недооценена: снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к снижению случаев ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, смерти от ИБС, инсульта на 22% [16]. При этом в реальной клинической практике у пациентов с выраженной гиперлипидемией соблюдение гиполипидемической диеты позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 19% от исходного [17]. Тем не менее, несмотря на широкое освещение необходимости диетологической коррекции повышенного уровня ХС, питание пациентов с гиперлипидемией, в т.ч. наследственной высокоатерогенной СГХС [18], обычно не соответствует текущим клиническим рекомендациям.

Более высокое потребление фруктов, не содержащих крахмал, овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел и цельнозерновых продуктов наряду с более низким потреблением красного и промышленно переработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов, соли связано с более низкой частотой сердечно-сосудистой смерти [19]. Более того, замена животных жиров, включая молочный жир, растительными источниками жиров и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) может снизить риск развития ССЗ [20].

**Физическая активность** (ФА)

- Оценить исходный уровень ФА пациента, включая длительность занятий ФА (сколько минут в день и дней в неделю) и их интенсивность.
- Проинформировать пациента о пользе ФА для здоровья, необходимости повышения ФА в повседневной жизни и различных вариантах такой реализации (отказ от пользования лифтом дома/на работе и эскалаторами в метро, несколько упражнений через каждые 2 ч сидячей работы, использование велосипеда как транспортного средства и т.д.).
- Совместно с пациентом поставить реалистичную цель по уровню ФА, с постепенным увеличением ФА. Наиболее подходящий начальный уровень — умеренная аэробная ФА. Составить план и постепенно наращивать длительность и интенсивность занятий, добавляя по несколько минут в день, до тех пор, пока не будет достигнута поставленная цель.
- Для повышения уровня ФА или снижения сидячего образа жизни применяются вмешательства, основанные на теории поведения, такие как постановка целей и задач, переоценка целей, самоконтроль и обратная связь.
- Использование носимого устройства для оценки ФА может помочь увеличить ФА.
- Поощрять активность, которая людям нравится, и/или они могут включить ее в свой распорядок дня, поскольку такая деятельность с большей вероятностью будет устойчивой и выполняемой.

**Таблица 9**

Рекомендации по ФА [3]

| Рекомендации ФА | Класс[1] | Уровень[2] |
|---|---|---|
| Рекомендуется взрослым любого возраста стремиться к не <150-300 мин в нед. средней интенсивности или к 75-150 мин в нед. высокой интенсивности аэробной ФА, или эквивалентной комбинации из них, для снижения общей смертности, смертности от ССЗ и заболеваемости. | I | A |
| Взрослые, которые не могут выполнять 150 мин ФА средней интенсивности в нед. должны оставаться активными в соответствии с их возможностями и состоянием здоровья. | I | B |
| Рекомендуется сократить малоподвижный образ жизни и заниматься хотя бы легкой деятельностью на протяжении всего дня, чтобы снизить смертность и заболеваемость от всех причин и ССЗ. | I | B |
| Выполнение упражнений с отягощениями в дополнение к аэробной ФА рекомендуется 2 или более дней в нед., чтобы уменьшить смертность от всех причин. | I | B |
| Следует рассмотреть возможности вмешательства в образ жизни, такие как групповое или индивидуальное обучение, методы изменения поведения, консультирование по телефону и использование носимых устройств отслеживания активности. | IIa | B |

Примечание: [1] — класс рекомендаций, [2] — уровень доказательности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность.

**Таблица 10**

Классификация абсолютной и относительной интенсивности и примеры [3]

| Абсолютная интенсивность | | | Относительная интенсивность | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Интенсивность | МЕТ | Примеры | % ЧСС макс. | Оценка по шкале Борга | Разговорный тест |
| Легкая | 1,1-2,9 | Ходьба <4,7 км/ч, легкая домашняя работа | 57-63 | 10-11 | |
| Умеренная | 3-5,9 | Ходьба в умеренном или быстром темпе (4,1-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), уборка пылесосом, садоводство (стрижка газона), гольф (перетаскивание клюшек в тележке), теннис (парный разряд), бальные танцы, водная аэробика | 64-76 | 12-13 | Дыхание учащается, но совместимо с произнесением полных предложений |
| Высокая | ⩾6 | Спортивная ходьба, бег трусцой или бег, езда на велосипеде >15 км/ч, интенсивное садоводство (непрерывное копание или рыхление), плавание, теннис (одиночные игры) | 77-95 | 14-17 | Очень тяжелое дыхание, несовместимое с комфортным ведением беседы |

Примечание:

• МЕТ (метаболический эквивалент) — отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. Один МЕТ — это количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя и эквивалентное сжиганию 1 ккал/кг/ч.

• Шкала Борга — шкала индивидуального восприятия нагрузки, которая используется для контроля интенсивности тренировок. Она основана на собственном восприятии физических ощущений, которые человек испытывает во время нагрузки.

• % ЧСС макс. — процент от максимальной частоты сердечных сокращений (220 — возраст).

**Пример** последовательности действий для определения интенсивности нагрузки по показателю ЧСС, зарегистрированному на высоте нагрузки (например, во время ходьбы в быстром темпе) для человека в возрасте 60 лет.

**Действие 1** (определение максимально допустимой ЧСС для человека в возрасте 60 лет): *220 — 60 = 160 сокращений сердца в мин, т.е. для человека в возрасте 60 лет макс. ЧСС =160 уд./мин.*

**Действие 2** (определение ЧСС уд./мин, зарегистрированной во время ходьбы в быстром темпе): *остановить ходьбу, нащупать на лучевой или сонной артерии пульс и сосчитать его за 30 секунд, получаем, например, 55 уд./30 сек. Умножаем это на 2 и получаем ЧСС =110 уд./мин.*

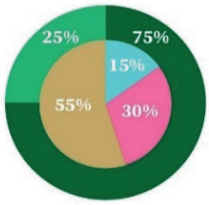
**Действие 3** (определение интенсивности физической нагрузки):

*Исходя из пропорции: 160 уд./мин составляет 100% ЧСС макс.*

*110 уд./мин составляет X% ЧСС макс.*

*Следовательно,* $X = \frac{(100 \times 110)}{160}$ *= 69% ЧСС макс., что соответствует нагрузке умеренной интенсивности (находится в диапазоне от 64 до 76% ЧСС макс., что в соответствии с таблицей 10 относится к нагрузке средней (умеренной) интенсивности).*

# ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ




- 75% растительных продуктов
- не более 25% – животных
- 10-15% белки
- не более 30% – жиры
- > 55% углеводы, преимущественно медленноусвояемые

+7 (495) 212-07-13
gnicpm.ru
Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

© ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все права защищены.

| | Рекомендовано | Ограничить | Исключить |
|---|---|---|---|
|  | Цельнозерновые крупы (ячмень, овес и геркулес, пшено, гречка, киноа, булгур, коричневый рис), хлеб ржаной, хлеб с отрубями и/или семенами (кунжута, подсолнечника, тыквы и др.) | Белый пшеничный хлеб, рис белый, макаронные изделия, сухие готовые завтраки (в том числе кукурузные хлопья) и каши быстрого приготовления | Сладкая сдоба (булочка, рогалик, пирожки и др.), кондитерские изделия, кекс, торт, печенье, пирожное<br>Изделия, приготовленные во фритюре: пончик, сладкий хворост, чак-чак |
|  | Свежие овощи, приготовленные овощи, грибы, салатная зелень и листовые овощи, свежеприготовленный сок с мякотью | Картофель, осветленный овощной сок | Овощи, приготовленные со сливочным маслом, сливками или майонезом |
|  | Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя | | |
|  | Свежие, сушеные и замороженные фрукты, ягоды, сухофрукты, свежеприготовленный сок с мякотью | Желе, варенье, консервированные фрукты, осветленный фруктовый сок | |
|  | Рыба, мясо птицы без кожи, кролик, яйца, морепродукты (моллюски, осьминоги, кальмары) | Телятина, постная говядина, свинина или баранина без видимого жира<br>Морепродукты (креветки и ракообразные) | Мясоколбасные изделия и деликатесы: колбаса, бекон, буженина, шейка, карбонад, окорок, корейка, свиные ребрышки<br>Субпродукты: печень, язык, почки и др.<br>Мясной фаст-фуд: хот-дог, гамбургер и др. |
|  | Молоко и молочнокислые продукты (1-2,5%), творог (1-5%), сметана (10-15%), сыр (до 18%), растительные молочные напитки (соевое молоко) | Сливочное масло – не более 2 ч.л. в день (10г) | Сливки, цельное молоко, сгущенное молоко, майонез, плавленые сырки, молочные продукты с добавленным сахаром (творожная масса, сырки, сладкие йогурты, молочные десерты) |
|  | Миндаль, фундук, грецкие орехи, семена подсолнечника, тыквы – 2 ст.л. ежедневно | Кешью, бразильский орех, арахис | Кокос, орехи в глазури, с солью или сахаром |
|  | Фруктовые и овощные чипсы, смоква, яблочная хрустила, сорбеты | Мед, горький шоколад, шоколад без сахара, зефир и пастила без сахара, мармелад из сиропа фруктов без сахара, фруктовое мороженое | Шоколад с сахаром, конфеты, шоколадное масло, сливочное мороженое, сладкие газированные напитки |
|  | Горчица, лимонный сок, растительное масло, травы свежие и сухие, специи, томатная паста без сахара, уксус, хрен, корень сельдерея, ткемали и т.п. | Кетчуп | Твердые маргарины, пальмоядровое масло в готовых изделиях (конфеты, кексы, печенье, торты), заменители животного жира (гидрогенизированные растительные масла) |
|  | Отваривание, тушение, гриль, приготовление на пару, запекание, вторичные бульоны | Обжаривание | Жарка, фритюр, первичные мясные и костные бульоны |

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ

## ЕСЛИ ВАМ НЕОБХОДИМО СНИЗИТЬ ВЕС

- Соблюдайте режим питания (плотный завтрак утром, хороший обед в полдень и легкий ужин за 3-4 часа до сна)
- Считайте калории (Ккал.) Для снижения веса необходимо тратить на 300-500 ккал больше, чем потреблять
- Постепенно расширяйте свою физическую активность
- Часто вес набирается на «мелочах» – учитывайте все потребляемое при расчетах
- Лучший десерт – это фрукт или ягоды
- (%) Снижайте вес постепенно – примерно на 5-10% в год
- Выпивайте стакан теплой чистой воды за 15-30 минут до приема пищи
- Если поздно вечером или ночью у Вас возникает чувство голода, выпейте теплое молоко или кефир 1,0-2,5% жирности или съешьте яйцо с овощами
- Используйте для подачи еды тарелки меньшего размера
- (GI) Выбирайте блюда с более низким гликемическим индексом
- Регулярно измеряйте и записывайте массу тела и окружность талии

| | САХАРНЫЙ ДИАБЕТ / ОЖИРЕНИЕ / ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ | ПОДАГРА | ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ |
|---|---|---|---|
| **Рекомендовано** | Употреблять продукты с низким гликемическим индексом – от 0 до 40<br>Снизить калорийность рациона при наличии избыточной массы тела или ожирения<br>При сахарном диабете: стевия (натуральный заменитель сахара) | Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот (оливкового масла)<br>Продукты, с повышенным содержанием витамина С (лимон, грейпфрут, вишня, смородина)<br>Достаточный водный режим (при отсутствии противопоказаний до 2 л/сутки): малый объем потребляемой жидкости способствует повышению концентрации мочевой кислоты в жидких средах организма<br>Мясо, птица и рыба в отваренном виде. При варке до 50% содержащихся в продукте пуринов переходят в бульон | Продукты, рекомендованные при гиполипидемическом питании |
| **Ограничить** | Кисло-сладкие фрукты (грейпфрут, апельсин, помело и др.)<br>Сладкие молочные продукты<br>Соленые, маринованные, жареные овощи<br>Утка, гусь, кожа птицы, печень, копчености, сосиски, сардельки, колбасы, ветчина, карбонаты, субпродукты<br>При сахарном диабете: аспартам, сахарин, ацесульфам калия | Соль и консервированную продукцию!<br>Животные продукты, богатые пуринами (мясо, морепродукты, субпродукты, утка, гусь, дичь) | Употребление соли (недосаливать пищу, заменить соль специями, лимонным соком, свежими и сушеными травами, кореньями)<br>Потребление алкоголя |
| **Исключить** | Быстро – и легкоусвояемые углеводы<br>Сдобное и слоеное тесто<br>Белый рис, манную и кукурузную крупы, макароны, мюсли, готовые сухие завтраки и каши быстрого приготовления<br>«Чистый» сахар, мед, кондитерские изделия (шоколад, конфеты, пирожные, торты, кексы, маффины, пончики, вафли, печенье), варенье, повидло, джем, сиропы, мармелад, зефир, пастилу, мороженое, сгущенное молоко<br>Сладкие напитки (лимонад и другие газированные напитки, пакетированный фруктовый сок, морсы с сахаром)<br>Крепкие, жирные бульоны и молочные супы с манной крупой, рисом, лапшой<br>Фаст-фуд (картофель-фри, хот-доги, гамбургеры), снеки (чипсы, сухарики, крендельки и др.)<br>Алкоголь<br>Фрукты и сухофрукты с высоким гликемическим индексом: хурма, банан, виноград, мандарины, арбуз, дыня, изюм, финики, инжир, консервированные и засахаренные фрукты, фрукты в глазури<br>При сахарном диабете: фруктозу, ксилит, сорбит | Все виды алкогольной продукции!<br>Первичные бульоны, можно только вторичные!<br>Консервированные продукты, мясо-колбасные изделия и деликатесы<br>Морепродукты, утка, гусь, дичь | Продукты с высокой степенью промышленной переработки (картофельные чипсы, сухарики, крекеры, мясокол-басные изделия и деликатесы), консервированную продукцию, соления и маринады |

© ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все права защищены.

## Приложение 9. Медикаментозная терапия ДЛП

**Основные классы препаратов для лечения ДЛП**

Для достижения целевого уровня (ЦУ) липопротеидов необходимо назначение ГЛТ. В настоящее время в арсенале врачей имеется высокоэффективная и безопасная ГЛТ.

К средствам, корректирующим уровень липидов плазмы крови, относят:

- статины,
- эзетимиб,
- ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9),
- фибраты,
- омега-3 ПНЖК.

**Статины**

Статины — один из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Статины уменьшают синтез холестерина в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы, ограничивающего скорость этапа биосинтеза холестерина. Уменьшение внутриклеточного холестерина способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению захвата ЛНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеидов, включая частицы, богатые ТГ.

Хотя уменьшение уровня ХС ЛНП является основным эффектом статинов, они обладают рядом других потенциально важных свойств (плейотропные эффекты статинов):

- коррекция эндотелиальной дисфункции,
- противовоспалительный эффект,
- противотромботическое действие,
- уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток,
- снижение оксидативного стресса.

В Российской Федерации представлены следующие статины (дозы в порядке возрастания гиполипидемического эффекта):

- розувастатин — 5, 10, 15, 20 и 40 мг;
- аторвастатин — 10, 20, 30, 40 и 80 мг;
- питавастатин — 1, 2 и 4 мг;
- симвастатин — 10, 20 и 40 мг.

Максимальное снижение ХС ЛНП на 50-55% возможно при применении высоких доз розувастатина (20-40 мг) и аторвастатина (40-80 мг). Для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения ССР наиболее эффективны розувастатин и аторвастатин.

**Эзетимиб**

Эзетимиб — селективный ингибитор абсорбции холестерина и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание холестерина на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС ЛНП из крови. Эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь ЦУ ХС ЛНП даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Эзетимиб доступен в единственной дозе — 10 мг (принимают 1 раз/сут.).

**Комбинированные гиполипидемические средства**

Комбинированную липидснижающую терапию можно рассматривать как стратегию первой линии липидснижающей терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

В случае повышения уровня ХС ЛНП выше 4,0 ммоль/л у больных очень высокого риска рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле.

Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. Комбинированное лечение продемонстрировало значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% по сравнению с монотерапией статином. Фиксированная комбинация статина с эзетимибом более эффективна в достижении ЦУ ХС ЛНП по сравнению с монотерапией статином и терапией свободной комбинацией статина с эзетимибом, и также значимо снижает смертность [21].

В Российской Федерации представлены следующие зарегистрированные фиксированные комбинации:

- аторвастатин + эзетимиб (10 мг+10 мг, 20 мг+10 мг, 40 мг+10 мг);
- розувастатин + эзетимиб (5 мг+10 мг, 10 мг+10 мг, 20 мг+10 мг, 40 мг+10 мг).

**PCSK9-таргетная терапия**

- алирокумаб — 75 мг и 150 мг подкожно с частотой введения 1 раз в 2 нед. или 300 мг 1 раз в мес.;
- эволокумаб — 140 мг подкожно с частотой введения 1 раз в 2 нед.;
- инклисиран — 284 мг (соответствует 300 мг инклисирана натрия) подкожно (после первой подкожной инъекции препарат вводят повторно через 3 мес., а затем каждые 6 мес.).

*Алирокумаб* и *эволокумаб* являются моноклональными антителами к PCSK9-белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме крови.

*Инклисиран* — химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). В гепатоцитах инклисиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови.

**Фибраты**

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPARα), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPARα-рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPARα-рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами.

В Российской Федерации доступен фенофибрат 145 мг (принимают 1 раз/сут.).

**Омега-3 ПНЖК**

Омега-3-ПНЖК в Российской Федерации доступны в виде комбинации этиловых эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в дозе 2-4 г/сут. Омега-3-ПНЖК влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов, особенно на концентрацию липопротеидов очень низкой плотности. Используются для снижения уровня ТГ.

**Таблица 11**

Интенсивность ГЛТ

| Лечение | Среднее снижение ХС ЛНП, % | |
|---|---|---|
| | Ожидаемое[1] | Клиническая практика[2] |
| Терапия статинами умеренной интенсивности | ~30 | 38,3 |
| Высокоинтенсивная терапия статинами | ~50 | 47,2-51,7 |
| Высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб | ~65 | 58,5-63,6 |
| Алирокумаб/эволокумаб/инклисиран | ~60 | 63,4 |
| Алирокумаб/эволокумаб/инклисиран + высокоинтенсивная терапия статинами | ~75 | 65,8-76,5 |
| Алирокумаб/эволокумаб/инклисиран + высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб | ~85 | 74,4-87,3 |

Примечание: [1] — [1], [2] — данные ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [17, 22]. ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Алгоритм медикаментозной терапии для достижения ЦУ ХС ЛНП**

• Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения ЦУ ХС ЛНП.

• При непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами следует рассмотреть снижение дозы препарата с последующей переоценкой переносимости.

• Пациентам, не достигшим ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в т.ч. статин с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб).

• У пациентов с очень высоким риском и недостижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью вторичной профилактики ССЗ.

• В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска (>4,0 ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб).

• В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (>5,0 ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина в максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитора PCSK9.

• У пациентов с очень высоким ССР без СГХС и недостижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимиба рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью первичной профилактики ССЗ.

• Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба.

• Пациентам с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли ЦУ ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, эволокумаба или инклисирана (рисунок 10).

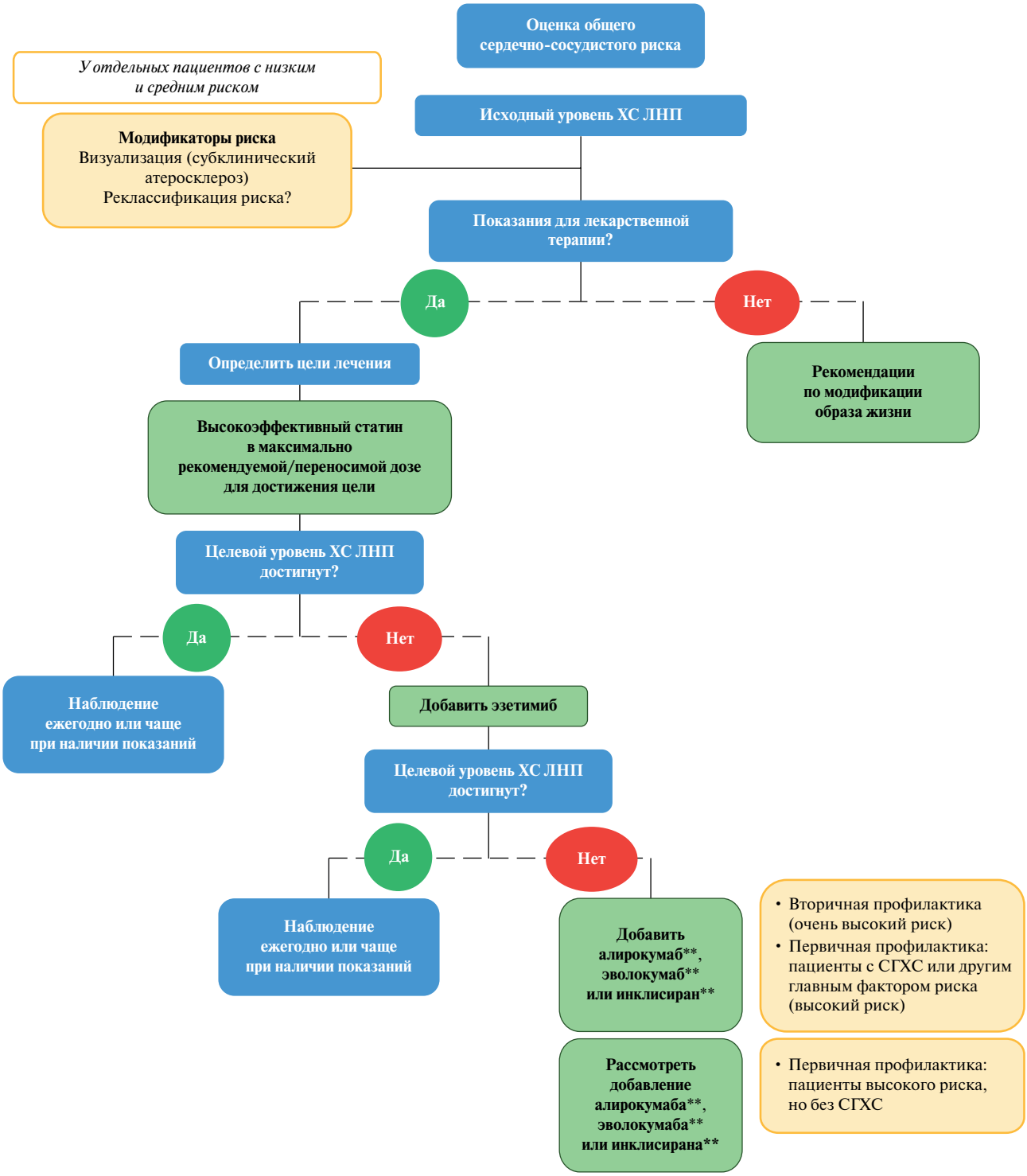



*Рис. 10* Ступенчатая схема применения гиполипидемических препаратов для достижения ЦУ ХС ЛНП для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1].

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин.

**Таблица 12**

Тактика назначения ГЛТ в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП ([23] с изменениями авторов)

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Сердечно-сосудистый риск (SCORE), %</td><td colspan="6">Исходные уровни ХС-ЛНП (без лечения)</td></tr>
<tr><td><1,4 ммоль/л (55 мг/дл)</td><td>от 1,4 до <1,8 ммоль/л (55 до <70 мг/дл)</td><td>от 1,8 до <2,6 ммоль/л (70 до <100 мг/дл)</td><td>от 2,6 до <3,0 ммоль/л (100 до <116 мг/дл)</td><td>от 3,0 до <4,9 ммоль/л (116 до <190 мг/дл)</td><td>>4,9 ммоль/л (>190 мг/дл)</td></tr>
<tr><td rowspan="10">Первичная профилактика (пациенты без ХНИЗ)</td><td>менее 1%<br>Низкий риск</td><td colspan="4">Рекомендации по ведению ЗОЖ</td><td>Модификация образа жизни, при отсутствии эффекта — фарм. терапия</td><td>Модификация образа жизни в сочетании с комб. фарм. терапией</td></tr>
<tr><td>Класс/уровень рекомендаций</td><td>I/C</td><td>I/C</td><td>I/C</td><td>I/C</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td></tr>
<tr><td>1-4%<br>Средний риск</td><td colspan="3">Рекомендации по ведению ЗОЖ</td><td colspan="2">Модификация образа жизни, при отсутствии эффекта — фармакологическая терапия</td><td>Модификация образа жизни в сочетании с комб. фарм. терапией</td></tr>
<tr><td>Класс/уровень рекомендаций</td><td>I/C</td><td>I/C</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td></tr>
<tr><td>5-9%<br>Высокий риск</td><td colspan="2">Рекомендации по ведению ЗОЖ</td><td>Модификация образа жизни, при отсутствии эффекта — фарм. терапия</td><td colspan="3">Модификация образа жизни в сочетании с комбинированной фармакологической терапией</td></tr>
<tr><td>Класс/уровень рекомендаций</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td><td>IIa/A</td><td>Ia/A</td><td>Ia/A</td><td>Ia/A</td></tr>
<tr><td>10% и более<br>Очень высокий риск</td><td>Рекомендации по ведению ЗОЖ</td><td>Модификация образа жизни, при отсутствии эффекта — фарм. терапия</td><td colspan="4">Модификация образа жизни в сочетании с комбинированной фармакологической терапией</td></tr>
<tr><td>Класс/уровень рекомендаций</td><td>IIa/B</td><td>IIa/B</td><td>I/A</td><td>I/A</td><td>I/A</td><td>I/A</td></tr>
</table>

Примечание: ССО — сердечно сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Алгоритм лечения гипертриглицеридемии**

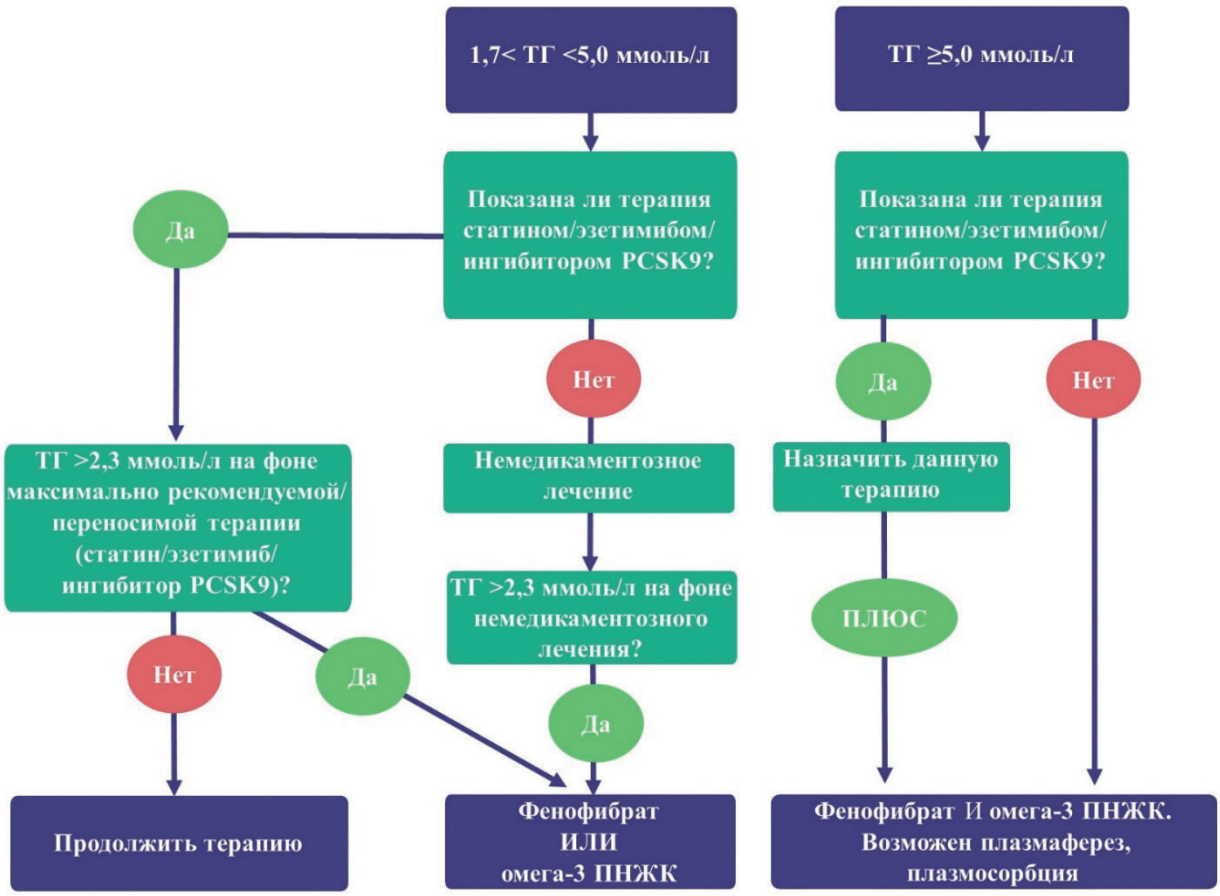



*Рис. 11* Алгоритм лечения гипертриглицеридемии.
Примечание: омега-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 2-4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза. ТГ — триглицериды.

## Приложение 10. Отдельные клинические ситуации [1]

**ДЛП и СД**

- СД 2 типа + очень высокий ССР — снижение ХС ЛНП ⩾50% от исходного и <1,4 ммоль/л;
- СД 2 типа + высокий ССР — снижение ХС ЛНП ⩾50% от исходного и <1,8 ммоль/л;
- СД 1 типа и высокий/очень высокий ССР — терапия статином;
- СД + терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но ЦУ ХС ЛНП не достигнут — интенсификация терапии;
- СД 2 типа + терапия статином + ТГ ⩾2,3 ммоль/л — добавление фенофибрата, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин + фенофибрат);
- СД + после интенсификации терапии статином ЦУ ХС ЛНП не достигнут — к статину добавить эзетимиб в т.ч. статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб);
- Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы PCSK9, всем пациентам с СД 2 типа высокого и очень высокого ССР с недостаточным снижением ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения ССР;
- СД 1 типа и СД 2 типа в возрасте ⩽30 лет с повреждением органов-мишеней и/или ХС ЛНП >2,5 ммоль/л — рекомендована терапия статином.

**ДЛП и ХБП**

На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а уровни ХС ЛВП снижены. Пациенты с ХБП 3-5 стадии имеют высокий или очень высокий ССР.

- У диализ-независимых пациентов с ХБП 3-5 стадии рекомендуется применение статина или комбинации статин/эзетимиб;
- У пациентов с ХБП 5 стадии с атеросклеротическими ССЗ, уже получающих статин, эзетимиб или комбинацию статин/эзетимиб, при начале диализа, рекомендовано продолжить исходную ГЛТ;
- Пациентам с ХБП 1-4 стадии и уровнем ТГ ⩾1,7 ммоль/л рекомендовано рассмотреть назначение омега-3 ПНЖК с целью снижения уровня ТГ;
- У пациентов с диализ-зависимой ХБП и не имеющих атеросклеротических ССЗ не рекомендуется начало терапии статином.

**ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства**

- У всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости рекомендовано начать или продолжить терапию статином в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных значений ХС ЛНП;
- Всем пациентам через 4-6 нед. после ОКС рекомендовано оценить достижение целевых показателей ХС ЛНП (снижение на 50% от исходного и <1,4 ммоль/л), безопасность терапии статином и, при необходимости, скорректировать дозы препаратов;
- Пациентам, через 4-6 нед. после ОКС, не достигшим ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, рекомендована комбинация статина с эзетимибом, в т.ч. статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб);
- Пациентам после ОКС при недостижении ЦУ ХС ЛНП через 4-6 нед. на фоне максимально переносимых доз статинов с и без эзетимиба рекомендовано присоединение ингибитора PCSK9;
- Пациентам с противопоказаниями к терапии статинами или подтвержденной непереносимостью статинов рекомендована терапия эзетимибом;
- У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статина и эзетимибом, рекомендовано раннее назначение (во время госпитализации в связи с коронарным событием) ингибитора PCSK9.

**ДЛП у пожилых**

• У пожилых лиц с атеросклеротическими ССЗ рекомендована терапия статином так же, как и у более молодых пациентов;

• При наличии высокого и очень высокого ССР для первичной профилактики рекомендована терапия статином;

• Пациентам старше 75 лет при наличии высокого и очень высокого ССР для первичной профилактики рекомендована терапия статином;

• У пожилых пациентов при наличии потенциального риска лекарственного взаимодействия рекомендуется назначать статин в низкой дозе с последующей титрацией до достижения ЦУ ХС ЛНП. При необходимости достижения более низкого ЦУ ХС ЛНП у пациентов очень высокого и экстремального ССР рассмотреть возможность комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимибом.

**ДЛП у женщин при беременности и лактации**

• Назначение гиполипидемических средств не рекомендуется при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. У пациенток с тяжелой гиперлипидемией возможно применение плазмафереза;

• У женщин с высоким или очень высоким ССР вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендуется назначение статинов для первичной профилактики ССЗ;

• Женщинам с целью вторичной профилактики вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендованы статины по тем же показаниям и с теми же ЦУ ХС ЛНП, как и мужчинам.

**ДЛП и цереброваскулярная болезнь**

• Пациентам с перенесенным ИИ рекомендована интенсивная ГЛТ с достижением ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л;

• Рекомендуется большинству пациентов с ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения ЦУ ХС ЛНП.

• Рекомендуется пациентам старше 75 лет, перенесшим ИИ или ТИА, начинать умеренноинтенсивную терапию статинами;

• Рекомендуется пациентам старше 75 лет с ИИ или ТИА, ранее получавшим высокоинтенсивную терапию статинами, продолжить ее, не изменяя режим интенсивности;

• Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА, не достигшим целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинами в течение 4-12 нед., добавление к терапии эзетимиба;

• Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и непереносимостью статинов назначение эзетимиба с целью достижения ЦУ ХС ЛНП;

• Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА добавление к проводимой терапии статинами и эзетимибом ингибитора PCSK9, с целью достижения ЦУ ХС ЛНП;

• Рекомендуется пациентам с ИИ и ТИА оценка эффективности проводимой ГЛТ, ее безопасности и приверженности пациента к проводимому лечению (включая изменение образа жизни).

**ДЛП и клапанные пороки сердца**

• Пациентам с аортальным стенозом без сопутствующей ИБС не рекомендовано начинать ГЛТ с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к такому лечению.

## Литература/References


1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.

4. Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Аронов Д. М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
5. Bockeria LA, Pokrovsky AV, Akchurin RS, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower extremity artery diseases. Moscow. 2019. 89 p. (In Russ.) Бокерия Л. А., Покровский А. В., Акчурин Р. С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва. 2019. 89 с. EDN LULSLW.
6. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(6):2893. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2893. doi:10.15829/1728-8800-2021-2893.
7. Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Applicability of Diagnostic Criteria and High Prevalence of Familial Dysbetalipoproteinemia in Russia: A Pilot Study. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13159. doi:10.3390/ijms241713159.
8. Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: 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.
9. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Standards of specialized diabetes care.2023.11th Edition. Diabetes mellitus. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.2023.11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.
10. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
11. Koshechkin VA, Malyshev PP, Rozhkova TA. Medical and genetic counseling for dyslipidemia: a guide for doctors. Publishing house GEOTAR Media. 2021 264 p. (In Russ.) Кошечкин В. А., Малышев П. П., Рожкова Т. А. Медико-генетическое консультирование при дислипидемиях: руководство для врачей. Издательство ГЭОТАР-Медиа. 2021г. 264 с. ISBN: 978-5-9704-6191-4.
12. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, et al. Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. Atherosclerosis. 2015;240(1):190-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.003.
13. Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. PLoS One. 2024;19(4):e0300974. doi:10.1371/journal.pone.0300974.
14. Saba L, Cau R, Murgia A, et al. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(1):62-75. doi:10.1016/j.jcmg.2023.09.005.
15. Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М. А., Иртюга О. Б., Янишевский С. Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
17. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):4-10. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-02.
18. Blokhina AV, Ershova AI, Kopylova OV, et al. Actual nutrition in adults with familial hypercholesterolemia. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023;92(4):49-58. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Копылова О. В. и др. Анализ фактического питания больных семейной гиперхолестеринемией. Вопросы питания. 2023;92(4):49-58. doi:10.33029/0042-8833-2023-92-4-49-58.
19. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2016;37(13):1079-81. doi:10.1093/eurheartj/ehv595.
20. Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. Am J Clin Nutr. 2016; 104(5):1209-17. doi:10.3945/ajcn.116.134460.
21. Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales J, et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2264-71.
22. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, et al. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):808-15. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Лимонова А. С. и др. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):808-15. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-01.
23. Drapkina OM, Drozdova LYu, Ipatov PV, et al. Follow-up monitoring of second health status group persons with high and very high cardiovascular risk. Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(6):4076. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Ипатов П. В. и др. Диспансерное наблюдение лиц второй группы здоровья с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):4076. doi:10.15829/1728-8800-2024-4076. EDN WNZCUQ.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

**Научно-практический рецензируемый медицинский журнал**

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

**Журнал с открытым доступом**

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

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

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

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

**Информация о подписке:** *www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

**Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Периодичность:** 12 раз в год

**Установочный тираж:** 5 000 экз.

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

**Ответственный переводчик**
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 28.12.2024

Цена свободная

**©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА**

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 12’2024 Часть 3

**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)
Баланова Ю. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)
Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойноткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар, 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, Тел. +7 (499) 553 67 78

**Издатель:** ООО "Силицея-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, *www.roscardio.ru*

Russian Society for Prevention of Noncommunicable Diseases

Russian Society of Cardiology

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

**Open Access**

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

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

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

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

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

**Subscription:**
*www.roscardio.ru/ru/subscription*

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

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

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

**Periodicity:** 12 issues per year

**Circulation:** 5 000 copies

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

**Translator**
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

**©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 12'2024 Part 3

**Editor-In-Chief**

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

**Deputy Chief Editors**

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

**Editorial Board**

**Senior editor**

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

**Executive Secretary**

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

**Content Editors**

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

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tuson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Yulia A. Balanova (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, UK)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

**Professional education**

**Deputy Chief Editor**

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

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

**Editorial office**

**Editorial Assistant**

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

**Proofreader**

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

**Managing editors**

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

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

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

# Содержание

## Часть 2

### Методические рекомендации

*Драпкина О. М., Бойцов С. А., Ершова А. И., Шепель Р. Н., Осипова О. А., Мешков А. Н., Блохина А. В., Ипатов П. В., Балахонова Т. В., Савченко Е. Д.*
Диспансерное наблюдение больных с нарушениями обмена липопротеидов и другими липидемиями врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации 113

## Часть 3

### Оригинальные статьи

#### *Артериальная гипертония*

*Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Моисеева В. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
Оценка сердечных вызванных потенциалов у пациентов с артериальной гипертензией 152

#### *Ишемическая болезнь сердца*

*Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М.*
Ишемия миокарда как причина приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца 161

#### *Кардиомиопатии*

*Зайченока М., Раменский В. Е., Киселева А. В., Букаева А. А., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.*
Исследование свойств не полностью пенетрантных вариантов генома, ассоциированных с кардиомиопатиями 172

#### *COVID-19 и болезни системы кровообращения*

*Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Драпкина О. М.*
Вакцинация против вируса SARS-CoV-2 у лиц с коморбидной патологией 182

*Драпкина О. М., Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Покровская М. С.*
Частота развития новой коронавирусной инфекции после вакцинации разными типами вакцин против вируса SARS-CoV-2 189

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

*Самородская И. В., Шепель Р. Н., Ключников И. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Возможности и резервы использования данных электронных медицинских карт в медицинских информационных системах на примере оценки причин обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и смерти у больных с острыми формами ишемической болезни сердца 195

# Contents

## Part 2

### Guidelines

*Drapkina O. M., Boytsov S. A., Ershova A. I., Shepel R. N., Osipova O. A., Meshkov A. N., Blokhina A. V., Ipatov P. V., Balakhonova T. V., Savchenko E. D.*
Outpatient monitoring of patients with lipoprotein metabolism disorders and other lipidemias by a general practitioner in primary care. Guidelines

## Part 3

### Original articles

#### *Arterial hypertension*

*Sukmanova A. A., Minenko I. A., Limonova A. S., Guseynova K. A., Bashankaeva Z. B., Moiseeva V. V., Ershova A. I., Drapkina O. M.*
Assessment of heart-evoked potentials in hypertensive patients

#### *Ischemic heart disease*

*Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M.*
Myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease

#### *Cardiomyopathy*

*Zaychenoka M., Ramenskiy V. E., Kiseleva A. V., Bukaeva A. A., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M.*
Properties of incompletely penetrant cardiomyopathy-associated genome variants

#### *COVID-19 and diseases of the circulatory system*

*Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Drapkina O. M.*
Vaccination against the SARS-CoV-2 in individuals with comorbidities

*Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S.*
COVID-19 incidence after vaccination with different types of vaccines against SARS-CoV-2

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

*Samorodskaya I. V., Shepel R. N., Klyuchnikov I. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Kakorina E. P., Drapkina O. M.*
Possibilities and reserves of using electronic medical records data in health information systems on the example of assessing the causes of visits to outpatient clinics and death in patients with acute forms of coronary artery disease

*Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? 206

*Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Drapkina O. M.*
Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making? 206

### *Факторы риска*

### *Risk factors*

*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., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Концевая А. В., Драпкина О. М.*
Влияет ли уровень психоэмоционального стресса на риск смерти в российской популяции. Результаты ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 215

*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.*
Does the level of psychological stress affect the death risk in the Russian population. Results of ESSE-RF and ESSE-RF2 215

*Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М.*
Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период 226

*Skripnikova I. A., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Drapkina O. M.*
Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period 226

*Зайченока М., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Жарикова А. А., Вяткин Ю. В., Михайлина В. И., Букаева А. А., Покровская М. С., Раменский В. Е., Драпкина О. М.*
Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия 234

*Zaychenoka M., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Zharikova A. A., Vyatkin Yu. V., Mikhailina V. I., Bukaeva A. A., Pokrovskaya M. S., Ramenskiy V. E., Drapkina O. M.*
Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia 234

### *Исследования и регистры*

### *Studies and registers*

*Лукьянов М. М., Гомова Т. А., Марцевич С. Ю., Шепель Р. Н., Сопленкова А. Г., Смирнов А. А., Валиахметов М. Н., Степанова Е. В., Савищева А. А., Драпкина О. М.*
Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения 243

*Luk'yanov M. M., Gomova T. A., Martsevich S. Yu., Shepel R. N., Soplenkova A. G., Smirnov A. A., Valiakhmetov M. N., Stepanova E. V., Savishcheva A. A., Drapkina O. M.*
Patients with atrial fibrillation after discharge from a multidisciplinary hospital: analysis of death risk and its causes based on 10-year follow-up data 243

*Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Якушин С. С., Андреенко Е. Ю., Переверзева К. Г., Козминский А. Н., Правкина Е. А., Кляшторный В. Г., Драпкина О. М.*
Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА 252

*Luk'yanov M. M., Martsevich S. Yu., Yakushin S. S., Andreenko E. Yu., Pereverzeva K. G., Kozminsky A. N., Pravkina E. A., Klyashtorny V. G., Drapkina O. M.*
Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry 252

### Клинический случай

### Clinical case

*Новохатская Е. А., Лимонова А. С., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса у пациента молодого возраста с миокардиальным мостиком. Клинический случай 263

*Novokhatskaya E. A., Limonova A. S., Ershova A. I., Drapkina O. M.*
Transient left bundle branch block in a young patient with a myocardial bridge: a case report 263

### Обзоры литературы

### Literature reviews

*Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования в клинической практике 271

*Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Drapkina O. M.*
MicroRNA as biomarkers of coronary artery disease in real-world practice 271

*Машкина Н. А., Ершова А. И., Копылова О. В., Драпкина О. М.*
Полнофеномные исследования ассоциаций как исследовательский инструмент для выявления новых патогенетических связей 281

*Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.*
Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы 290

*Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А., Федорченко Ю. Л.*
Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы) 299

**Мнение по проблеме**

*Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.*
Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии 307

*Ким О. Т., Драпкина О. М.*
От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни 316

*Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М.*
*MYBPC3*-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии 329

*Мамедов М. Н., Каримов А. К., Сарибекян Э. К., Зикиряходжаев А. Д.*
Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы 339

**Рецензия**

*Ким О. Т.*
Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. Обзор 346

**RU.SCIENTIA sine finibus**

*Мамедов М. Н., Родионова Ю. В.*
Российская наука на 35-м международном конгрессе кардиологов "Великая стена" и Азиатском конгрессе кардиологов 2024 349

**Совет экспертов**

*Драпкина О. М., Ховаева Я. Б., Васильев Л. М., Ермачкова Л. В., Кириллов А. О. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Цифровизация в здравоохранении" 353

*Mashkina N. A., Ershova A. I., Kopylova O. V., Drapkina O. M.*
Phenome-wide association studies as a research tool for identifying new pathogenetic links 281

*Berns S. A., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Veremeev A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.*
Biological age: problems and prospects. Literature review 290

*Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A., Fedorchenko Yu. L.*
Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review) 299

**Opinion on a problem**

*Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.*
Issues of concern and development of classifications of the main parameters of therapy quality and compliance. Part III: quality of pharmacotherapy 307

*Kim O. T., Drapkina O. M.*
From life history theory to clinical practice: potential markers of fast life strategy 316

*Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Drapkina O. M.*
*MYBPC3*-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy 329

*Mamedov M. N., Karimov A. K., Saribekyan E. K., Zikiryakhodjaev A. D.*
Risk factors and prevention of cardiovascular complications in breast cancer 339

**Review**

*Kim O. T.*
Obesity — the epidemic of the Anthropocene epoch: monograph. Review 346

**RU.SCIENTIA sine finibus**

*Mamedov M. N., Rodionova Yu. V.*
Russian Science at the 35th International Congress of Cardiology "Great Wall" and the Asian Congress of Cardiology 2024 349

**Expert consensus**

*Drapkina O. M., Khovaeva Ya. B., Vasilev L. M., Ermachkova L. V., Kirillov A. O., et al.*
The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Digitalization in healthcare" 353

*Драпкина О. М., Бакиров Б. А., Бакирова А. Э., Кляритская И. Л., Максимова Е. В. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты" 359

*Драпкина О. М., Викторова И. А., Друк И. В., Нечаева Г. И., Логинова Е. Н. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов" 364

*Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Бельтюков Е. К., Наумова В. В., Киселева Д. В. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Пульмонология: от реалий клинической практики к перспективным разработкам" 370

**Информация**

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2024 году 378

*Drapkina O. M., Bakirov B. A., Bakirova A. E., Klyaritskaya I. L., Maksimova E. V., et al.*
The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Gut microbiota: clinical aspects" 359

*Drapkina O. M., Viktorova I. A., Druk I. V., Nechaeva G. I., Loginova E. N., et al.*
The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Connective tissue diseases: diagnostic and therapeutic challenges" 364

*Drapkina O. M., Avdeev S. N., Beltyukov E. K., Naumova V. V., Kiseleva D. V., et al.*
The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Pulmonology: from real clinical practice to promising developments" 370

**Information**

List of materials published in the journal Cardiovascular therapy and prevention in 2024 378

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

# XIV

Международный

# ИНТЕРНЕТ КОНГРЕСС

специалистов по внутренним болезням

**10–13 ФЕВРАЛЯ 2025 Г.**




- ТЕРАПИЯ
- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- ГЕНЕТИКА
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ФТИЗИАТРИЯ
- РЕНТГЕНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
- ПРОФИЛАКТИКА
- ДЕРМАТОЛОГИЯ
- ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
- ГЕМАТОЛОГИЯ

Реклама

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4229.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4229
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Оценка сердечных вызванных потенциалов у пациентов с артериальной гипертензией

Сукманова А. А.[1,2], Миненко И. А.[1], Лимонова А. С.[1], Гусейнова К. А.[1], Башанкаева З. Б.[3], Моисеева В. В.[2], Ершова А. И.[1], Драпкина О. М.[1]

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

В последние годы активно изучается интероцепция, описываемая как способность восприятия сигналов внутренних органов. Однако взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и нейрофизиологическими показателями интероцепции остается мало изученной.

**Цель.** В настоящей работе проведено изучение нейрофизиологических маркеров интероцепции в группе пациентов с АГ. В качестве нейрофизиологических маркеров были использованы сердечные вызванные потенциалы (СВП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 41 пациент с АГ (22-50 лет, 80,5% принимали гипотензивную терапию) и 41 человек из группы контроля (26-50 лет), сопоставимые по полу и возрасту. Интероцепцию исследовали на поведенческом уровне с помощью оценки точности ощущений сердцебиений (ТОС) в тесте с нажатием и на нейрональном уровне с применением метода электроэнцефалографии для регистрации СВП. Участники заполняли опросник "Торонтская шкала алекситимии".

**Результаты.** Не было обнаружено значимых различий в ТОС и амплитудах СВП между пациентами с АГ и контрольной группой, а также значимых взаимосвязей между ТОС и амплитудами СВП в обеих группах. Были обнаружены значимые положительные корреляции между амплитудами СВП и показателями алекситимии в обеих группах.

**Заключение.** Различия в амплитудах СВП между пациентами с АГ и контрольной группой не были выявлены. Однако впервые была продемонстрирована связь между трудностями в распознавании эмоций и амплитудами СВП у пациентов с АГ, подтверждающая гипотезу о взаимодействии данных процессов на уровне островковой коры.

**Ключевые слова:** интероцепция сердца, артериальная гипертензия, тест с нажатием, алекситимия, электроэнцефалограмма, сердечные вызванные потенциалы.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

**Поступила** 07/10-2024
**Рецензия получена** 17/10-2024
**Принята к публикации** 30/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Моисеева В. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. Оценка сердечных вызванных потенциалов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4229. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4229. EDN CZISDZ

## Assessment of heart-evoked potentials in hypertensive patients

Sukmanova A. A.[1,2], Minenko I. A.[1], Limonova A. S.[1], Guseynova K. A.[1], Bashankaeva Z. B.[3], Moiseeva V. V.[2], Ershova A. I.[1], Drapkina O. M.[1]

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

In recent years, interoception, described as the ability to perceive signals from internal organs, has been actively studied. However, the relationship between cardiovascular diseases and neurophysiological characteristics of interoception remains poorly understood.

**Aim.** In this work, we studied neurophysiological markers of interoception in a group of patients with hypertension. Heart-evoked potentials (HEPs) were used as neurophysiological markers.

**Material and methods.** The study included 41 patients with HTN (22-50 years old, 80,5% received antihypertensive therapy) and 41 people from the control group (26-50 years old), matched for sex and age. Interoception was studied at the behavioral level by heartbeat tracking task (HTT) and at the neuronal level by the electroencephalography method to record HEPs. Participants filled out the Toronto Alexithymia Scale questionnaire.

*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, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0009-0001-4997-6982, Моисеева В. В. — к.б.н., зам. директора, в.н.с., ORCID: 0000-0001-8729-1610, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, 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].

**Results.** No significant differences in the accuracy of heartbeat sensations and HEP amplitudes were found between the HTN and control group, as well as significant relationships between accuracy of heartbeat sensations and HEP amplitudes in both groups. Significant positive correlations were found between the HEP amplitudes and the alexithymia indices in both groups.

**Conclusion.** No differences in HEP amplitudes were found between the patients with hypertension and the control group. However, for the first time, a relationship was demonstrated between difficulties in recognizing emotions and HEP amplitudes in hypertensive patients, confirming the hypothesis about the interaction of these processes at insular cortex level.

**Keywords:** cardiac interoception, hypertension, tracking task, alexithymia, electroencephalogram, heart-evoked potentials.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

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, Moiseeva V. V. ORCID: 0000-0001-8729-1610, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: asukmanova@hse.ru

**Received:** 07/10-2024
**Revision Received:** 17/10-2024
**Accepted:** 30/10-2024

**For citation:** Sukmanova A. A., Minenko I. A., Limonova A. S., Guseynova K. A., Bashankaeva Z. B., Moiseeva V. V., Ershova A. I., Drapkina O. M. Assessment of heart-evoked potentials in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4229. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4229. EDN CZISDZ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, САД — систолическое артериальное давление, СВП — сердечный вызванный потенциал, СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМГ — электромиография, TAS-20-R — Toronto Alexithymia Scale.

### Ключевые моменты

**Что известно о предмете исследования?**

- Сердечный вызванный потенциал (СВП) — это один из нейрофизиологических маркеров интероцепции. Однако его связь с точностью ощущения сердцебиения, которая является наиболее популярным поведенческим методом оценки интероцепции, не до конца изучена.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Настоящая работа представляет собой первое исследование, посвященное изучению СВП у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 22 до 50 лет.
- В рамках этого исследования впервые проанализирована связь между эмоциональной обработкой и СВП у пациентов с артериальной гипертензией.

### Key messages

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

- Heart-evoked potentials (HEPs) is one of the neurophysiological markers of interoception. However, its relationship with the accuracy of heartbeat sensation, which is the most popular behavioral method for assessing interoception, is not fully understood.

**What might this study add?**

- This work is the first study devoted to the study of HEPs in hypertensive patients aged 22 to 50 years.
- This study is the first to analyze the relationship between emotional processing and HEPs in hypertensive patients.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое представляет серьёзную проблему для общественного здравоохранения, поскольку оно способствует повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всём мире [1]. Профилактика и лечение АГ остаются актуальными задачами современной медицины.

Одним из потенциальных механизмов, влияющих на развитие АГ, является интероцепция, описываемая как способность воспринимать сигналы внутренних органов [2]. Изучение интероцепции сердечного ритма ("кардиоцепции") привлекает все большее внимание исследователей из-за связи данного феномена с широким спектром неврологических, психических [2] и кардиологических патологий [3].

Существуют убедительные доказательства наличия связи между повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и риском развития АГ. По данным метаанализа увеличение ЧСС в покое на 10 уд./мин повышает риск развития АГ на 11% [4], что указывает на возможную связь между сниженной интероцепцией и развитием АГ. Также предполагается, что интероцепция влияет на переживание эмоций [5], поскольку исследования нейровизуализации демонстрируют, что островковая кора регулирует механизмы как интероцептивной, так и эмоциональной обработки [6]. Взаимосвязь между интероцепцией и эмоциями особенно актуальна в контексте АГ, поскольку существуют убедитель-

ные доказательства влияния стресса на повышение артериального давления (АД) [7]. Понимание взаимосвязи между интероцепцией и эмоциональной обработкой у пациентов с АГ имеет важное значение для терапевтической практики. Развитие интероцепции с помощью целенаправленных тренингов потенциально может улучшить эмоциональную регуляцию и общее состояние сердечно-сосудистой системы и помочь пациентам эффективнее справляться со стрессом и контролировать АД.

Интероцепция часто оценивается с помощью поведенческих тестов, направленных на отслеживание и подсчет сердцебиения в заданные интервалы времени [8]. Однако поведенческие меры являются ненадежными, поскольку на них могут влиять изменение физиологических параметров (вариабельность ЧСС и дыхание) [9], эмоциональное состояние [2] и внимание участников [10]. Чтобы обойти потенциальные ограничения поведенческих методов, исследователи изучают нейрофизиологические показатели, позволяющие объективно оценить интероцепцию. Одним из потенциальных нейрофизиологических маркеров интероцепции является сердечный вызванный потенциал (СВП), регистрируемый с использованием метода электроэнцефалографии (ЭЭГ). Предполагается, что СВП, возникающий во временно́м окне 200-600 мс после R-пика, отражает кортикальную обработку сердечной активности [11]. Однако взаимосвязь между СВП и точностью ощущения сердцебиений (ТОС), измеряемой с помощью поведенческих тестов, остается предметом дискуссии. В недавнем метаанализе была обнаружена лишь умеренная взаимосвязь между амплитудами СВП и поведенческими показателями интероцепции [10]. Однако группа Yoris A, et al. [12] обнаружила снижение амплитуд СВП в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, дальнейшие исследования позволят проверить применимость СВП в качестве нейрофизиологического маркера для оценки интероцептивной точности в группе пациентов с АГ.

Цель исследования — изучение нейрофизиологических маркеров интероцепции в группе пациентов с АГ. В задачи исследования входило сравнение амплитуд СВП в группе пациентов и контрольной группе, а также изучение связи между амплитудами СВП, оценками ТОС и эмоциональной обработкой для многомерной характеристики феномена интероцепции в группе АГ.

## Материал и методы

**Выборка исследования**

В исследование было включено 82 человека (52 мужчины), медиана возраста (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75] =40 [33; 45] лет). Участники были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту: лица с диагнозом АГ (41 человек) и контрольная группа (КГ; 41 человек). В группе АГ диагноз был установлен на основании действующих клинических рекомендаций [13]. 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 были исключены на основании суточного мониторирования АД и холтеровского мониторирования.

Критерии невключения: 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 ⩾15 мм и пр.); значимый атеросклероз центральных или периферических артерий (стеноз артерий ⩾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) ⩾35 кг/м$^2$; клинически значимая патология печени, почек, легких.

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

**Клинические данные**

Перед исследованием измеряли рост и вес участников и рассчитывали ИМТ по формуле: ИМТ=вес (кг)/рост (м)$^2$.

После проведения поведенческих тестов для оценки интероцепции у участников измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД. В рамках исследования была собрана информация о факте наличия у пациента гипотензивной терапии и статусе курения.

**Оценка алекситимии**

Перед началом исследования участники заполняли психологический опросник, направленный на оценку алекситимии (Торонтская шкала алекситимии, Toronto Alexithymia Scale; TAS-20-R) [14].

**Поведенческий тест для оценки интероцепции сердца**

Инструкции для выполнения интероцептивного теста были продемонстрированы на компьютере, ответы участников были зарегистрированы с помощью клавиатуры и мыши. В качестве задания для оценки кардиоцепции участники выполняли тест с нажатием на клавишу [15]. Участникам было предложено отслеживать свое сердцебиение в течение 2,5 мин и нажимать на кнопку клавиатуры указательным пальцем ведущей руки после каждого ощущаемого сердечного сокращения (СС). Для расчета ТОС был использован показатель средней разницы (mean distance, md) между частотой нажатий и частотой СС в перекрывающихся временных окнах. ТОС участников, не совершивших ни одного нажатия, была оценена как 0.

Подробная информация о процедуре проведения теста с нажатием и методе расчета ТОС содержится в публикации нашей рабочей группы [16].

**Электрофизиологические данные**

В покое (перед выполнением теста для оценки интероцепции сердца) и во время теста с нажатием была проведена регистрация ЭЭГ, электромиография (ЭМГ) и электрокардиограмма (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: первая пара была установлена на переднюю поверхность предплечья, вторая — на 2 см ниже ключиц в подключичной ямке, третья — на шею [17]. На первом этапе обработки для каждой пары ЭКГ электродов была вычислена разница между активностью, зарегистрированной на левой и правой сторонах тела участников. Затем данные ЭКГ были отфильтрованы в диапазоне 0,5-45 Гц. Для расчета R-пиков были использованы отведения, установленные на предплечьях. Они продемонстрировали наибольшие амплитуды R-пиков и были наименее подвержены влиянию двигательной активности. Определение R-пиков и экстрасистолических сокращений было выполнено полуавтоматически с помощью пакета MNE-Python при последующей визуальной проверке врачами-кардиологами. В расчете ТОС были учтены пики синусового ритма 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 с 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.

Запись ЭЭГ осуществлялась с использованием 36 Ag/AgCl электродов, установленных согласно международной системе 10-20. Каналы T3 и T4 были использованы в качестве ипсилатеральных онлайн-референсов: для левосторонних электродов — канал T3, для правосторонних — T4, а для электродов, расположенных вдоль центральной сагиттальной линии — среднее значение (T3+T4)/2. Импеданс для всех каналов во время записи не превышал 20 кОм. Два электрода для проведения электроокулографии (исследования глазных мышц) были размещены на латеральных сторонах глаз. Данные ЭЭГ были очищены от артефактов, вызванных движением глаз и сердечным полем (cardiac field artefact, CFA). Для этого использовался анализ независимых компонент (алгоритм fastica), который объяснял 99% дисперсии. Для коррекции артефактов были выбраны не >3-х компонентов, связанных с движением глаз, и не >2-х компонентов CFA. Данные ЭЭГ были отфильтрованы в диапазоне 0,5-20 Гц. Каналы, загрязненные двигательными и техническими артефактами, были подвергнуты интерполяции. Затем в записи ЭЭГ были выделены участки (эпохи) от 0,2 до 0,6 с после появления R-пиков в ЭКГ, из которых была вычтена средняя амплитуда в интервале от 0,2 до 0,1 с до R-пика. Эпохи были усреднены отдельно для каждого канала. Мы исключали эпохи, привязанные по времени к экстрасистолам, две эпохи до и одну после них, а также эпохи с интервалами между R-пиками <0,6 с. Алгоритм AutoReject был применен для удаления или интерполяции зашумленных эпох. После процедуры автоматического удаления артефактов была проведена дополнительная визуальная оценка эпох. Записи, в которых было удалено >20% эпох, были исключены из анализа.

**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 показателей алекситимии между группами использовался непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок с поправкой Бонферрони на множественные сравнения (в количестве пяти). Сравнение амплитуд СВП между группами в состоянии покоя и во время выполнения теста было проведено с использованием непараметрического пространственно-временно́го пермутационного теста, в основе которого лежит метод Монте-Карло. Тест устранял проблему множественных сравнений амплитуд СВП в каждый момент времени между группами. Тест проводился в среде Python с использованием библиотеки MNE и включал несколько этапов, которые последовательно были выполнены для оценки значимости наблюдаемых эффектов между группами. Во-первых, амплитуды СВП случайным образом были распределены между участниками групп с сохранением пространственной принадлежности к каналам, после чего данные новых групп сравнивались в каждый момент времени по каналам с помощью t-теста для независимых выборок. Во-вторых, из точек, где t-значения превышали порог, выбирался кластер с наибольшей суммой t-значений. Шаги один и два повторялись 1000 раз для формирования распределения t-значений кластеров и проверки нулевой гипотезы. После этого в t-статистике, вычисленной на основе первоначальных данных, были выделены области, где статистика превышала пороговые значения >5% экстремальных значений распределения. Эти области были объединены в кластеры — группы каналов и временных отсчетов, учитывающие пространственную коннективность каналов ЭЭГ. Наконец, для каждого выявленного кластера была вычислена вероятность его случайного возникновения (Монте-Карло p кластера). Вероятность представляла собой отношение числа случаев, когда суммарная статистика кластеров, полученных в ходе перестановок, превышала суммарную статистику наблюдаемых кластеров, к общему числу перестановок. Вероятности были использованы для определения значимости кластеров, что позволяло выделить каналы и временные отсчеты с существенными эффектами на уровне заданного значимости.

Для исследования взаимосвязей между амплитудами СВП, оценками ТОС и баллами психологического

**Таблица 1**

Клиническая характеристика участников исследования

| Показатель | Группа АГ | КГ | p |
|---|---|---|---|
| | n=41 | n=41 | |
| Возраст, Me [Q25; Q75] (лет) | 40 [35; 45] | 41 [33; 45] | 0,84[а] |
| Мужской пол, n (%) | 30 (73,2) | 22 (53,7) | 0,11[б] |
| ИМТ, Me [Q25; Q75] (кг/м$^2$) | 27,8 [25,1; 29,6] | 25,1 [22,5; 27,2] | 0,009[а] |
| Курение, n (%) | 8 (19,5) | 6 (14,6) | 0,77[б] |
| Прием гипотензивных препаратов, n (%) | 33 (80,5) | 0 | <0,001[б] |
| САД, Me [Q25; Q75] (мм рт.ст.) | 122 [114; 132] | 112 [105; 120] | 0,001[а] |
| ДАД, Me [Q25; Q75] (мм рт.ст.) | 89 [80; 95] | 80 [71; 84] | <0,001[а] |

Примечание: группа АГ — группа пациентов с артериальной гипертензией; Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах]. Значимые p-значения выделены цветом. Статистические критерии, использованные для сравнения клинических характеристик между группами: [а] — непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок; [б] — критерий согласия $\chi^2$, p — уровень значимости. КГ — контрольная группа, ИМТ — индекс массы тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

**Таблица 2**

Результаты оценки интероцепции и психологического статуса участников

| Тест | Группа АГ Me [Q25; Q75] | КГ Me [Q25; Q75] | p | p-корр. |
|---|---|---|---|---|
| ТОС | | | | |
| Тест с нажатием (индекс md) | 0,4 [0; 0,69] | 0,3 [0; 0,74] | 0,9 | 1 |
| Торонтская шкала алекситимии (баллы) | | | | |
| TAS-20-R (трудности в описании чувств) | 13 [8; 18] | 10 [9; 14] | 0,15 | 0,75 |
| TAS-20-R (трудности с идентификацией чувств) | 9 [6; 15] | 8 [5; 11] | 0,09 | 0,45 |
| TAS-20-R (внешне-ориентированное мышление) | 11 [9; 15] | 9 [8; 12] | 0,21 | 1 |
| TAS-20-R (общий индекс алекситимии) | 38 [26; 43] | 30 [24; 34] | 0,03 | 0,15 |

Примечание: АГ — группа пациентов с артериальной гипертензией, КГ — контрольная группа, p — уровень значимости, p-корр. — скорректированный уровень значимости после применение поправки на множественные сравнения, md — mean distance, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], TAS-20-R — Toronto Alexithymia Scale (Торонтская шкала алекситимии). Значимые результаты выделены цветом.

опросника использовалась модификация вышеописанного пермутационного теста. Во-первых, между участниками были перераспределены оценки ТОС и баллы опросника, а не амплитуды СВП. Во-вторых, t-статистика рассчитывалась поэтапно. Сначала в случайных данных, полученных в ходе каждой пермутации, и в наблюдаемых данных вычислялся двусторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмена между амплитудой СВП, оценками ТОС и баллами психологического опросника. Полученный коэффициент преобразовывался в t-статистику. Тест проводился в среде MATLAB с использованием библиотеки Fieldtrip. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез соответствовал 0,05.

## Результаты

Клиническая характеристика участников, входящих в группы АГ и КГ, представлена в таблице 1. На момент исследования 80,5% пациентов в группе АГ регулярно принимали антигипертензивные препараты. По доле курящих людей исследуемые выборки не различались, однако ИМТ в группе АГ был значимо выше.

Рисунок 1 представляет амплитуды СВП в различных топографических областях. Мы не обнаружили значимых различий между амплитудами СВП в группах КГ и АГ, как в состоянии покоя, так и во время выполнения кардиоцептивного теста. Также мы не наблюдали значимых корреляций между амплитудами СВП (во время выполнения теста и в покое) и ТОС в обеих группах по результатам пермутационного пространственно-временно́го кластерного теста.

Баллы психологического опросника TAS-20-R (Toronto Alexithymia Scale) и оценки ТОС для обеих групп представлены в таблице 2. Значимых различий между группами по оценкам ТОС и показателям алекситимии выявлено не было. При исследовании взаимосвязей между амплитудами СВП и показателями алекситимии в КГ был обнаружен кластер (Монте-Карло p кластера =0,014), охватывающий каналы F7, F3, Fz, FT7, FC3, C3, TP7, CP3, T5, P3, T6, P5, PO3, POz, P6, PO7, O1, Oz, PO8 и период времени от 248 до 600 мс (рисунок 2 А, слева). Амплитуды СВП в состоянии покоя, усредненные внутри каналов и временно́го периода, обнаруженных с помощью пермутационного кластерного теста, значимо коррелировали (r=0,43,

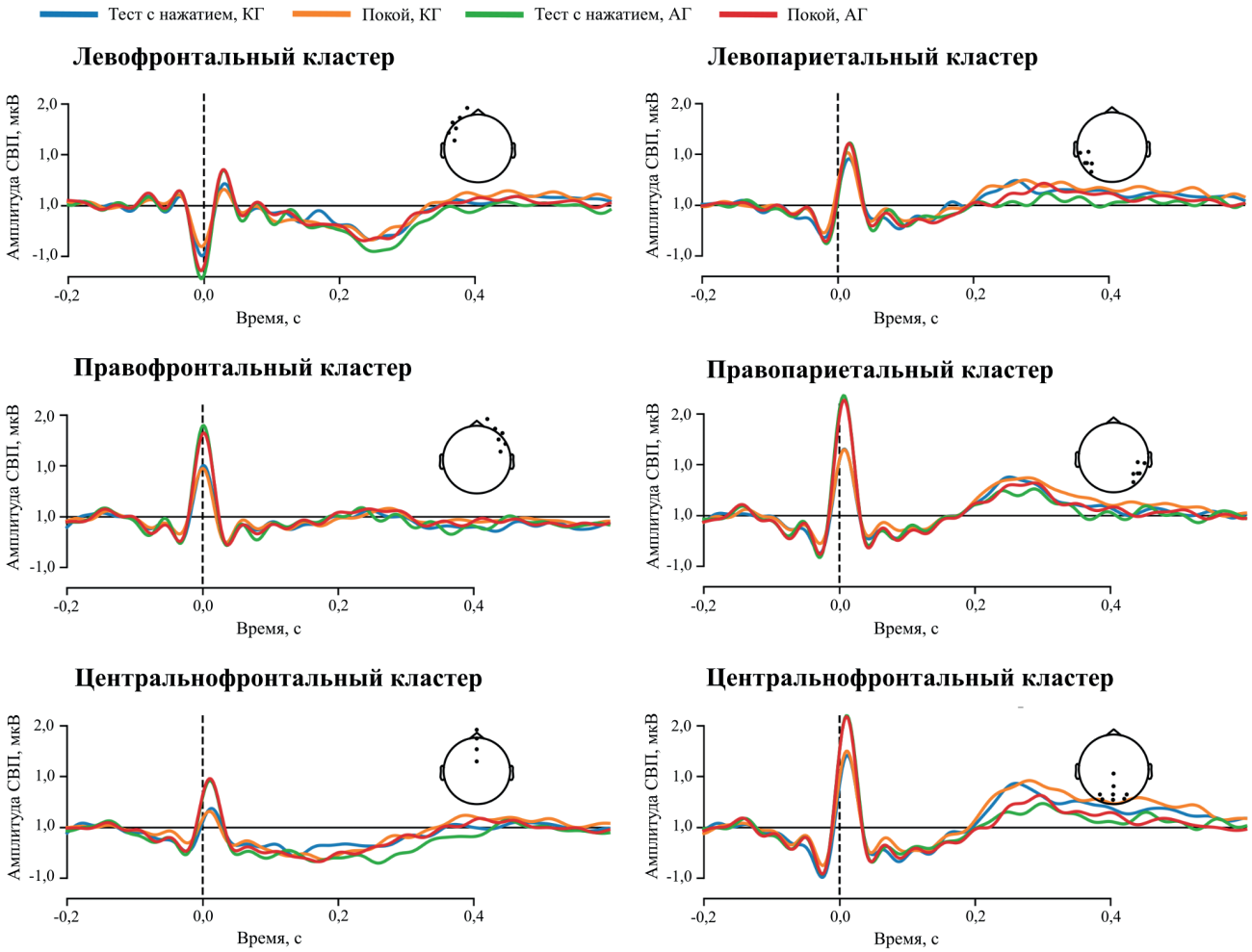



*Рис. 1* Амплитуды СВП, усредненные в шести группах каналов (кластеров) и зарегистрированные во время выполнения теста с нажатием (синий цвет, сплошная линия — группа КГ; зеленый цвет, штриховая линия — группа АГ) и в состоянии покоя (оранжевый цвет, линия из точек — группа КГ; красный цвет, штрихпунктирная линия — группа АГ). Позиции каналов, входящих в кластер, отмечены точками на топографической схеме головы человека.

Примечание: СВП — сердечный вызванный потенциал, АГ — группа пациентов с артериальной гипертензией, КГ — контрольная группа, TAS-20-R — Toronto Alexithymia Scale (Торонтская шкала алекситимии). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

p=0,005) с баллами шкалы "Трудности в описании чувств" опросника TAS-20-R (рисунок 2 А, справа). Также был обнаружен кластер (Монте-Карло p кластера =0,039), охватывающий каналы F3, FC3, C3, TP7, CP3, T5, P3, Pz, P4, T6, P5, PO3, POz, PO4, P6, PO7, O1 и период времени от 302 до 600 мс (рисунок 2 Б, слева). Амплитуды СВП в состоянии покоя, усредненные внутри каналов и временно́го периода, обнаруженных с помощью пермутационного кластерного теста, значимо коррелировали (r=0,37, p=0,017) с баллами шкалы "Общий индекс алекситимии" опросника TAS-20-R в КГ (рисунок 2 Б, справа).

В группе АГ был обнаружен кластер (Монте-Карло p кластера = 0,049), охватывающий каналы Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4, C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4, TP8, T6, P6 и период времени от 418 до 576 мс (рисунок 2 В, слева). Амплитуды СВП в состоянии покоя, усредненные внутри каналов и временно́го периода, обнаруженных с помощью пермутационного кластерного теста, значимо коррелировали (r=0,5, p=8,0069E-04) с баллами шкалы "Трудности в описании чувств" опросника TAS-20-R (рисунок 2 В, справа). Также был обнаружен кластер (Монте-Карло p кластера = 0,015), охватывающий каналы FC3, FCz, C3, Cz, C4, TP7, CP3, CPz, CP4, T5, P3, Pz, P4, T6, P5, PO3, POz, PO4, P6, PO7, O1, PO8 и период времени от 340 до 600 мс рисунок 2 Г, слева). Амплитуды СВП в состоянии покоя, усредненные внутри каналов и временно́го периода, обнаруженных с помощью пермутационного кластерного теста, значимо коррелировали (r=0,51, p=7,2314E-04) с баллами шкалы "Внешне-ориентированное мышление" опросника TAS-20-R в группе АГ (рисунок 2 Г, справа).

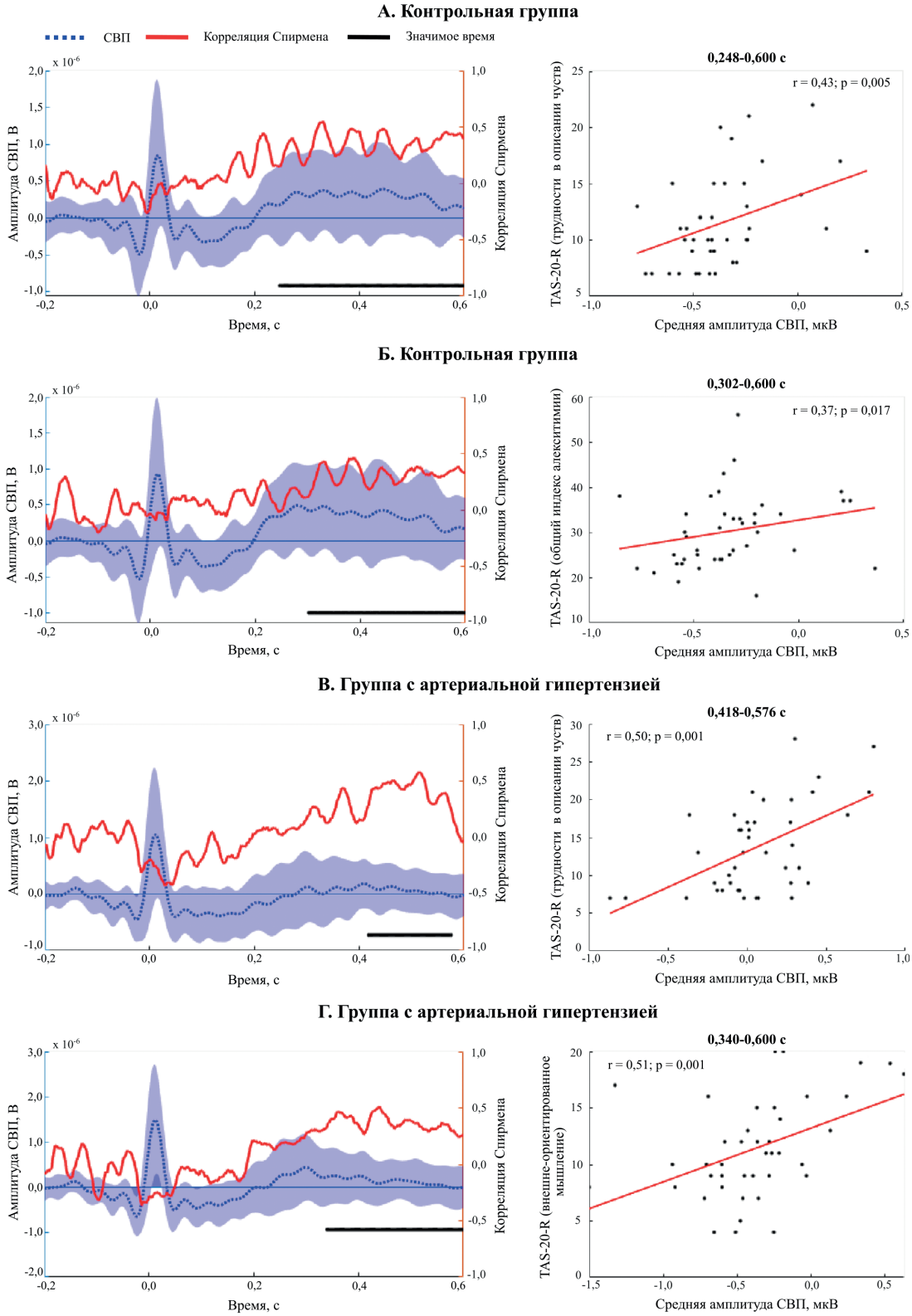



*Рис. 2* Результаты теста ранговой корреляции Спирмена между амплитудами СВП в состоянии покоя и баллами психологического опросника TAS-20-R для КГ (*А*, *Б*) и АГ (*В*, *Г*).

Примечание: на рисунках слева представлены усредненные амплитуды СВП во временно́м окне от 200 мс до 600 мс после R-пика. Красная линия соответствует величине коэффициента ранговой корреляции Спирмена в каждой временно́й точке. Синяя линия отражает среднее значение амплитуды СВП внутри значимых каналов кластера, синяя закрашенная область — величину стандартного отклонения. Черная линия указывает на временно́й период, в котором была выявлена значимая корреляция с использованием кластерного пермутационного теста. Диаграммы рассеяния, представленные справа, отражают взаимосвязь между амплитудами СВП в состоянии покоя, усредненными в рамках временно́го периода, обнаруженного с помощью кластерного пермутационного теста, и баллами психологического опросника TAS-20-R. СВП — сердечный вызванный потенциал, TAS-20-R — Toronto Alexithymia Scale. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

## Обсуждение

В ходе исследования не было обнаружено значимых результатов, указывающих на различия в амплитудах СВП и оценках ТОС между пациентами с АГ и КГ. В группе пациентов с АГ не было обнаружено значимых ассоциаций между амплитудами СВП и ТОС. Была обнаружена значимая положительная зависимость между амплитудами СВП и показателями алекситимии в группе пациентов с АГ и КГ.

Настоящее исследование демонстрирует, что выраженный интероцептивный дефицит у пациентов с АГ в возрасте от 22 до 50 лет не наблюдается ни на поведенческом, ни на нейрональном уровне. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов с АГ в средней возрастной группе повышение интероцепции [18], связанное с высоким уровнем АД, компенсируется началом формирования интероцептивного дефицита, характерного для пациентов с АГ в возрасте от 50 лет [12]. Однако полученный результат, демонстрирующий отсутствие корреляции между амплитудами СВП и оценками ТОС в обеих группах, согласуется с литературными данными, свидетельствующими о том, что параметры СВП могут отражать не только уровень навыка интероцептивной точности, а также комплекс процессов, связанных с кардиорецепцией, вниманием, дыханием и т.д. [19] Таким образом, СВП в данный момент нельзя назвать достоверным нейрофизиологическим маркером ТОС.

Полученные результаты, демонстрирующие взаимосвязь между эмоциональной обработкой и амплитудами СВП, дополняют данные предыдущих исследований нейровизуализации, в которых островковая кора выступает в качестве центра обработки как эмоциональной, так и интероцептивной информации [6]. В работе Yoris, et al. [20] зависимость между ТОС и навыком распознавания эмоций была представлена в КГ, но не среди пациентов с АГ, которые тем не менее демонстрировали более выраженный дефицит эмоциональной обработки.

**Ограничения исследования.** Ограничениями настоящего исследования является размер выборки и прием антигипертензивной терапии большинством пациентов с АГ на момент проведения исследования. Однако предыдущие исследования продемонстрировали воспроизводимые результаты на аналогичных или меньших выборках [12, 18].

## Заключение

Настоящее исследование представляет собой первую работу, посвященную изучению амплитуд СВП у пациентов с АГ в возрасте от 22 до 50 лет, в которой была обнаружена связь между трудностями в распознавании эмоций и амплитудами СВП. Результаты исследования не выявили различий в интероцепции между пациентами с АГ и КГ. Эти данные могут указывать на то, что у пациентов среднего возраста с АГ, получающих антигипертензивную терапию, формирование интероцептивного дефицита, характерного для АГ, компенсируется усилением интероцепции, связанным с повышенным АД. Обнаруженная взаимосвязь между эмоциональной обработкой и амплитудами СВП подкрепляет представления о связи данных феноменов на уровне островковой коры и подчеркивает важность дальнейшего изучения интероцепции в группе пациентов с АГ, характеризующейся трудностями в распознавании эмоций. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять механизмы нейровисцеральных взаимодействий в рамках оси мозг-сердце и диагностировать их нарушения, которые могут проявляться в изменении интероцепции сердца.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

## Литература/References

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/s0140-6736(18)32225-6.
2. 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.
3. Shivkumar K, Ajijola OA, Anand I, et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics. J Physiol. 2016;594(14):3911-54. doi:10.1113/jp271870.
4. Shi Y, Zhou W, Liu X, et al. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. J Hypertens. 2018;36(5):995-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000001627.
5. Barrett LF. How emotions are made: The secret life of the brain. 2017. 448 p. ISBN 978-1-5098-3751-9. Great Britain: Pan Macmillan.
6. Meza-Concha N, Arancibia M, Salas F, et al. Towards a neurobiological understanding of alexithymia. Medwave. 2017;17(04): e6960. doi:10.5867/medwave.2017.04.6960.
7. 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.0000031578.42041.1c.
8. Körmendi J, Ferentzi E. Heart activity perception: narrative review on the measures of the cardiac perceptual ability. Biol Futura. 2024;75(1):3-15. doi:10.1007/s42977-023-00181-4.
9. Candia-Rivera D, Sappia MS, Horschig JM, et al. Confounding effects of heart rate, breathing rate, and frontal fNIRS on interoception. Sci Rep. 2022;12(1):20701. doi:10.1038/s41598-022-25119-z.

10. Coll MP, Hobson H, Bird G, et al. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. Neurosci Biobehav Rev. 2021;122:190-200. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.12.012.
11. Pollatos O, Schandry R. Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. Psychophysiology. 2004;41(3):476-82. doi:10.1111/1469-8986.2004.00170.x.
12. 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. 2018;39(4):1563-81. doi:10.1002/hbm.23933.
13. 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.
14. 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 psihiatriya. 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.
15. 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.
16. Minenko IA, Germanova KN, Limonova AS, et al. Comparison of methods for cardiac interoception self-assessment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(10):3797. (In Russ.) Миненко И. А., Германова К. Н., Лимонова А. С. и др. Сравнение методов субъективной оценки интероцепции сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3797. doi:10.15829/1728-8800-2023-3797.
17. Gray MA, Taggart P, Sutton PM, et al. A cortical potential reflecting cardiac function. PNAS. 2007;104(16):6818-23. doi:10.1073/pnas.0609509104.
18. Koroboki E, Zakopoulos N, Manios E, et al. Interoceptive awareness in essential hypertension. Int J Psychophysiol. 2010;78(2):158-62. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.07.003.
19. Zamariola G, Maurage P, Luminet O, et al. Interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. Biol Psychol. 2018;137:12-7. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.06.006.
20. 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.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4267.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4267
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Ишемия миокарда как причина приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ярмедова С.Ф., Явелов И.С., Драпкина О.М.

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

**Цель.** Определить возможности диагностики ишемии миокарда как причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) до проведения углублённого обследования.

**Материал и методы.** В ходе одномоментного одноцентрового исследования изучены стабильные пациенты с установленным диагнозом ИБС и с жалобами на приступообразную одышку, проходившие стационарное лечение в отделении кардиологии (n=101). Всем участникам исследования выполнялась стресс-эхокардиография с нагрузкой на тредмиле для выявления преходящей ишемии миокарда. Анализировались жалобы, данные анамнеза, результаты физикального обследования, лабораторных анализов, электрокардиограммы (ЭКГ) и трансторакального ультразвукового исследования сердца, включая тканевую допплерометрию.

**Результаты.** Ишемия миокарда по результатам стресс-эхокардиографии выявлена у 36 (35,6%) пациентов. По данным многофакторного анализа независимыми признаками, указывающими на ишемию миокарда как причину одышки, были длительность приступа одышки (OR — odds ratio, отношение шансов) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-1,92; p=0,02), наличие типичной стенокардии (OR 5,57, 95% ДИ: 1,17-26,63; p=0,031), наличие патологических зубцов Q на ЭКГ (OR 6,66, 95% ДИ: 2,03-21,85; p=0,002), объём правого предсердия (OR 0,96, 95% ДИ: 0,92-1,00; p=0,045) и $e`_{латеральное}$ (OR 1,26, 95% ДИ: 1,01-1,57; p=0,038). При объединении этих переменных в единое регрессионное уравнение площадь под характеристической кривой (ROC-кривой) составила 0,83, 95% ДИ: 0,75-0,91, чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов для оптимальной отрезной точки — 88,9, 72,6, 57,1 и 91,1%, соответственно. В свою очередь для балльной шкалы, сконструированной из этих переменных, площадь под ROC-кривой составила 0,79 при 95% ДИ: 0,70-0,88, чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составили 83,3 и 64,6, 56,6 и 87,5%, соответственно. Статистически значимого различия площадей под ROC-кривой для значений регрессионного уравнения и балльной шкалы не было (p=0,355).

**Заключение.** Наличие ишемии миокарда как причины приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС можно прогнозировать на основании данных, доступных в повседневной врачебной практике, включающих особенности клинических проявлений, ЭКГ в покое и результаты трансторакального ультразвукового исследования сердца.

**Ключевые слова:** одышка, стабильная ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда, стресс-эхокардиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 10/11-2024
**Рецензия получена** 15/11-2024
**Принята к публикации** 01/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Ярмедова С.Ф., Явелов И.С., Драпкина О.М. Ишемия миокарда как причина приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4267. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4267. EDN ZDOXKH

## Myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease

Yarmedova S.F., Yavelov I.S., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To determine the potential of diagnosing myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease (CAD) before an in-depth examination.

**Material and methods.** This cross-sectional single-center study included stable patients with an established diagnosis of CAD and complaints of paroxysmal dyspnea, who were undergoing inpatient treatment in the cardiology department (n=101). All study participants underwent treadmill stress echocardiography to detect transient myocardial ischemia. Complaints, anamnesis data, results of physical examination, laboratory tests, electrocardiography (ECG) and transthoracic cardiac ultrasound examination, including tissue Doppler were analyzed.

**Results.** Myocardial ischemia according to stress echocardiography was detected in 36 (35,6%) patients. According to multivariate analysis, independent signs indicating myocardial ischemia as a cause of dys-

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

[Ярмедова С.Ф.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-9102-175X, Явелов И.С. — д.м.н., доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

pnea were the duration of dyspnea attack (odds ratio (OR) 1,43, 95% confidence interval (CI): 1,06-1,92; p=0,02), typical angina (OR 5,57, 95% CI: 1,17-26,63; p=0,031), pathological Q wave (OR 6,66, 95% CI: 2,03-21,85; p=0,002), right atrium volume (OR 0,96, 95% CI: 0,92-1,00; p=0,045) and lateral e` (OR 1,26, 95% CI: 1,01-1,57; p=0,038). When combining these variables into a single regression equation, the area under the characteristic curve (ROC curve) was 0,83, 95% CI: 0,75-0,91; sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for the optimal cutoff point were 88,9, 72,6, 57,1 and 91,1%, respectively. In turn, for the point scale created using these variables, the area under the ROC curve was 0,79 with 95% CI: 0,70-0,88; sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were 83,3 and 64,6, 56,6 and 87,5%, respectively. There was no significant difference in the areas under the ROC curve for regression equation and point scale (p=0,355). **Conclusion.** The presence of myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable CAD can be predicted based on the data available in real-world practice, including the characteristics of clinical manifestations, resting ECG, and transthoracic cardiac ultrasound.

**Keywords:** dyspnea, stable coronary artery disease, myocardial ischemia, stress echocardiography.

**Relationships and Activities:** none.

Yarmedova S. F.* ORCID: 0000-0002-9102-175X, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
gottagetaway@mail.ru

**Received:** 10/11-2024
**Revision Received:** 15/11-2024
**Accepted:** 01/12-2024

**For citation:** Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4267. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4267. EDN ZDOXKH

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой), COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), OR — odds ratio — отношение шансов.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Помимо типичной боли в грудной клетке стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) может проявляться атипичными симптомами, одним из которых является приступообразная одышка.
- Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС многообразны.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Ишемию миокарда как причину приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС можно заподозрить на основании данных, доступных в повседневной врачебной практике.
- Это не исключает необходимость последующей верификации ишемии миокарда при углубленном обследовании, в частности — при проведении стресс-эхокардиографии.

**Key messages**

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

- In addition to typical chest pain, stable coronary artery disease (CAD) can manifest itself with atypical symptoms, one of which is paroxysmal dyspnea.
- The causes of paroxysmal dyspnea in patients with stable CAD are varied.

**What might this study add?**

- Myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable CAD can be suspected based on the data available in real-world practice.
- This does not exclude the need for subsequent verification of myocardial ischemia during in-depth examination, in particular, during stress echocardiography.

## Введение

Известно, что помимо типичной боли в грудной клетке стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) может проявляться атипичными симптомами, одним из которых является приступообразная одышка. В обновлённых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению хронических коронарных синдромов от 2024г приступообразная одышка рассматривается как возможное проявление преходящей ишемии миокарда, и основание для повышения предтестовой вероятности наличия ИБС, связанной со стенозирующим коронарным атеросклерозом (хотя и менее значимое, чем типичный болевой синдром) [1, 2]. Однако очевидно, что наличие приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС может быть связано и с другими состояниями, в частности с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сопутствующей бронхолёгочной патологией, с дисфункцией щитовидной железы, анемией, депрессивным расстройством [3-5]. Это определяет актуальность и сложность верификации ишемии миокарда как вероятной причины одышки у больных со стабильной ИБС.

Цель настоящего исследования — определить возможности диагностики ишемии миокарда как причины приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС до проведения углублённого обследования.

## Материал и методы

Причины приступообразной одышки в группе больных со стабильной ИБС были охарактеризованы нами ранее [5]. В настоящей публикация рассмотрены возможности оценки предтестовой вероятности ишемии у данной категории больных. Обследованы больные, проходившие стационарное лечение в отделении кардиологии ГКБ им. Е. О. Мухина г. Москвы со 02.07.2020 по 26.06.2022 с жалобами на приступообразную одышку и с диагнозом ИБС. Наличие ИБС констатировали при обнаружении как минимум одного из следующих признаков: инфаркт миокарда в анамнезе; типичная клиническая картина стенокардии, не дающая оснований заподозрить иные причины возникновения болевого синдрома; ишемия миокарда, документированная изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) во время преходящих симптомов и/или результатами нагрузочных проб/визуализирующих стресс-тестов; стенозирование коронарных артерий ⩾50% по данным ранее выполненной коронарной ангиографии.

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в ближайший месяц до данной госпитализации; больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН за последние 6 мес.; больных с тяжелыми заболеваниями с неблагоприятным прогнозом (терминальная хроническая болезнь почек, ХСН IV функционального класса, заболевание лёгких с хронической дыхательной недостаточностью III ст., известные онкологические заболевания, включая болезни системы крови); больных с противопоказаниями к стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) на тредмиле; больных с фибрилляцией предсердий на момент госпитализации, когда принято решение отказаться от восстановления синусового ритма; больных с психическими заболеваниями, синдромом зависимости от лекарственных препаратов или алкоголя; больных, отказавшихся от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в научном исследовании.

У всех больных, включённых в исследование, оценены жалобы, анамнез, данные физикального обследования, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, результаты рутинного лабораторного обследования с определением липидограммы, уровней мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I высокочувствительным методом (Abbott Architect, США). Были также выполнены трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой наличия диастолической дисфункции с помощью тканевой допплерометрии (показатели $e`_{латеральное}$ и соотношение $E/e`_{латеральное}$)[1] и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле (без предварительной отмены антиангинальных препаратов, если они применялись; по протоколу R. Bruce, а для пациентов >75 лет — по модифицированному протоколу Mod Bruce; длительность каждой ступени составила 3 мин).

Оценивалась выраженность одышки по визуальной аналоговой шкале, шкале Борга, шкале mMRC (the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, модифицированная шкала одышки Медицинского Исследовательского Совета), проводилась оценка характера одышки по модифицированному "словнику" одышки (Мартыненко Т. И. и др.) [6].

Наличие стенокардии определялось по типичным/атипичным симптомам. Типичными считали симптомы при наличии 3-х критериев: (1) дискомфорт за грудиной или в шее, челюсти, плече/руке, (2) провоцируется физической нагрузкой, (3) проходит в покое или после приёма нитратов в течение 5 мин. Симптомы расценивали как атипичные при наличии 2-х из 3-х перечисленных выше критериев. Учитывались также результаты использования опросника G Rose с дополнительными вопросами, опросника Seattle Angina Questionnarie (Сиэтлский опросник стенокардии) [7].

**Статистический анализ.** При статистической обработке данных использован пакет программы SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовали критерий $\chi^2$ Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных переменных с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Если распределение непрерывных переменных отличалось от нормального, их значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), а для сравнения применяли непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни.

Для поиска показателей, связанных с наличием ишемии миокарда как причины одышки, был использован метод бинарной логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (OR — odds ratio), 95% границы доверительного интервала (ДИ) и значение критерия статистической значимости. В многофакторный анализ включали переменные со значением критерия статистической значимости <0,1 при однофакторном анализе. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом. Для выявления отрезных точек непрерывных переменных использовали анализ характеристической кривой (ROC-кривой). Отрезную точку выбирали с учетом значений индекса Юдена. Чувствительность, специфичность, предсказуемую ценность положительного и отрицательного результатов для найденной отрезной точки рассчитывали с помощью таблиц сопряжения.

Показатели, полученные в ходе многофакторного анализа, были использованы для построения регрессионного уравнения и балльной шкалы оценки вероятности ишемии миокарда как причины одышки. Было использовано регрессионное уравнение, имеющее общий вид: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = a + b1*X1 + b2*X2 + b3*X3 + ...$, a — это константа, X1, X2, X3 и т.д. — это показатели прогнозируемого события, тогда как b1, b2, b3 — это числовые коэффициенты "бета" для этих показателей. Для создания балльной шкалы каждому из показателей присваивалось количество баллов, равное округлённому OR. Для значе-

[1] $e`_{латеральное}$ — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), $E/e`_{латеральное}$ — отношение раннего диастолического трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка).

ний, полученных с помощью регрессионного уравнения и суммы баллов по шкале прогнозирования, определялись площади под ROC-кривой (AUC — Area Under the ROC Curve), а также оптимальные отрезные точки с расчётом чувствительности, специфичности, предсказуемой ценности положительного и отрицательного результатов.

AUC для итоговой формулы и балльной шкалы сравнивались между собой с помощью теста Делонга в программе Jamovi Desktop версии 2.6.13.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p<0,05$.

## Результаты

В одномоментное одноцентровое исследование включен 101 больной. По данным стресс-ЭхоКГ ишемия миокарда как причина одышки установлена у 36 (35,6%) из них. Оставшиеся 65 пациентов без ишемии миокарда составили контрольную группу. Характеристика участников исследования, а также сравнение групп с наличием и отсутствием ишемии миокарда представлены в таблице 1.

Средний возраст участников исследования составил 68,2±11,0 лет, более половины из них были мужчинами. Me длительности приступа одышки составила 5 мин (Q25-Q75: 3,0-5,0), Me выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале составила 4 балла (4,0-5,0), по шкале mMRC — 2 балла (2,0-2,0), по шкале Борга — 4 балла (3,0-5,0). Одышка при физической провокации возникала у 95% пациентов; ежедневные приступы одышки отмечались в 86,1% случаев. Ведущий компонент одышки (экспираторный или инспираторный) не могли выделить 81,2% больных. Наиболее часто выбираемыми кластерами из "словника" одышки были "работа/усилие" (87,1%) и "сжатие" (85,1%). Типичная боль в грудной клетке отмечена у 74,3%, атипичная — у 17,8% больных. Ни в одном случае одышка не сопровождалась болью в грудной клетке.

Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипертензии (97%) и стенокардии (100%), преимущественно II функционального класса (68,3%). Перенесённый инфаркт миокарда имел место у 40,6% больных (патологический зубец Q на ЭКГ выявлялся в 21,8% случаев), реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе была выполнена в 33,7% случаев. Сахарный диабет 2 типа имел место у 24,8% пациентов, пароксизмальная/персистирующая фибрилляция предсердий — у 26,7%. Наиболее часто пациенты принимали β-адреноблокаторы (53,5%), статины (42,5%) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (36,6%).

Me фракции выброса по данным ЭхоКГ покоя составила 57% (52-60), Me $e`_{латеральное}$ — 9,0 (7,0-11,0), $E/e`_{латеральное}$ — 7,0 (5,0-8,0)[1].

Субмаксимальная частота сердечных сокращений при стресс-ЭхоКГ была достигнута у 96 (95%) пациентов, у остальных 5 (5%) проба была прекращена по просьбе пациентов (неспособность завершить нагрузочный тест по причине прогрессирующей слабости, одышки, боли в нижних конечностях). Результат стресс-ЭхоКГ расценён как положительный у 36 (35,6%) больных. Одышка на пике нагрузки присутствовала у всех пациентов с выявленной ишемией миокарда, при этом боль в грудной клетке была индуцирована только у 5 (13,9%) из них. Аритмии (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы) возникали на пике нагрузки у 39,6% пациентов.

Результаты сопоставления групп больных с наличием и отсутствием ишемии миокарда по данным стресс-ЭхоКГ представлены в таблице 1. В группе больных с выявленной ишемией миокарда приступы одышки имели бóльшую длительность, чаще выполнялась реваскуляризация миокарда в анамнезе, достоверно чаще встречались больные с типичной ангинозной болью, с патологическим зубцом Q на ЭКГ, с более высоким индексом нарушения локальной сократимости и $e`_{латеральное}$ по данным ЭхоКГ.

По данным многофакторного анализа в модели логистической регрессии (таблица 2) независимыми показателями, связанными с наличием ишемии миокарда как причины одышки являлись длительность приступа одышки (OR 1,43, 95% ДИ: 1,06-1,92; p=0,02), наличие типичной стенокардии (OR 5,57, 95% ДИ: 1,17-26,63; p=0,031), наличие патологических зубцов Q на ЭКГ (OR 6,66, 95% ДИ: 2,03-21,85; p=0,002), объём правого предсердия (OR 0,96, 95% ДИ: 0,92-1,00; p=0,045) и $e`_{латеральное}$ (OR 1,26, 95% ДИ: 1,01-1,57; p=0,038).

Эти показатели были включены в регрессионное уравнение, которое имело следующий вид:
$P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = -3,270 + 0,218*X1$ (длительность приступа одышки в мин) + $1,336*X2$ (типичная стенокардия) + $1,869*X3$ (патологический Q зубец ЭКГ) — $0,033*X4$ (объём правого предсердия в мл) + $0,181*X5$ ($e`_{латеральное}$).

Площадь под характеристической кривой для значений регрессионной функции составляла 0,83 95% ДИ: 0,75-0,91 (p<0,001) (рисунок 1 А).

Значение функции p с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности составило 0,3. При значениях функции ⩾0,3 частота выявления ишемии как причины одышки составила 55,4%, для значений <0,3 — 44,6% (p<0,001), что соответствует OR 13,7, 95% ДИ: 4,31-43,38 (p<0,001). Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составили 88,9 и 72,6%, 57,1 и 91,1%, соответственно.

На основании вышеописанных независимых показателей, связанных с наличием ишемии миокарда, построена балльная шкала. Для непрерывных переменных (длительность приступа одышки, объём правого предсердия и $e`_{латеральное}$) были найдены отрезные точки; в последующем переменные,

**Таблица 1**

Характеристика больных, включённых в исследование:
сопоставление групп с наличием ишемии миокарда и без неё

| Показатель | Общая группа (n=101) | Больные с ишемией миокарда (n=36) | Больные без ишемии миокарда (n=65) | p |
|---|---|---|---|---|
| Демографические показатели | | | | |
| Мужчины, n (%) | 51 (50,5) | 25 (69,4) | 26 (40,0) | 0,007 |
| Возраст, лет, M±SD | 68,2±11,0 | 65,8±11,04 | 69,5±10,7 | 0,114 |
| ИМТ, кг/м$^2$, Me (Q25; Q75) | 28,4 (25,3; 31,5) | 27,1 (24,2; 32,0) | 28,6 (26,1; 31,4) | 0,203 |
| Характеристики одышки | | | | |
| Инспираторная, n (%) | 10 (9,9) | 4 (11,1) | 6 (9,2) | 0,741 |
| Экспираторная, n (%) | 17 (16,8) | 5 (13,9) | 12 (18,5) | 0,782 |
| Не могут выделить ведущий компонент одышки, n (%) | 82 (81,2) | 30 (83,3) | 52 (80,0) | 0,653 |
| Бендопноэ, n (%) | 25 (24,8) | 5 (13,9) | 20 (30,8) | 0,091 |
| Длительность приступа, мин, Me (Q25; Q75) | 5,0 (3,0; 5,0) | 5,0 (5,0; 6,0) | 5,0 (3,0; 5,0) | 0,031 |
| Физическая провокация одышки, n (%) | 96 (95) | 36 (100,0) | 60 (92,3) | 0,157 |
| Ежедневные приступы, n (%) | 87 (86,1) | 31 (86,1) | 56 (86,2) | 1,000 |
| Более редкие приступы, n (%) | 14 (13,9) | 5 (13,9) | 9 (13,8) | 1,000 |
| Визуально аналоговая шкала, баллы, Me (Q25; Q75) | 4,0 (4,0; 5,0) | 5,0 (4,0; 5,5) | 4,0 (3,0; 5,0) | 0,310 |
| Шкала mMRC, баллы, Me (Q25; Q75) | 2,0 (2,0; 2,0) | 2,0 (2,0; 2,0) | 2,0 (2,0; 2,0) | 0,079 |
| Шкала Борга, баллы, Me (Q25; Q75) | 4,0 (3,0; 5,0) | 4,0 (3,5; 5,0) | 4,0 (3,0; 5,0) | 0,308 |
| "Словник одышки", n (%) | | | | |
| Кластер "выдох" | 17 (16,8) | 5 (13,9) | 12 (18,5) | 0,782 |
| Кластер "неглубокое дыхание", фраза 1 | 25 (24,8) | 8 (22,2) | 17 (26,2) | 0,811 |
| Кластер "неглубокое дыхание", фраза 2 | 23 (22,8) | 7 (19,4) | 16 (24,6) | 0,627 |
| Кластер "работа/усилие" | 88 (87,1) | 30 (83,3) | 58 (89,2) | 0,536 |
| Кластер "удушье" | 54 (53,5) | 18 (50,0) | 36 (55,4) | 0,679 |
| Кластер "сжатие" | 86 (85,1) | 35 (97,2) | 51 (78,5) | 0,017 |
| Кластер "тяжесть" | 25 (24,8) | 8 (22,2) | 17 (26,2) | 0,811 |
| Данные анамнеза, n (%) | | | | |
| Семейный анамнез ИБС | 84 (83,2) | 32 (88,9) | 52 (80,0) | 0,284 |
| Артериальная гипертония | 98 (97,0) | 35 (97,2) | 63 (96,9) | 1,000 |
| Стенокардия | 101 (100,0) | 36 (100,0) | 65 (100,0) | 1,000 |
| I ФК стенокардии | 3 (3,0) | 1 (2,8) | 2 (3,1) | 1,000 |
| II ФК стенокардии | 69 (68,3) | 22 (61,1) | 22 (61,1) | 0,271 |
| III ФК стенокардии | 29 (28,7) | 13 (36,1) | 16 (24,6) | 0,255 |
| Инфаркт миокарда | 41 (40,6) | 19 (52,8) | 22 (33,8) | 0,090 |
| Стентирование в анамнезе | 33 (32,7) | 17 (42,7) | 16 (24,6) | 0,027 |
| Коронарное шунтирование в анамнезе | 4 (4,0) | 1 (2,8) | 3 (4,6) | 1,000 |
| ХСН в анамнезе | 43 (42,6) | 14 (38,9) | 29 (44,6) | 0,676 |
| Госпитализации с ХСН | 8 (7,9) | 2 (5,6) | 6 (9,2) | 1,000 |
| Инсульт в анамнезе | 9 (8,9) | 3 (8,3) | 3 (8,3) | 1,000 |
| Сахарный диабет 2 типа | 25 (24,8) | 9 (25,0) | 16 (24,6) | 1,000 |
| Пароксизмальная/персистирующая фибрилляция/ трепетание предсердий в анамнезе | 27 (26,7) | 9 (25,0) | 18 (27,7) | 0,881 |
| Госпитализация по поводу COVID-19 ранее | 6 (5,9) | 3 (8,3) | 3 (4,6) | 0,663 |
| Амбулаторное лечение по поводу COVID-19 ранее | 20 (19,8) | 8 (22,2) | 12 (18,5) | 0,795 |
| Усиление одышки после COVID-19 | 6 (5,9) | 3 (8,3) | 3 (4,6) | 0,653 |
| Объективный статус при госпитализации | | | | |
| Типичная боль, n (%) | 75 (74,3) | 33 (91,7) | 42 (64,6) | 0,004 |
| Атипичная боль, n (%) | 18 (17,8) | 3 (8,3) | 15 (23,1) | 0,102 |
| Хрипы в лёгких, n (%) | 13 (12,9) | 2 (5,6) | 11 (16,9) | 0,129 |
| Шум в сердце, n (%) | 9 (8,9) | 2 (5,6) | 7 (10,8) | 0,485 |
| Периферические отёки, n (%) | 25 (24,8) | 7 (19,4) | 18 (27,7) | 0,472 |
| Признаки ХСН на момент осмотра (NYHA I ФК), n (%) | 38 (37,6) | 11 (30,6) | 27 (41,5) | 0,294 |
| Признаки ХСН на момент осмотра (NYHA II ФК), n (%) | 44 (43,6) | 17 (46,2) | 27 (41,5) | 0,676 |

**Таблица 1. Продолжение**

| Показатель | Общая группа (n=101) | Больные с ишемией миокарда (n=36) | Больные без ишемии миокарда (n=65) | p |
|---|---|---|---|---|
| Признаки ХСН на момент осмотра (NYHA III ФК), n (%) | 14 (13,9) | 5 (13,9) | 9 (13,8) | 1,000 |
| Шкала G.Rose, баллы, Me (Q25; Q75) | 17,0 (15,0; 17,0) | 17,0 (15,0; 18,5) | 17,0 (15,0; 17,0) | 0,111 |
| Госпитальная шкала тревоги и депрессии, баллы, Me (Q25; Q75) | 14,0 (6,1; 21,0) | 10,0 (4,5; 17,5) | 17,0 (6,0; 23,0) | 0,064 |
| Зрительно-аналоговая шкала депрессии Хорнблоу, баллы, Me (Q25; Q75) | 3,0 (2,0; 4,0) | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (2,0; 4,0) | 0,037 |
| ЭКГ, n (%) | | | | |
| Патологический зубец Q | 22 (21,8) | 15 (41,7) | 7 (10,8) | 0,001 |
| ХМ-ЭКГ, n (%) | | | | |
| Эпизоды фибрилляции/трепетания предсердий | 9 (8,9) | 4 (11,1) | 5 (7,7) | 0,718 |
| Эпизоды депрессии сегмента ST по ХМ-ЭКГ | 12 (11,9) | 6 (16,7) | 6 (9,2) | 0,339 |
| Синоатриальная блокада II ст. | 3 (3,0) | 0 (0,0) | 3 (4,6) | 0,551 |
| Синоатриальная блокада III ст. или синус-арест | 2 (2,0) | 0 (0,0) | 2 (3,1) | 0,537 |
| Паузы ритма | 6 (5,9) | 2 (5,6) | 4 (6,2) | 1,000 |
| Общий анализ крови | | | | |
| Гемоглобин, г/л, M±SD | 137,4±19,1 | 137,9±18,0 | 137,1±19,9 | 0,851 |
| Биохимический анализ крови | | | | |
| Общий ХС, ммоль/л, M±SD | 5,0±1,4 | 4,8±1,3 | 5,1±1,4 | 0,295 |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75) | 1,2 (1,0; 1,4) | 1,1 (1,0; 1,3) | 1,2 (1,0; 1,4) | 0,375 |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75) | 3,0 (2,3; 3,8) | 2,9 (2,2; 3,8) | 3,0 (2,4; 3,8) | 0,561 |
| Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q75) | 1,4 (1,1; 2,1) | 1,4 (1,1; 1,9) | 1,5 (1,2; 2,2) | 0,357 |
| Креатинин, мкмоль/л, Me (Q25; Q75) | 89,0 (81,0; 103,7) | 87,9 (83,0; 101,9) | 89,0 (80,0; 105,0) | 0,785 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ (по формуле CKD-EPI), Me (Q25; Q75) | 64,0 (56,0; 81,0) | 71,5 (61,0; 84,0) | 60,0 (55,0; 77,0) | 0,030 |
| Клиренс креатинина ко Кокрофту-Голту, мл/мин, Me (Q25; Q75) | 78,0 (54,0; 92,0) | 81,0 (57,0; 100,0) | 77,0 (54,0; 85,0) | 0,203 |
| Уровень ТТГ, мкМЕ/мл, Me (Q25; Q75) | 1,187 (0,771; 1,959) | 1,297 (0,625; 1,959) | 1,163 (0,851; 1,989) | 0,796 |
| BNP, пг/мл, Me (Q25; Q75) | 28,0 (12,0; 68,0) | 26,5 (10,0; 67,0) | 30,0 (12,0; 70,0) | 0,801 |
| hsTroponin, пг/мл, Me (Q25; Q75) | 7,5 (4,9; 21,9) | 9,4 (4,9; 28,8) | 7,2 (4,5; 12,6) | 0,196 |
| Параметры ЭхоКГ | | | | |
| ФВ, %, Me (Q25; Q75) | 57,0 (52,0; 60,0) | 56,5 (52,0; 60,0) | 58,0 (52,0; 61,0) | 0,717 |
| Объём правого предсердия, мл, Me (Q25; Q75) | 44,0 (38,0; 52,0) | 41,5 (35,5; 50,0) | 46,0 (39,0; 54,0) | 0,122 |
| Митральная регургитация 2 ст., n (%) | 23 (22,8) | 9 (25,0) | 14 (21,5) | 0,150 |
| Митральная регургитация 3 ст., n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) | 1,000 |
| Аортальная регургитация 2 ст., n (%) | 3 (3,0) | 0 (0,0) | 3 (4,6) | 0,551 |
| Аортальный стеноз, n (%) | 6 (5,9) | 2 (5,6) | 4 (6,9) | 1,000 |
| ИММЛЖ, г/м$^2$, Me (Q25; Q75) | 111,0 (96,0; 136,0) | 113,0 (98,5; 137,5) | 111,0 (96,0; 134,0) | 0,316 |
| Зоны асинергии, n (%) | 24 (23,8) | 11 (30,6) | 13 (20,0) | 0,329 |
| Индекс нарушения локальной сократимости, Me (Q25; Q75) | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,2) | 1,0 (1,0; 1,0) | 0,280 |
| e`$_{латеральное}$, Me (Q25; Q75) | 9,0 (7,0; 11,0) | 9,0 (9,0; 11,0) | 8,0 (7,0; 10,0) | 0,027 |
| E/e`$_{латеральное}$, Me (Q25; Q75) | 7,0 (5,0; 8,0) | 6,5 (5,0; 7,0) | 7,0 (5,0; 8,0) | 0,065 |
| Стресс-ЭхоКГ | | | | |
| Максимальная ступень нагрузки, Me (Q25; Q75) | 3,0 (2,0; 4,0) | 3,0 (2,0; 4,0) | 3,0 (2,0; 3,0) | 0,177 |
| Метаболические единицы, Me (Q25; Q75) | 4,6 (2,9; 7,0) | 4,6 (4,1; 7,0) | 4,6 (2,9; 6,9) | 0,189 |
| Достигнутая ЧСС, уд./мин, Me (Q25; Q75) | 117,0 (110,0; 130,0) | 117,0 (110,0; 131,5) | 116,0 (109,0; 130,0) | 0,854 |
| Минута прекращения, Me (Q25; Q75) | 8,0 (7,0; 9,0) | 9,0 (7,0; 10,0) | 7,0 (7,0; 8,0) | 0,018 |
| Боль в грудной клетке на высоте нагрузки, n (%) | 5 (5,0) | 2 (5,6) | 3 (4,6) | 1,000 |
| Одышка на высоте нагрузки, n (%) | 95 (94,1) | 36 (100,0) | 59 (90,8) | 0,086 |
| Аритмии во время нагрузки, n (%) | 40 (39,6) | 18 (50,0) | 22 (33,8) | 0,139 |
| Положительный стресс-тест, n (%) | 36 (35,6) | 36 (100) | 0 (0,0) | <0,001 |
| КАГ проводилась, n (%) | 36 (35,6) | 36 (100) | 0 (0,0) | <0,001 |
| Амбулаторная терапия, n (%) | | | | |
| β-адреноблокаторы | 54 (53,5) | 23 (63,9) | 31 (47,7) | 0,147 |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | 37 (36,6) | 16 (44,4) | 21 (32,3) | 0,282 |
| Блокаторы рецептора ангиотензина | 29 (28,7) | 9 (25,0) | 20 (30,8) | 0,648 |

**Таблица 1. Продолжение**

| Показатель | Общая группа (n=101) | Больные с ишемией миокарда (n=36) | Больные без ишемии миокарда (n=65) | p |
|---|---|---|---|---|
| Диуретики | 29 (28,7) | 8 (22,2) | 21 (32,3) | 0,361 |
| Антиагреганты | 49 (48,5) | 19 (52,8) | 30 (46,2) | 0,541 |
| Антикоагулянты | 15 (14,9) | 7 (19,4) | 8 (12,3) | 0,387 |
| Статины | 46 (45,5) | 18 (50,0) | 28 (43,1) | 0,537 |
| Блокаторы кальциевых каналов | 27 (26,7) | 10 (27,8) | 17 (26,2) | 1,000 |
| Терапия тикагрелором | 4 (4,0) | 2 (5,6) | 2 (3,1) | 0,615 |

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q25; Q75), средней арифметической и стандартного отклонения M±SD, а также в виде n (%), где n — число больных. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КАГ — коронарная ангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — B-type natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), CKD-EPI — формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-Epidemiology Collaboration 2009), COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), hsTroponin — тропонин, определенный высокочувствительным методом, $e`_{латеральное}$ — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), $E/e`_{латеральное}$ — отношение раннего диастолического трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), mMRC — the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки Медицинского Исследовательского Совета).

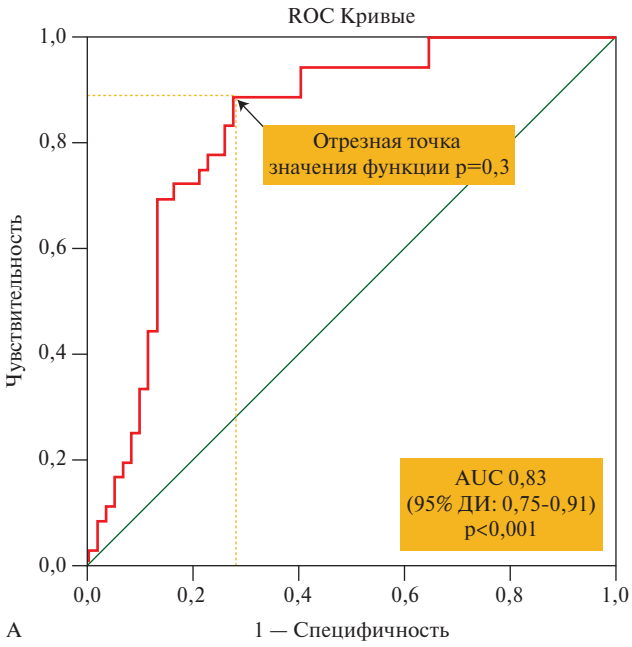
**Таблица 2**

Показатели, связанные с наличием ишемии миокарда как причины одышки

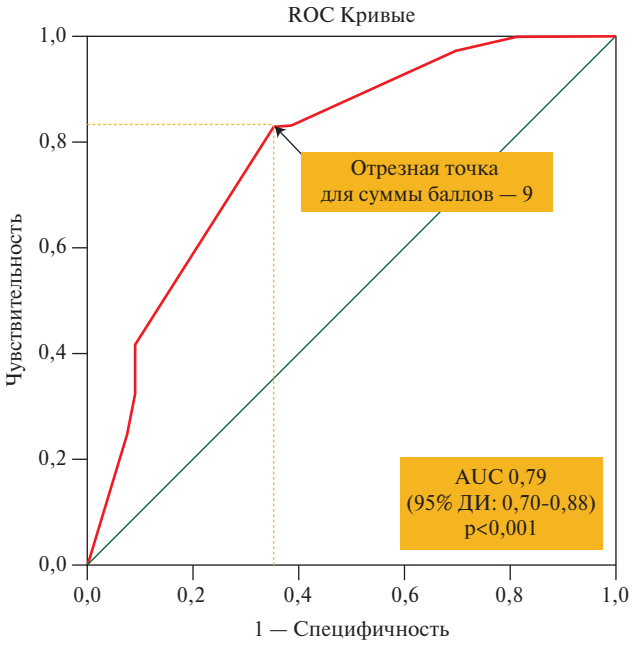
| Показатель | Однофакторный анализ* | | Многофакторный анализ | |
|---|---|---|---|---|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| Возраст | 0,97 (0,93-1,01) | 0,108 | | |
| Женский пол | 3,41 (1,44-8,10) | 0,005 | | |
| Бендопноэ | 0,36 (0,12-1,07) | 0,066 | | |
| Длительность приступа одышки, мин | 1,24 (0,97-1,57) | 0,083 | 1,43 (1,06-1,92) | 0,020 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 2,18 (0,95-5,02) | 0,066 | | |
| Стентирование в анамнезе | 2,74 (1,16-6,50) | 0,022 | | |
| Шкала mMRC, баллы | 1,99 (0,96-4,14) | 0,065 | | |
| Кластер "сжатие" из модифицированного "Словника" одышки Мартыненко Т. И. и др. [6] | 9,61 (1,21-76,44) | 0,032 | | |
| Типичная стенокардия | 6,02 (1,66-21,81) | 0,006 | 5,57 (1,17-26,63) | 0,031 |
| Шкала G Rose, баллы | 1,14 (0,98-1,34) | 0,088 | | |
| Госпитальная шкала тревоги и депрессии, количество баллов | 0,96 (0,91-1,00) | 0,044 | | |
| Патологический зубец Q на ЭКГ | 5,92 (2,12-16,52) | 0,001 | 6,66 (2,03-21,85) | 0,002 |
| Эпизоды депрессии сегмента ST по ХМ-ЭКГ | 5,08 (0,93-27,68) | 0,060 | | |
| рСКФ (по формуле CKD-EPI), мл/мин/1,73 м$^2$ | 1,03 (1,00-1,05) | 0,046 | | |
| Объём правого предсердия, мл | 0,97 (0,94-1,00) | 0,082 | 0,96 (0,92-1,00) | 0,045 |
| $e`_{латеральное}$ | 1,21 (1,02-1,43) | 0,030 | 1,26 (1,01-1,57) | 0,038 |
| $E/e`_{латеральное}$ | 0,83 (0,67-1,01) | 0,065 | | |

Примечание: * — указаны показатели, включенные в многофакторный регрессионный анализ. ДИ — доверительный интервал, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, ЭКГ — электрокардиограмма, CKD-EPI — формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-Epidemiology Collaboration 2009), $E/e`_{латеральное}$ — отношение раннего диастолического трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), $e`_{латеральное}$ — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), mMRC — the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки Медицинского Исследовательского Совета), OR — odds ratio (отношение шансов).

представленные в дискретном виде, включены в многофакторный анализ (диагностическое значение всех найденных независимых показателей отражено в таблице 3). Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 4. Таким образом, в балльную шкалу вошли: наличие типичной стенокардии (6 баллов), наличие патологических зубцов Q на ЭКГ (7 баллов), $e`_{латеральное}$ >8,5 (3 балла).




А




Б

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

*Рис. 1* (*А*) — AUC для регрессионной функции p; (*Б*) AUC для балльной шкалы оценки вероятности ишемии миокарда как причины одышки.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под ROC-кривой.

характеристической кривой для суммы баллов по данной шкале, составила 0,79, 95% ДИ: 0,70-0,88 (p<0,001) (рисунок 1 Б). Сумма баллов с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности составила 9. При значениях ⩾9 баллов, частота выявления ишемии как причины одышки составил 52,5%, для значений <9 баллов — 47,5% (p<0,001), что соответствует OR 9,1, 95% ДИ: 3,32-25,15 (p<0,001). Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составили 83,3 и 64,6%, 56,6 и 87,5%, соответственно.

При сравнении AUC для итогового регрессионного уравнения и балльной шкалы с помощью теста Делонга статистически значимого различия не получено (p=0,355).

## Обсуждение

Актуальность предмета данного исследования продиктована известными на сегодняшний день фактическими данными: всего 10-25% пациентов с предполагаемой стабильной ИБС предъявляют жалобы на типичную ангинозную боль, в то время как 57-78% предъявляют атипичные жалобы, в частности 10-15% — на приступообразную одышку [8, 9]. Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС не всегда связаны с преходящей ишемией миокарда и могут носить мультифакторный характер [10]. Так, в работе Мкртумян Э.А. и др. [11] установлены следующие причины одышки у больных со стабильной ИБС и с артериальной гипертензией: ХСН — у 42,2% больных, ишемия миокарда — у 12,3%, преходящие нарушения ритма сердца — у 6,3%. Экстракардиальные причины одышки (ожирение, патология лёгких, дисфункция щитовидной железы, тромбоэмболия лёгочной артерии, ментальные нарушения и др.) выявлены в 45,6% случаев. Это подтверждает необходимость верификации ишемии миокарда как возможной причины приступообразной одышки у пациентов со стабильными формами ИБС.

В настоящем исследовании определены возможности диагностики ишемии миокарда как вероятной причины одышки у больных с установленным диагнозом стабильной ИБС при учете доступных в рутинной практике клинических, инструментальных и лабораторных данных. Для выявления преходящей ишемии миокарда применялась стресс-ЭхоКГ, которая является одним из наиболее надёжных и информативных инструментов её верификации [12]. Частота выявления ишемии миокарда в настоящей работе (35,6%) согласуется с результатами ранее опубликованных исследований. Так, в работе Bergeron S, et al. [13] ишемия при проведении стресс-ЭхоКГ была выявлена у 42% больных с подозрением на ИБС и с жалобой на одышку.

Болевой синдром в грудной клетке у больных с положительной стресс-ЭхоКГ отмечен только в 13,9% случаев. Очевидно, у остальных больных приступообразная одышка являлась эквивалентом стенокардии.

Найденные независимые показатели, связанные с наличием ишемии миокарда (длительность приступа одышки, типичная стенокардия, патологические зубцы Q на ЭКГ, объём правого предсер-

**Таблица 3**

Диагностическое значение показателей,
связанных с ишемией миокарда как причиной одышки у больных со стабильной ИБС

| Показатель | OR (95% ДИ) | AUC | Ч, % | С, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Длительность приступа одышки (на каждую мин) | 1,43 (1,06-1,92) | 0,62 | | | | |
| Длительность приступа одышки с отрезной точкой (>4 мин) | 1,91 (0,61-5,98) | | 83,3 | 32,3 | 40,5 | 77,8 |
| Типичная стенокардия | 5,57 (1,17-26,63) | | 91,7 | 35,4 | 44,0 | 88,5 |
| Патологический зубец Q | 6,66 (2,03-21,85) | | 41,7 | 89,2 | 68,2 | 73,4 |
| Объём правого предсердия (на каждый мл) | 0,96 (0,92-1,00) | 0,59 | | | | |
| Объём правого предсердия с отрезной точкой (>45,5 мл) | 1,85 (0,68-5,03) | | 61,1 | 50,8 | 40 | 69,6 |
| $e`_{латеральное}$ (на каждую ед.) | 1,26 (1,01-1,57) | 0,63 | | | | |
| $e`_{латеральное}$ с отрезной точкой (>8,5) | 2,86 (1,03-7,92) | | 77,8 | 51,6 | 48,3 | 81,4 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Ч — чувствительность, С — специфичность, ПЦПР — предсказуемая ценность положительного результата, ПЦОР — предсказуемая ценность отрицательного результата, $e`_{латеральное}$ — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), AUC — площадь под ROC-кривой, OR — odds ratio (отношение шансов).

**Таблица 4**

Показатели, связанные с наличием ишемии миокарда
с учётом отрезных точек для непрерывных переменных

| Показатель | Однофакторный анализ* | | Многофакторный анализ | | Баллы |
|---|---|---|---|---|---|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | |
| Возраст | 0,97 (0,93-1,01) | 0,108 | | | |
| Женский пол | 3,41 (1,44-8,10) | 0,005 | | | |
| Бендопноэ | 0,36 (0,12-1,07) | 0,066 | | | |
| Длительность приступа одышки >4 мин | 2,39 (0,86-6,61) | 0,094 | 1,91 (0,61-5,98) | 0,267 | |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 2,18 (0,95-5,02) | 0,066 | | | |
| Стентирование в анамнезе | 2,74 (1,16-6,50) | 0,022 | | | |
| Шкала mMRC, баллы | 1,99 (0,96-4,14) | 0,065 | | | |
| Кластер "сжатие" из модифицированного "Словника" одышки Мартыненко Т. И. и др. | 9,61 (1,21-76,44) | 0,032 | | | |
| Типичная стенокардия | 6,02 (1,66-21,81) | 0,006 | 5,57 (1,17-26,63) | 0,031 | 6 |
| Шкала Rose G, баллы | 1,14 (0,98-1,34) | 0,088 | | | |
| Госпитальная шкала тревоги и депрессии, количество баллов | 0,96 (0,91-1,00) | 0,044 | | | |
| Патологический зубец Q на ЭКГ | 5,92 (2,12-16,52) | 0,001 | 6,66 (2,03-21,85) | 0,002 | 7 |
| Эпизоды депрессии сегмента ST по ХМ-ЭКГ | 5,08 (0,93-27,68) | 0,060 | | | |
| рСКФ (по формуле CKD-EPI), мл/мин/1,73 м$^2$ | 1,03 (1,00-1,05) | 0,046 | | | |
| Объём правого предсердия более 45,5 мл | 1,52 (0,67-3,49) | 0,319 | 1,85 (0,68-5,03) | 0,227 | |
| $e`_{латеральное}$ >8,5 | 4,08 (1,62-10,30) | 0,003 | 2,86 (1,03-7,92) | 0,043 | 3 |
| $E/e`_{латеральное}$ | 0,83 (0,67-1,01) | 0,065 | | | |

Примечания: * — указаны показатели, включенные в многофакторный регрессионный анализ. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, ЭКГ — электрокардиограмма, $e`_{латеральное}$ — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), CKD-EPI — формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-Epidemiology Collaboration 2009), $E/e`_{латеральное}$ — отношение раннего диастолического трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (боковая стенка левого желудочка), mMRC — the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки Медицинского Исследовательского Совета).

дия и $e`_{латеральное}$), оказались простыми и доступными, что позволяет применять их в повседневной врачебной практике до этапа специализированного углублённого обследования. Один из полученных показателей — $e`_{латеральное}$ — так же ожидаемо ассоциирован с прогнозированием ишемии, как и типичная стенокардия, или патологический зубец Q в изученной группе, поскольку на сегодняшний день известно, что показатели диастолической функции миокарда левого желудочка являются ранним проявлением ишемии миокарда [14].

Выявленные признаки легли в основу построения моделей для оценки вероятности ишемии миокарда как причины приступообразной одышки у больных со стабильной ИБС. Особый интерес представляет сравнение этих моделей: в текущем исследовании достоверных различий при сравнении регрессионного уравнения и балльной шкалы

**Таблица 5**

Сравнительная характеристика диагностических параметров полученных итоговых моделей оценки вероятности ишемии миокарда как причины одышки

| Диагностический инструмент | AUC (95% ДИ) | Отрезная точка | OR (95% ДИ) | Ч, % | С, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Регрессионное уравнение | 0,83 (0,75-0,91) | 0,3 | 13,7 (4,31-43,38) | 88,9 | 72,6 | 57,1 | 91,1 | 0,355 |
| Балльная шкала | 0,79 (0,70-0,88) | 9 баллов | 9,1 (3,32-25,15) | 83,3 | 64,6 | 56,6 | 87,5 | |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ПЦОР — предсказуемая ценность отрицательного результата, ПЦПР — предсказуемая ценность положительного результата, С — специфичность, Ч — чувствительность, AUC — площадь под ROC-кривой, OR — odds ratio (отношение шансов).

получено не было (p=0,355). Однако в числовом выражении регрессионное уравнение представляется несколько более информативным, поскольку имеет бóльшую AUC и OR для предложенной отрезной точки. Сравнительная характеристика диагностических параметров полученных итоговых моделей оценки вероятности ишемии миокарда как причины одышки представлена в таблице 5.

Ограничениями данного исследования являются небольшой объём выборки, одномоментный характер исследования, а также определение в рамках оценки диастолической дисфункции только 2-х показателей: e`$_{\text{латеральное}}$ и соотношения E/e`$_{\text{латеральное}}$[1].

## Заключение

Таким образом, в изученной группе больных со стабильной ИБС ишемия миокарда как причина приступообразной одышки выявлена в 35,6% случаев. Ее наличие можно прогнозировать на основании данных, доступных в повседневной врачебной практике, однако это не исключает необходимость последующей верификации ишемии миокарда при углубленном (инструментальном) обследовании.

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

## Литература/References


1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
2. Qintar M, Grantham JA, Sapontis J, et al. Dyspnea Among Patients With Chronic Total Occlusions Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Prevalence and Predictors of Improvement. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(12): e003665. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003665.
3. Grishin OV, Averco NN, Grishin VG, et al. Psychogenic dyspnea and hypocapnia in patients with ischemic heart disease before and after coronary bypass surgery. Angiologiia i sosudistaia hirurgiia. Patologiia krovoobrasheniia i cardiohirurgiia. 2012;16(1):39-42. (In Russ.) Гришин О.В., Аверко Н.Н., Гришин В.Г. и др. Психогенная одышка и гипокапния у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. Ангиология и сосудистая хирургия. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012;16(1):39-42. doi:10.21688/1681-3472-2012-1-39-42.
4. Chikina SYu. Field evaluation of dyspnea and functional status in respiratory pathology (review). Pulmonologiya. 2004;(5):98-108. (In Russ.) Чикина С.Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы). Пульмонология. 2004;(5):98-108.
5. Yarmedova SF, Yavelov IS, Drapkina OM. Causes of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(2):212-20. (In Russ.) Ярмедова С.Ф., Явелов И.С., Драпкина О.М. Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(2):212-20. doi:10.20996/1819-6446-2024-3023.
6. Paraeva OS, Martynenko TI, Chernogoryuk GE, et al. Prognostic model of the diagnosis in patients with shortness of breath presumably pulmonary or cardiac origin. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(6):48-53. (In Russ.) Параева О.С., Мартыненко Т.И., Черногорюк Г.Э. и др. Прогностическая модель диагноза у больных с одышкой предположительно легочного или сердечного происхождения. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(6):48-53. doi:10.20969/VSKM.2019.12(6).48-53.
7. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, et al. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. JAMA Cardiol. 2021;6(5):593-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.7478.
8. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015;372(14):1291-300. doi:10.1056/NEJMoa1415516.
9. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, et al. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2023;8(10):904-14. doi:10.1001/jamacardio.2023.2595.
10. Karev EA, Malev EG, Verbilo SL, et al. Shortness of Breath on Exertion: Diagnostic Possibilities of Stress Echocardiography. Kardiologiia. 2021;61(2):62-8. (In Russ.) Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербило С.Л. и др. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии. Кардиология. 2021;61(2):62-8. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1320.

11. Poltavskaia MG, Mkrtumian MG, Doletskii AA, et al. Dyspnea of unknown etiology in cardiac patients (differential diagnosis using cardiopulmonary exercise test). Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2009;2(2):15-22. (In Russ.) Полтавская М. Г., Мкртумян Э. А., Долецкий А. А. и др. Одышка неясного происхождения у кардиологических больных: дифференциальный диагноз с применением нагрузочного теста с газовым анализом. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009;2(2):15-22.
12. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(9):980-7. doi:10.1093/ehjci/jex014.
13. Bergeron S, Ommen SR, Bailey KR, et al. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12):2242-6. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.033.
14. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4262.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4262
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Исследование свойств не полностью пенетрантных вариантов генома, ассоциированных с кардиомиопатиями

Зайченока М.[1,2], Раменский В.Е.[2,3], Киселева А.В.[2], Букаева А.А.[2], Ершова А.И.[2], Мешков А.Н.[2], Драпкина О.М.[2]

[1]ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Долгопрудный; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

**Цель.** Изучить и описать свойства ассоциированных с различными кардиомиопатиями вариантов нуклеотидной последовательности генома, для которых показана неполная пенетрантность.

**Материал и методы.** В исследовании использовались данные о пенетрантности вариантов генома из ранее опубликованного исследования. Для вариантов была проведена аннотация с помощью Ensembl VEP, а также информации из баз gnomAD, ClinVar и dbNSFP.

**Результаты.** Для всех наборов данных были получены значимые корреляции пенетрантности (коэффициент корреляции Спирмена от -0,75 до -0,90) с популяционной частотой вариантов в базе gnomAD. Среди вариантов с низкими значениями пенетрантности наблюдалось обогащение вариантами с неизвестной значимостью, большинство низкопенетрантных вариантов были миссенс-заменами. Среди вариантов с высокими значениями пенетрантности наблюдалось обогащение вариантами, классифицированными как патогенные, большая часть из них оказались вариантами со сдвигом рамки считывания. Были получены значимые корреляции с весами, рассчитанными различными вычислительными методами предсказания патогенности вариантов; для всех наборов данных значение пенетрантности статистически значимо коррелировало с предсказаниями четырех методов — CADD, BayesDel с учетом частоты и без, а также ClinPred.

**Заключение.** Впервые была показана связь популяционной частоты варианта, его типа и предсказания его патогенности со значением пенетрантности.

**Ключевые слова:** первичная кардиомиопатия, неполная пенетрантность, популяционная частота, предсказание патогенности.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 08/11-2024
**Рецензия получена** 17/12-2024
**Принята к публикации** 18/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Зайченока М., Раменский В.Е., Киселева А.В., Букаева А.А., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Исследование свойств не полностью пенетрантных вариантов генома, ассоциированных с кардиомиопатиями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4262. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4262. EDN ZEFRUU

## Properties of incompletely penetrant cardiomyopathy-associated genome variants

Zaychenoka M.[1,2], Ramenskiy V.E.[2,3], Kiseleva A.V.[2], Bukaeva A.A.[2], Ershova A.I.[2], Meshkov A.N.[2], Drapkina O.M.[2]

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

**Aim.** To study and describe the properties of nucleotide sequence variants with incomplete penetrance associated with various cardiomyopathies.

**Material and methods.** The study used penetrance data of genome variants from a previously published study. The variants were annotated using Ensembl VEP, as well as information from the gnomAD, ClinVar, and dbNSFP databases.

**Results.** For all datasets, significant correlations of penetrance (Spearman correlation coefficient from -0,75 to -0,90) with the population frequency of variants in the gnomAD database were obtained. Variants with low penetrance values were enriched in variants of unknown significance. Most of the low-penetrance variants were missense substitutions. High-penetrance values were enriched in variants classified as pathogenic, most of which were frameshift variants. Significant correlations were obtained with weights calculated by different computational methods for predicting variant pathogenicity. For all data sets, the penetrance value was significantly correlated with the predictions of four following methods: CADD, BayesDel with and without frequency, and ClinPred.

**Conclusion.** For the first time, a relationship of the population frequency, type and pathogenicity prediction of a variant with the penetrance value was shown.

**Keywords:** primary cardiomyopathy, incomplete penetrance, population frequency, pathogenicity prediction.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marija.zaicenoka@gmail.com

[Зайченока М.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., руководитель, в.н.с., руководитель научной группы "ИИ в биоинформатике и медицине", ORCID: 0000-0001-7867-9509, Киселева А.В. — к.б.н., руководитель, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Букаева А.А. — н.с., ORCID: 0000-0002-5932-1744, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Relationships and Activities:** none.

Zaychenoka M.* ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramenskiy V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Bukaeva A. A. ORCID: 0000-0002-5932-1744, 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: marija.zaicenoka@gmail.com

**Received:** 08/11-2024
**Revision Received:** 17/12-2024
**Accepted:** 18/12-2024

**For citation:** Zaychenoka M., Ramenskiy V. E., Kiseleva A. V., Bukaeva A. A., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Properties of incompletely penetrant cardiomyopathy-associated genome variants. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4262. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4262. EDN ZEFRUU

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ФР — факторы риска.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Первичные кардиомиопатии вызываются большим спектром вариантов в различных генах. Для многих из этих вариантов наблюдается неполная пенетрантность.
- Такие варианты обладают рядом свойств, вызывающих низкую или высокую пенетрантность.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Показана значимая корреляция оценок пенетрантности и популяционных частот вариантов, что свидетельствует о высокой пенетрантности редких вариантов генома.
- Для вариантов с неполной пенетрантностью характерна корреляция пенетрантности и предсказания их патогенности различными методами.

**Key messages**

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

- Primary cardiomyopathies are caused by a wide range of variants in various genes. For many of these variants, incomplete penetrance is observed.
- Such variants have a number of properties that cause low or high penetrance.

**What might this study add?**

- A significant correlation was shown between penetrance estimates and population frequencies of variants, which indicates high penetrance of rare genomic variants.
- Variants with incomplete penetrance are characterized by a correlation between penetrance and prediction of their pathogenicity using various methods.

## Введение

Явление неполной пенетрантности патогенных вариантов генома проявляется в отсутствии соответствующего моногенного фенотипа у части носителей варианта [1]. Неполную пенетрантность можно оценить как долю людей — носителей варианта, у которых проявляется заболевание или фенотип [2]. На проявление неполной пенетрантности варианта влияют как тип и зиготность варианта (его присутствие в гетеро- или гомозиготном состоянии), так и пол, возраст пациента, его полигенный фон и наличие внешних факторов риска (ФР) [3].

Ранее неполную пенетрантность вариантов генома наиболее часто исследовали в семьях, где изучали сегрегацию варианта вместе с фенотипом, или же в клинических когортах. Можно предположить, что такой подход значительно завышает оценку пенетрантности, т.к. заранее подразумевает наличие определенного фенотипа, а также общий полигенный фон и внешние ФР [4]. Благодаря наличию больших популяционных когорт появилась возможность исследовать явление неполной пенетрантности на популяционном уровне [5-7]. С одной стороны, такой подход освобождает от необходимости делать предположения о наличии заболевания, с другой, такие исследования плохо учитывают заболевания, связанные со смертельными исходами в раннем возрасте, и обогащены заболеваниями с поздним началом [4]. Постепенное увеличение объема данных о пенетрантности патогенных вариантов при моногенных заболеваниях позволяет исследовать их свойства, в первую очередь те, которые можно связать с ожидаемым уровнем пенетрантности варианта.

Первичные кардиомиопатии (КМП) — это моногенные заболевания, связанные с широким спектром известных генетических факторов [8, 9]. При ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)-диагностике у пациентов с наследственными формами КМП в ~60% случаев удается найти вариант, ставший причиной проявления заболевания [10]. Клинические проявления наследственных КМП широко варьируются в зависимости от типа КМП, морфофункционального варианта, характера ремоделирования и пр.; наиболее грозными последствиями могут быть жизнеугрожающие аритмии или внезапная сердечная смерть [11-13].

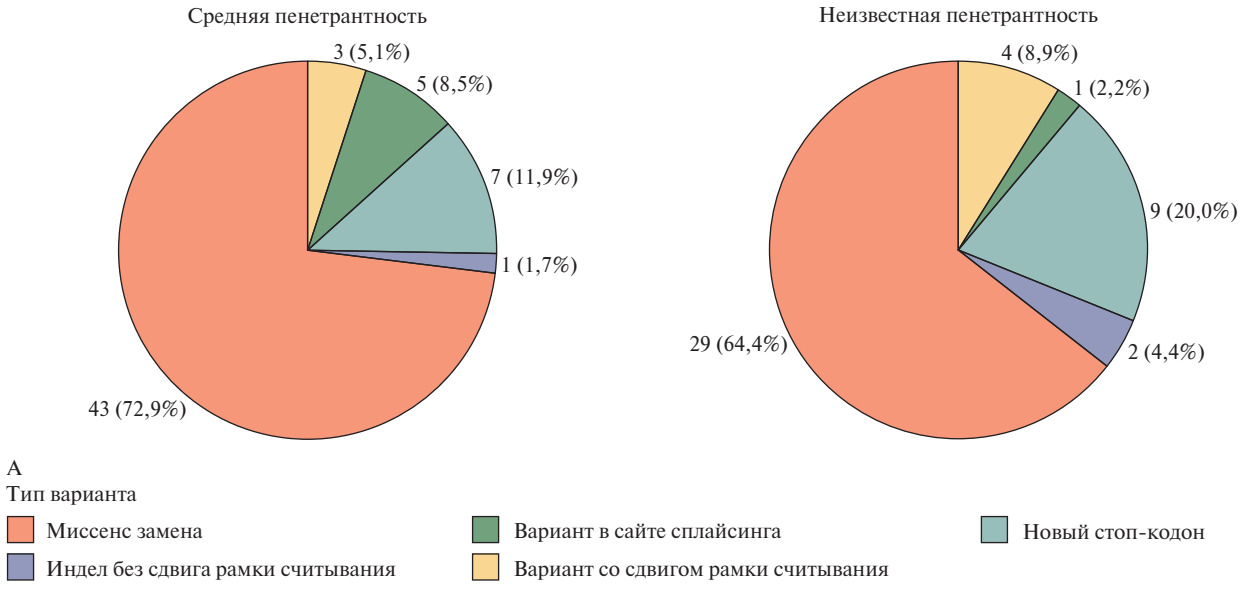
Для многих КМП описана неполная пенетрантность вызывающих их вариантов генома [14].

**Таблица 1**

Распределение количества вариантов
по уровню пенетрантности и заболеваниям в работе McGurk KA, et al. (2023) [6]

| Заболевание | Средняя пенетрантность | Неизвестная пенетрантность |
|---|---|---|
| ДКМП | 59 вариантов | 45 вариантов |
| ГКМП | 257 вариантов | 293 варианта |

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.



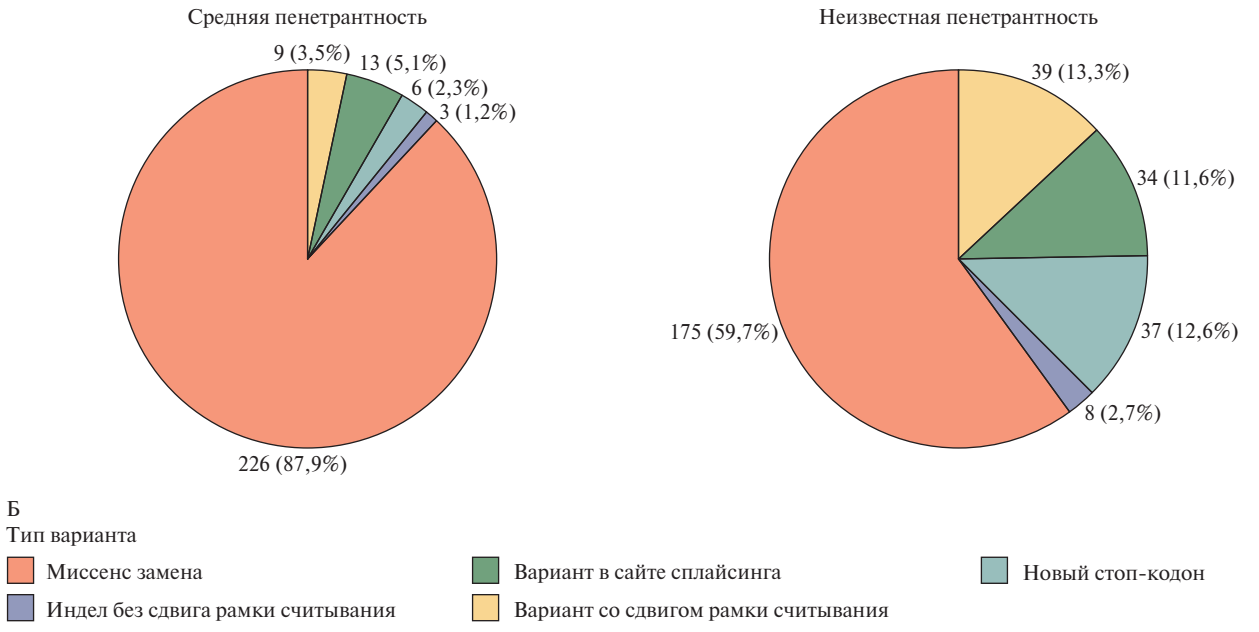




*Рис. 1* Распределение вариантов по типам аннотации в группах вариантов со средней и неизвестной пенетрантностью относительно заболеваний: *А*) ДКМП и *Б*) ГКМП, исследуемых в McGurk KA, et al. (2023) [6].

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Цель работы — изучение свойств и аннотации таких вариантов на основе результатов, полученных в работе McGurk KA, et al. (2023) [6] для выявления различий между высоко-пенетрантными и средне-пенетрантными вариантами генома.

## Материал и методы

**Сбор данных.** В работе McGurk KA, et al. (2023) [6] были изучены варианты, ассоциированные с гипертрофической КМП (ГКМП) в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, и с дилатационной

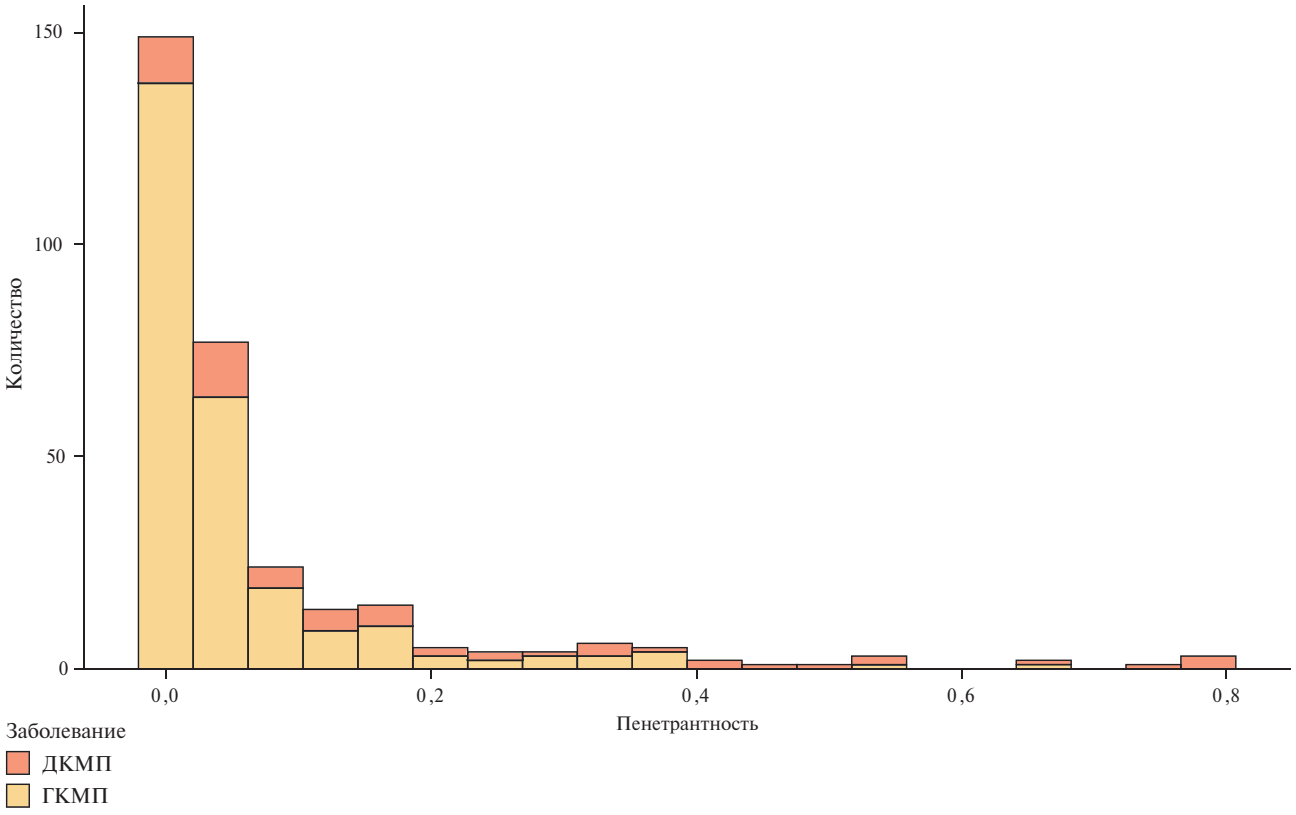



*Рис. 2* Распределение оценок пенетрантности в данных McGurk KA, et al. (2023) [6].
Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

КМП (ДКМП) в генах *BAG3*, *DES*, *DSP*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*. В исследовании использовались данные секвенирования 10400 пациентов с ГКМП и 2564 пациентов с ДКМП, а также выборки UK Biobank (16748 участников) и gnomAD (125748 участников) в качестве популяционных выборок. В анализе учитывались белок-изменяющие варианты с высокой или средней степенью воздействия в MANE (Matched Annotation from NCBI and EMBL-EBI) транскриптах согласно аннотации Ensembl и Sequence Ontology. Для каждого варианта авторами исходной публикации была проведена дальнейшая ручная курация на основе информации из базы данных ClinVar [15] и критериев ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics) [16]. В результате исследуемые варианты были классифицированы по клинической значимости в один из пяти классов: патогенные, вероятно патогенные, варианты с неизвестной значимостью, вероятно безвредные и безвредные.

Для оценки пенетрантности авторы использовали формулу Байеса [17]:

$$\text{Пенетрантность} = \text{Распространенность заболевания} \times \frac{\text{Частота варианта среди больных}}{\text{Частота варианта среди здоровых}}$$

В дальнейший анализ были включены следующие две группы вариантов (таблица 1):

• Группа, названная авторами анализируемой статьи "вариантами со средней пенетрантностью": количество аллелей в выборке пациентов с соответствующим заболеванием >1, и количество аллелей в контрольной популяционной группе также >1. Для таких вариантов можно рассчитать частоту и оценить пенетрантность;

• Группа, названная авторами "вариантами с неизвестной пенетрантностью" (предположительно, высокой): количество аллелей в группе пациентов >1, количество аллелей в контрольной группе <2. Для таких вариантов невозможно достоверно определить частоту в популяции и, соответственно, невозможно рассчитать пенетрантность.

**Биоинформатический и статистический анализ.** Варианты из исследования McGurk KA, et al. (2023) [6] были аннотированы нами с помощью Ensembl VEP v. 111 [18], а также актуальными данными баз ClinVar от 01.07.2024 [15], gnomAD v. 4.1.0 [19] и dbNSFP v. 4.7a [20]. База dbNSFP объединяет предсказания патогенности несинонимичных вариантов генома, выполненные различными многочисленными методами [20]. В работе использовалось 49 различных методов предсказания патогенности вариантов и оценок консервативности позиции мутации: SIFT4G_converted, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, LRT_converted, MutationTaster_converted, MutationAssessor, FATHMM_converted, PROVEAN_converted, VEST4, MetaSVM, MetaLR, MetaRNN, M-CAP, REVEL, MutPred, MVP, gMVP, MPC, PrimateAI, DEOGEN2, BayesDel_addAF, BayesDel_noAF, ClinPred, LIST-S2, VARITY_R, VARITY_ER, VARITY_R_LOO, VARITY_ER_LOO, ESM1b, EVE, AlphaMissense, CADD_raw, DANN, fathmm-MKL_coding, fathmm-XF_coding, Eigen-raw_coding, Eigen-PC-raw_coding, GenoCanyon, integrated_fitCons, LINSIGHT, GERP++_RS, phyloP100way_vertebrate, phyloP470way_mammalian, phyloP17way_primate,

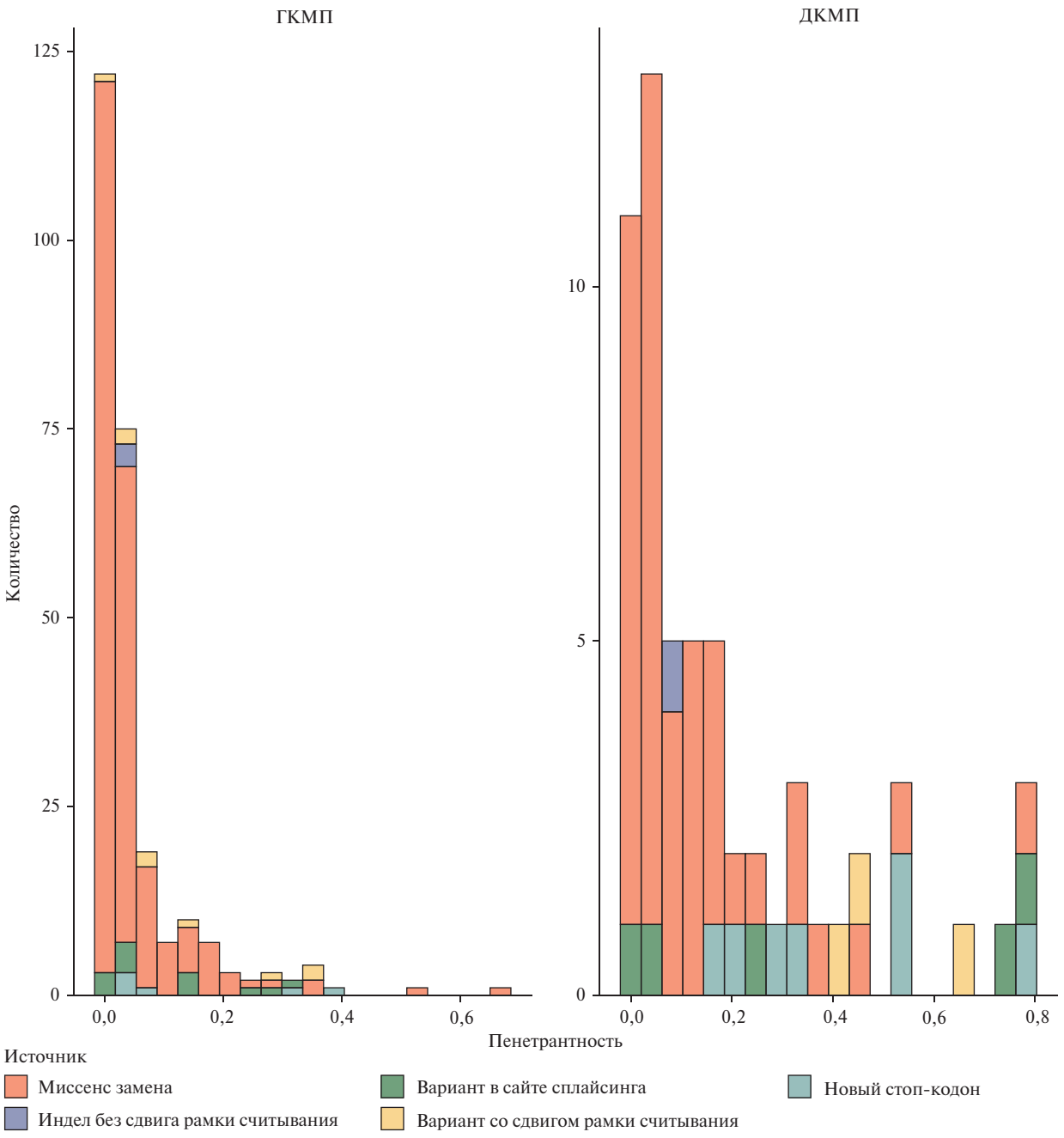



*Рис. 3* Распределение пенетрантности вариантов в работе McGurk KA, et al. (2023) [6] по типам вариантов.
Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

phastCons100way_vertebrate, phastCons470way_mammalian, phastCons17way_primate, SiPhy_29way_logOdds, bStatistic_converted. Для исследуемых инструментов были получены ранговые оценки патогенности, где 0 означает безвредный вариант, 1 — патогенный. Статистический анализ проводили, используя среду R 4.1.2 с открытым исходным кодом. Для оценки корреляций использовали коэффициент корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости в корреляционном анализе после поправки Бонферрони на множественное сравнение равнялся $1{,}02\times10^{-3}$. Для сравнения ранговых оценок между группами вариантов использовали односторонний тест Манна-Уитни-Вилкоксона с уровнем значимости <0,05.

## Результаты

### Спектр описанных вариантов

Распределение вариантов по типам аннотации из работ McGurk KA, et al. (2023) [6] представлено на рисунке 1. Подавляющее большинство вариантов являлось миссенс-заменами: от 60 до 87% в зависимости от группы и заболевания. Следующей широко представленной группой были варианты в канонических сайтах сплайсинга (от 2 до 11%) и новые стоп-кодоны (от 2 до 20%).

Распределение оценок пенетрантности для подгруппы "средняя пенетрантность" представлено

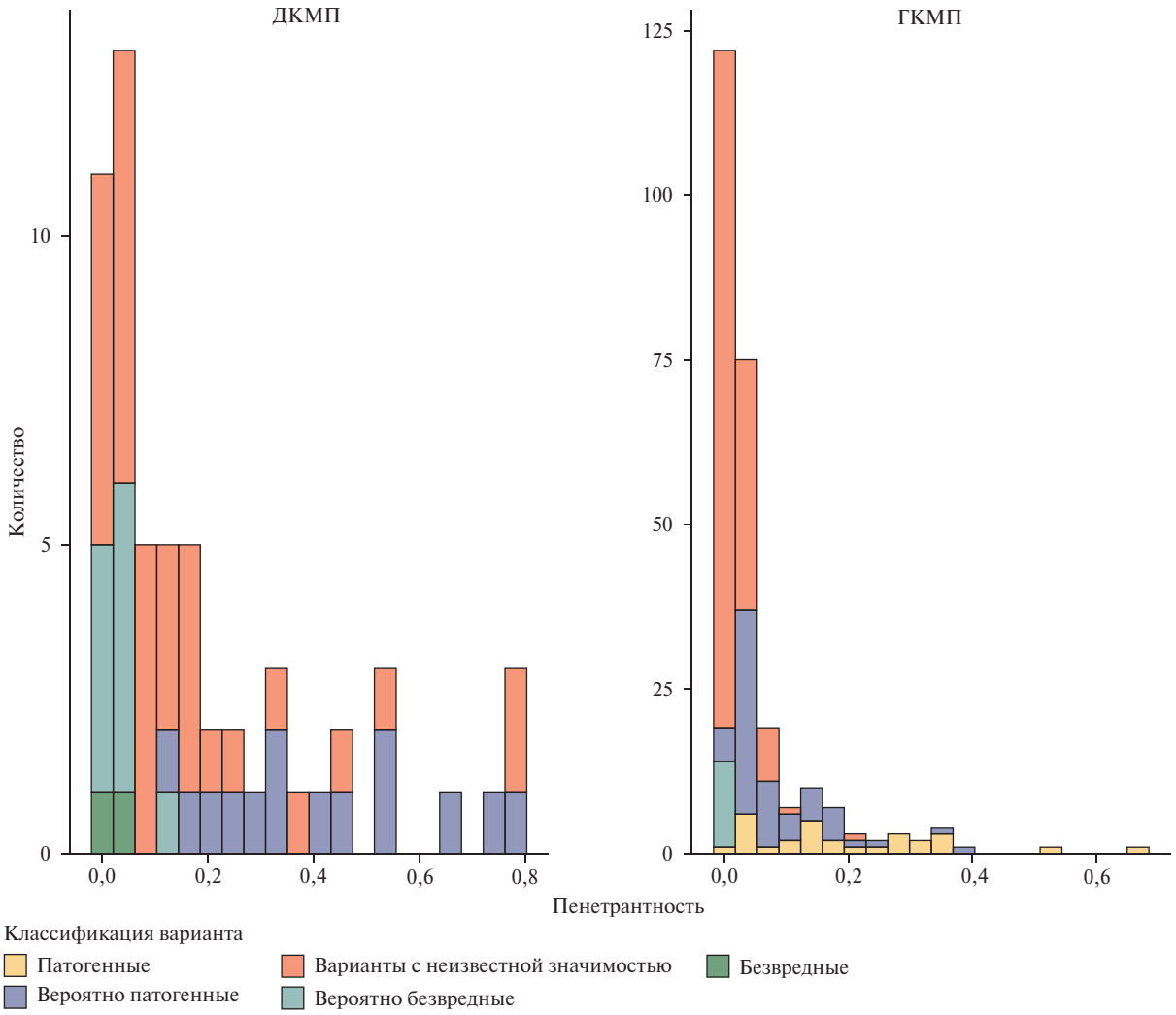



*Рис. 4* Распределение пенетрантности вариантов в работе McGurk KA, et al. (2023) [6] по классам патогенности.
Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на рисунке 2. Большинство вариантов для ДКМП (n=42, 71,2%) и для ГКМП (n=244, 94,9%) обладают пенетрантностью <25%. Распределение вариантов по типам в зависимости от оценок пенетрантности приведено на рисунке 3. Укорачивающие белок варианты (стоп-кодоны, сдвиг рамки считывания или мутации в сайтах сплайсинга) были более представлены среди вариантов с высокими значениями пенетрантности, чем с низкими. Медианное значение пенетрантности миссенс-замен равнялось 6,0% для ДКМП и 1,7% для ГКМП, для вариантов всех остальных типов — 35,9% для ДКМП и 5,2% для ГКМП. Более высокие значения для них объясняются тем, что это, в основном, укорачивающие белок варианты с добавлением небольшого числа инделов без сдвига рамки считывания.

На рисунке 4 представлено распределение вариантов генома по классам патогенности [6]. Самой распространенной группой являлись варианты с неизвестной значимостью для ДКМП (n=33, 55,9%) и для ГКМП (n=151, 58,7%). Для них характерны низкие значения пенетрантности с медианным значением 9,2% для ДКМП и 1,0% для ГКМП. В случае ДКМП второй самой распространенной группой были вероятно патогенные варианты (n=14), в случае ГКМП — патогенные варианты (n=29), медианное значение пенетрантности для них составило 37,2% и 15,6%, соответственно.

**Свойства вариантов с неполной пенетрантностью**

Для вариантов, определенных авторами публикации [6] как "группа со средней пенетрантностью", наблюдалась значимая корреляция оценки пенетрантности и популяционной частоты варианта в данных gnomAD v.4.1.0: коэффициент корреляции равнялся -0,90 [95% ДИ (доверительный интервал): -0,95 — -0,80] (p<0,001) для ДКМП и -0,75 [95% ДИ: -0,81– -0,68] (p<0,001) для ГКМП. Такой результат вполне ожидаем, т.к. оценка пенетрантности в этой работе выполнялась, в т.ч. на основе значений популяционной частоты варианта [17].

Для этих вариантов нами были изучены корреляции между значениями пенетрантности и ранго-

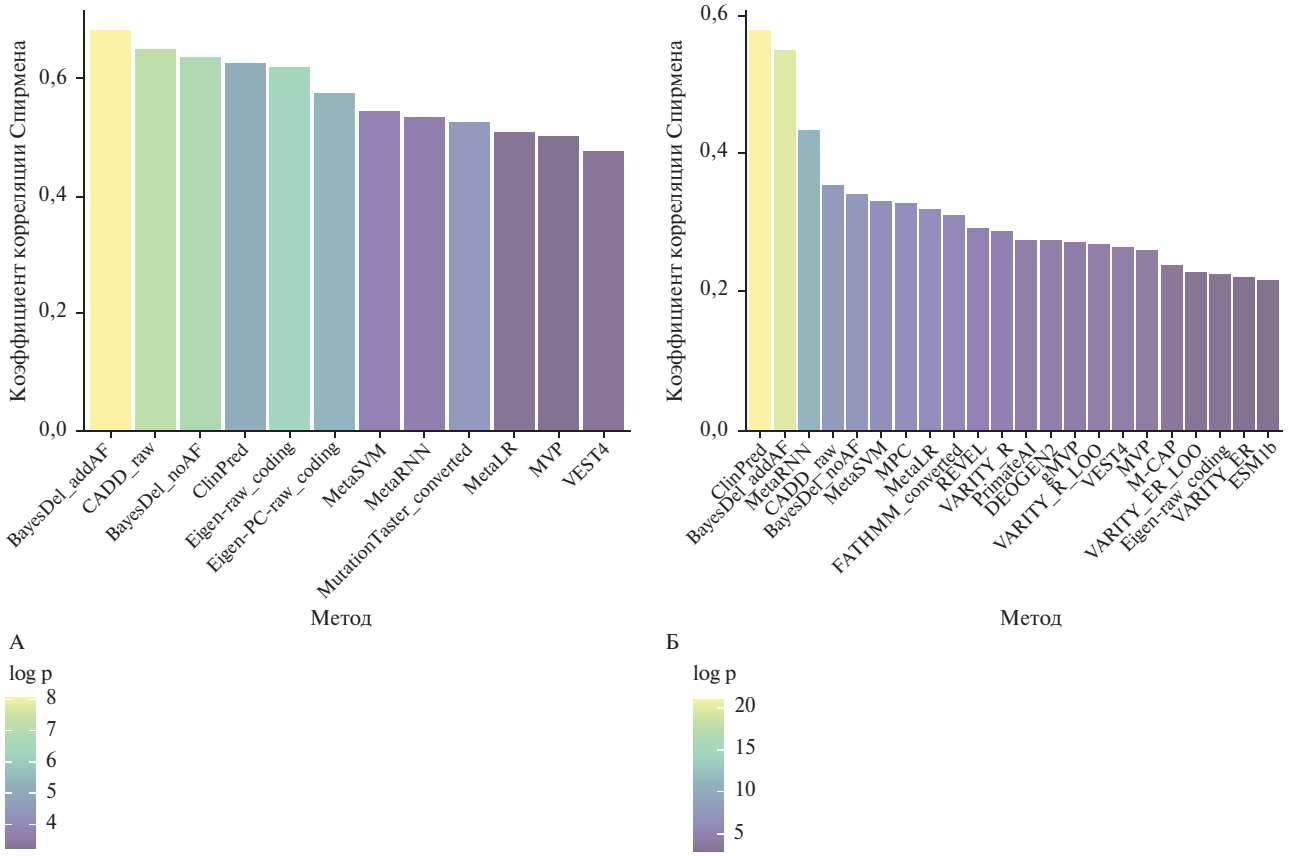



*Рис. 5* Распределение значений корреляции ранговых оценок патогенности с оценками пенетрантности из McGurk KA, et al. (2023) [6] для *А*) ДКМП и *Б*) ГКМП.

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

выми оценками патогенности миссенс-вариантов, выполненных 49 различными инструментами предсказания из базы dbNSFP. Такие оценки были получены для 37 вариантов со средней пенетрантностью в случае ДКМП и 160 вариантов в случае ГКМП. Далее были рассмотрены только те корреляции, для которых p-значение после поправки Бонферрони было $<1{,}02\times10^{-3}$: 12 значимых корреляций для вариантов, связанных с ДКМП, и 22 для связанных с ГКМП (рисунок 5).

Для обоих заболеваний в список 5 самых высоко коррелирующих с пенетрантностью методов предсказания вошло 4 метода: CADD, BayesDel (с учетом частоты и без), ClinPred. Значения коэффициента корреляции Спирмена для них составили 0,62-0,68 для ДКМП и 0,34-0,57 для ГКМП. С помощью этих методов были получены оценки предсказанной патогенности для вариантов из группы с неизвестной пенетрантностью. Для трех инструментов — ClinPred, BayesDel с учетом частоты и без — тестом Манна-Уитни-Вилкоксона было получено, что ранговые оценки патогенности значимо больше в группе вариантов с неизвестной пенетрантностью, чем в группе вариантов со средней пенетрантностью в случае ДКМП, и для всех 4-х — в случае ГКМП (рисунки 6 и 7).

## Обсуждение

В рамках настоящей работы исследованы варианты генома, описанные в работе McGurk KA, et al. [6], которая представляет один из наиболее крупных курируемых наборов данных по оценкам пенетрантности вариантов генома.

В изученном спектре вариантов значительно преобладали миссенс-замены (от 59 до 89% из всей группы вариантов), что объясняется широкой распространенностью таких вариантов в геноме человека [21]. Среди вариантов с относительно высокими оценками пенетрантности оказались наиболее представлены варианты со сдвигом рамки считывания, т.к. они зачастую приводят к гаплонедостаточности или формированию аберрантного белка [22]. Была также исследована корреляция частот вариантов в новейшей версии 4.1.0 базы gnomAD с оценками пенетрантности. Для всех вариантов были получены отрицательные оценки корреляции с частотой варианта в базе gnomAD, что позволяет предположить, что при увеличении пенетрантности вариант встречается в популяциях реже. Другой возможной причиной высокой корреляции этих величин является то, что пенетрантность варианта рассчитывалась с учетом его популяционной частоты. Также наблюдалось обогащение вариантами с неизвестной

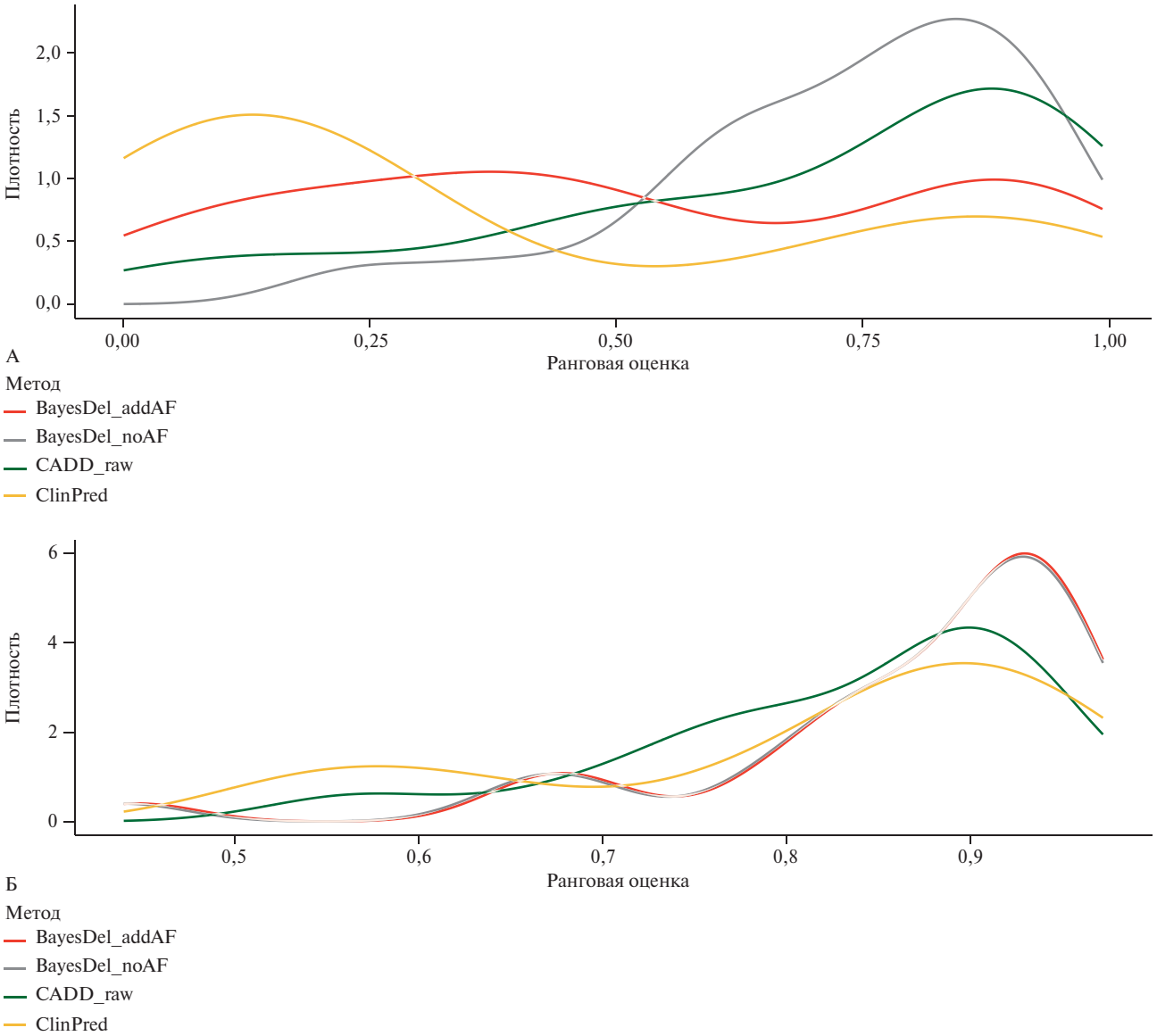



*Рис. 6* Распределение значений ранговых оценок патогенности для ДКМП из McGurk KA, et al. (2023) [6] для *А*) вариантов со средней пенетрантностью, *Б*) вариантов с неизвестной пенетрантностью.

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

значимостью среди вариантов с низкими оценками пенетрантности, и, вероятно, патогенных и патогенных вариантов среди вариантов с высокими оценками пенетрантности, что дополнительно ставит под вопрос клиническую значимость вариантов с оценкой пенетрантности <0,2. Миссенс-замены обладали более низкой медианной пенетрантностью, чем варианты остальных типов, что вполне ожидаемо, т.к. последние, как правило, приводят к более серьезным последствиям для продукта гена.

В рамках работы были изучены связи оценок пенетрантности вариантов и предсказания их патогенности различными инструментами. Из 4-х инструментов, показавших лучшие результаты для всех наборов данных — CADD, BayesDel с учетом частоты и без, и ClinPred, — три используют частоту как один из предсказательных признаков: CADD, BayesDel с учетом частоты и ClinPred. Таким образом, данный результат ожидаем, если учитывать наблюдаемую нами корреляцию частоты и оценки пенетрантности. Часть методов, показавших значимую корреляцию с оценками пенетрантности для ГКМП, являются метапредикторами (например, MetaSVM, REVEL, MetaLR), и учитывают предсказания других методов, использующих частоту варианта как предиктор.

В случае BayesDel без учета частоты коэффициент корреляции Спирмена составил 0,64 и 0,34 для ДКМП и ГКМП, соответственно. Помимо этого метода, популяционные частоты не используются лишь в нескольких методах (MutationTaster, ESM1b, PrimateAI), и значения коэффициента

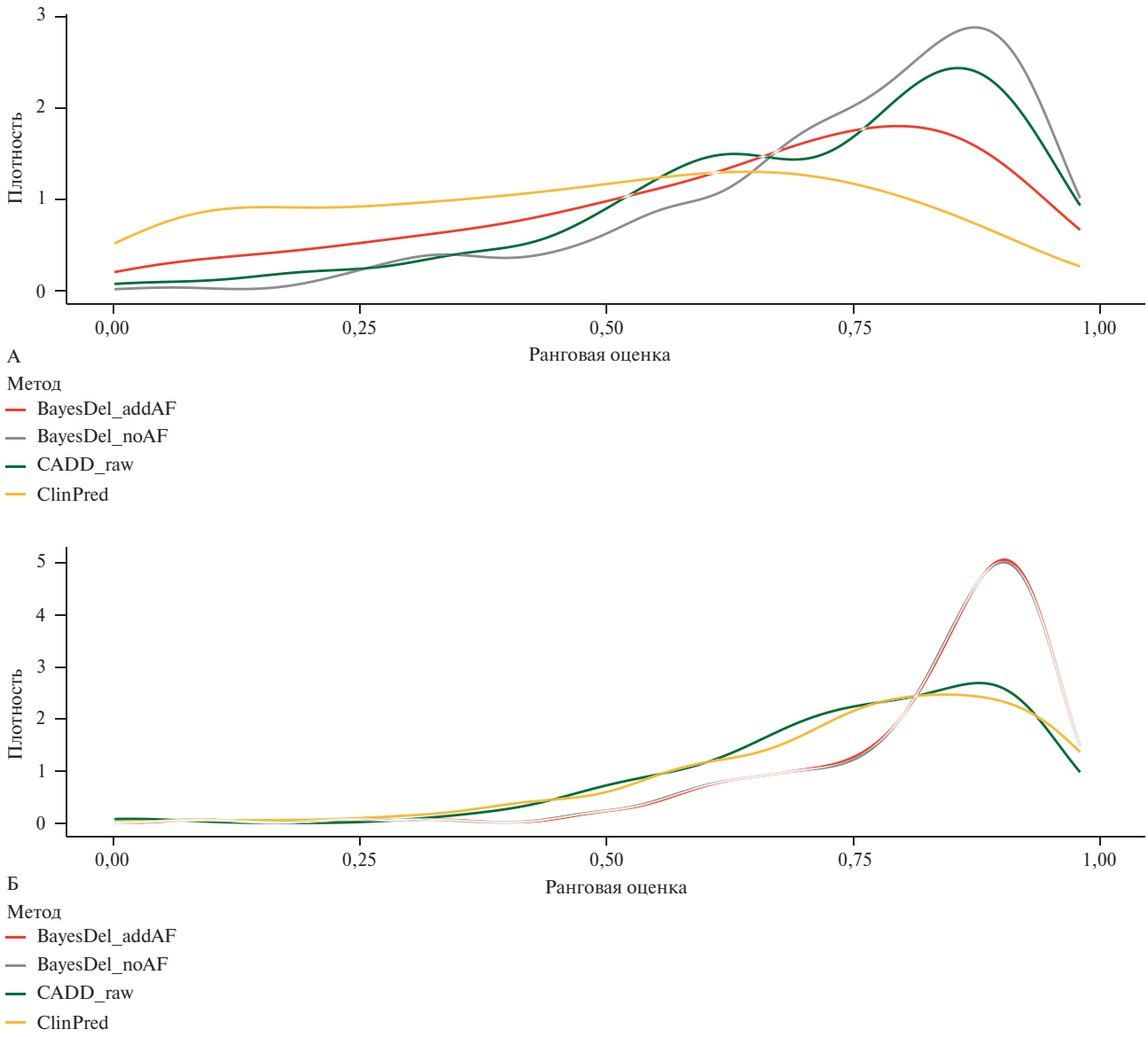



*Рис. 7* Распределение значений ранговых оценок патогенности для ГКМП из McGurk KA, et al. (2023) [6] для *А*) вариантов со средней пенетрантностью и *Б*) вариантов с неизвестной пенетрантностью.

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

корреляции Спирмена для ESM1b и PrimateAI них ощутимо ниже, чем для методов, учитывающих частоты: 0,21 и 0,27 для ГКМП, соответственно, при этом значимой корреляции с пенетрантностью для ДКМП показано не было. Метод MutationTaster продемонстрировал относительно высокий коэффициент корреляции Спирмена (0,57) в случае ДКМП, но не показал значимой корреляции с ГКМП. В работе систематически наблюдаются более высокие корреляции для ДКМП, чем для ГКМП, что, предположительно, может быть объяснено как различиями в молекулярных механизмах неполной пенетрантности для заболеваний, так и различием в количестве исследуемых вариантов.

Для группы вариантов, которая в работе [6] была описана как варианты с неизвестной (но, предположительно, высокой) пенетрантностью было получено, что 3 инструмента — BayesDel с учетом частоты и без, и ClinPred — дают значимо бóльшие оценки патогенности, чем в группе вариантов со средней пенетрантностью для обоих заболеваний.

Настоящая работа имеет несколько ограничений. Во-первых, McGurk KA, et al. [6] использовали теорему Байеса для частот вариантов в когортах больных и условно здоровых участников исследования. В работе использовалась часть данных из базы gnomAD в расчетах, что влияет на полученные в исследовании оценки корреляций. Во-вторых, в нашей работе использовался лишь один из двух доступных наборов данных о пенетрантности вариантов генома в отношении КМП. Второй набор данных из работы Forrest IS, et al. (2022) [5] обла-

дает рядом существенных недостатков, в частности, множественных проблем с аннотацией вариантов как по классам патогенности, так и относительно корректности ассоциации с фенотипом [4].

## Заключение

В рамках работы были описаны связи популяционной частоты варианта генома, его типа, и оценки его пенетрантности. Также были изучены корреляции пенетрантности варианта и предсказаний его патогенности. В работе впервые показано, что использование вычислительных предсказаний патогенности вариантов генома может использоваться для отделения высоко-пенетрантных вариантов от средне-пенетрантных. Можно надеяться, что по мере увеличения размера выборок и разнообразия исследуемых заболеваний будет получена более объективная картина применимости вычислительных методов для предсказания не только патогенности, но и пенетрантности вариантов генома.

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

## Литература/References


1. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. Front Genet. 2022;13:920390. doi:10.3389/fgene.2022.920390.
2. Coll M, Pérez-Serra A, Mates J, et al. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: Hallmarks in Channelopathies Associated with Sudden Cardiac Death. Biology (Basel). 2017;7(1):3. doi:10.3390/biology7010003.
3. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, et al. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. Hum Genet. 2013;132(10):1077-130. doi:10.1007/s00439-013-1331-2.
4. Wright CF, Sharp LN, Jackson L, et al. Guidance for estimating penetrance of monogenic disease-causing variants in population cohorts. Nat Genet. 2024;56(9):1772-9. doi:10.1038/s41588-024-01842-3.
5. Forrest IS, Chaudhary K, Vy HMT, et al. Population-Based Penetrance of Deleterious Clinical Variants. JAMA. 2022;327(4): 350-9. doi:10.1001/jama.2021.23686.
6. McGurk KA, Zhang X, Theotokis P, et al. The penetrance of rare variants in cardiomyopathy-associated genes: A cross-sectional approach to estimating penetrance for secondary findings. Am J Hum Genet. 2023;110(9):1482-95. doi:10.1016/j.ajhg.2023.08.003.
7. Goodrich JK, Singer-Berk M, Son R, et al. Determinants of penetrance and variable expressivity in monogenic metabolic conditions across 77,184 exomes. Nat Commun. 2021;12(1):3505. doi:10.1038/s41467-021-23556-4.
8. Shestak AG, Bukaeva AA, Saber S, et al. Allelic Dropout Is a Common Phenomenon That Reduces the Diagnostic Yield of PCR-Based Sequencing of Targeted Gene Panels. Front Genet. 2021;12:620337. doi:10.3389/fgene.2021.620337.
9. Myasnikov R, Bukaeva A, Kulikova O, et al. A Case of Severe Left-Ventricular Noncompaction Associated with Splicing Altering Variant in the FHOD3 Gene. Genes (Basel). 2022;13(2):309. doi:10.3390/genes13020309.
10. Bukaeva A, Myasnikov R, Kulikova O, et al. A Rare Coincidence of Three Inherited Diseases in a Family with Cardiomyopathy and Multiple Extracardiac Abnormalities. Int J Mol Sci. 2024; 25(14):7556. doi:10.3390/ijms25147556.
11. Myasnikov R, Brodehl A, Meshkov A, et al. The Double Mutation DSG2-p.S363X and TBX20-p.D278X Is Associated with Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy: Case Report. Int J Mol Sci. 2021;22(13):6775. doi:10.3390/ijms22136775.
12. Burnasheva GA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3839. (In Russ.) Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В. и др. Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839.
13. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1205787. doi:10.3389/fcvm.2023.1205787.
14. Serpa F, Finn CM, Tahir UA. Navigating the penetrance and phenotypic spectrum of inherited cardiomyopathies. Heart Fail Rev. 2024;29(5):873-81. doi:10.1007/s10741-024-10405-x.
15. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. 2014;42(Database issue):D980-5. doi:10.1093/nar/gkt1113.
16. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021;23(8):1381-90. doi:10.1038/s41436-021-01172-3.
17. Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. Sci Transl Med. 2016;8(322):322ra9. doi:10.1126/scitranslmed.aad5169.
18. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
19. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, et al. A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. Nature. 2024;625(7993):92-100. doi:10.1038/s41586-023-06045-0.
20. Liu X, Li C, Mou C, Dong Y, et al. dbNSFP v4: a comprehensive database of transcript-specific functional predictions and annotations for human nonsynonymous and splice-site SNVs. Genome Med. 2020;12(1):103. doi:10.1186/s13073-020-00803-9.
21. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Nature. 2016;536(7616):285-91. doi:10.1038/nature19057.
22. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidance for the interpretation of human DNA sequence data from massively parallel sequencing (MPS) (2018 Revision, Version 2). Medical Genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О. П., Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4284.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4284
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Вакцинация против вируса SARS-CoV-2 у лиц с коморбидной патологией

Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучить особенности течения поствакцинального периода и частоту коронавирусной инфекции у коморбидных лиц, вакцинированных и ревакцинированных против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2).

**Материал и методы.** Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Всего в исследовании участвовало 200 респондентов, которые в зависимости от набранных баллов по индексу коморбидности Чарлсона были разделены на 2 группы. В группу I вошли участники (n=172), набравшие 0-1 балл, что подразумевает под собой высокий процент (99-96%) выживаемости в ближайшие 10 лет. В группу II — участники (n=28), с количеством баллов по индексу Чарлсона от 2 до 4, где процент выживаемости значительно ниже и варьирует от 90 до 53%.

**Результаты.** Через год после вакцинации (3 визит) и далее в каждой из групп уровень IgG к вирусу SARS-CoV-2 значительно превосходил референсные значения (≥499 BAU/мл). Напряженность иммунитета сохранялась в течение всего периода наблюдения. Частота перенесенной новой коронавирусной инфекции в поствакцинальном периоде (3 визит и далее) среди участников исследования варьировала от 0 до 50% опрошенных в разных группах (p>0,05). В эти же сроки по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) медиана как тревоги, так и депрессии в каждой из групп составила от 0 до 7 баллов, что свидетельствует об отсутствии достоверно выраженных симптомов этих состояний у большинства участников программы. Распространенность суб- и клинически выраженной депрессии не отличалась между группами на каждом из визитов. Частота выявления клинически выраженной тревоги на 3 визите была достоверно выше в группе коморбидных пациентов (16,7 vs 1,8%, p<0,05), однако далее при динамическом наблюдении во II группе не было ни одного участника с клинически выраженной тревогой.

**Заключение.** Применение отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак) одинаково эффективно в каждой из изучаемых групп. Не удалось выявить статистически значимых различий между ними и в частоте заражения новой коронавирусной инфекцией после вакцинации/ревакцинации. При оценке поствакцинального периода наше внимание было направлено на психоэмоциональный статус участников. В один из контрольных визитов, на этапе ревакцинации (3 визит), частота клинически выраженной тревоги в группе коморбидных пациентов (II) была выше, однако установка причинно-следственных связей данного состояния с иными факторами на сегодняшний день затруднительна и требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, мультиморбидность.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19) (государственное задание № 122013100211-8).

**Поступила** 20/11-2024
**Рецензия получена** 25/11-2024
**Принята к публикации** 28/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Драпкина О. М. Вакцинация против вируса SARS-CoV-2 у лиц с коморбидной патологией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024; 23(12):4284. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4284. EDN UXCGLU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: zhdanova2103@mail.ru

[Бернс С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов старения, профессор кафедры терапии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Чащин М. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В.* — врач-терапевт клинико-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач клинико-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Vaccination against the SARS-CoV-2 in individuals with comorbidities

Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To assess post-vaccination period and the incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in comorbid individuals vaccinated and revaccinated against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

**Material and methods.** The study was conducted within the prospective SATURN registry, which included individuals who received various revaccination regimens against the SARS-CoV-2 (homo- and heterologous regimens) based on a combination of two vaccines (Gam-COVID-Vac and CoviVac). A total of 200 respondents participated in the study, who were divided into 2 groups depending on the Charlson comorbidity index score. Group I included participants (n=172) with a score of 0-1, which implies a high percentage (99-96%) of survival in the next 10 years. Group II included participants (n=28) with a Charlson index score of 2-4, where the survival rate is significantly lower and varies from 90 to 53%.

**Results.** One year after vaccination (visit 3) and further in each of the groups, the anti-SARS-CoV-2 IgG level significantly exceeded the reference values (⩾499 BAU/ml). The immunity durability was maintained throughout the entire follow-up period. The COVID-19 rate in the post-vaccination period (visit 3 and further) among the study participants varied from 0 to 50% of respondents in different groups (p>0,05). During the same time periods, according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the median of both anxiety and depression in each of the groups ranged from 0 to 7, which indicates the absence of severe symptoms of these conditions in most program participants. The prevalence of sub- and clinically pronounced depression did not differ between the groups at each visit. The incidence of clinical anxiety at visit 3 was significantly higher in the group of comorbid patients (16,7 vs 1,8%, p<0,05). However, during further follow-up in group II, there was not a single participant with clinical anxiety.

**Conclusion.** The use of Russian vaccines (Gam-COVID-Vac and CoviVac) is equally effective in each of the studied groups. There were no significant differences between them in COVID-19 incidence after vaccination/revaccination. When assessing the post-vaccination period, our attention was focused on the mental status of the participants. During one of the control visits at the revaccination stage (visit 3), the incidence of clinical anxiety in the group of comorbid patients (II) was higher. However, establishing the cause-and-effect relationships with other factors is currently difficult and requires further research.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, multimorbidity.

**Relationships and Activities.** The study was conducted within the prospective SATURN registry (state assignment № 122013100211-8).

Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Zhdanova O. V.* ORCID: 0000-0002-3492-7395, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: zhdanova2103@mail.ru

**Received:** 20/11-2024
**Revision Received:** 25/11-2024
**Accepted:** 28/11-2024

**For citation:** Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Drapkina O. M. Vaccination against the SARS-CoV-2 in individuals with comorbidities. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4284. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4284. EDN UXCGLU

Гам-КОВИД-Вак — комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), КовиВак — вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2, САТУРН (СравнительнаЯ оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19).

### Ключевые моменты

**Что известно о предмете исследования?**

- Ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями по сегодняшний день несет в себе ряд нерешенных задач, а период пандемии SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) дополнительно иллюстрирует это.
- Использование любых новых медицинских препаратов и методик у пациентов с коморбидной патологией требует особого внимания.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Вакцинация коморбидных пациентов эффективна и способствует формированию напряженного иммунитета.
- У лиц с мультиморбидностью, помимо общемедицинских параметров, дополнительного внимания требует психоэмоциональный статус.

### Key messages

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

- Management of patients with comorbidities to this day is characterized by a number of unsolved problems, and the period of the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic emphasizes this.
- The use of any new medications and techniques in patients with comorbid pathology requires special attention.

**What might this study add?**

- Vaccination of comorbid patients is effective and contributes to durable immunity.
- In individuals with multimorbidity, in addition to general medical parameters, the mental status requires additional attention.

## Введение

Начиная с 2019г, пандемия COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) внесла коррективы в состояние здоровья и привычный образ жизни многих людей. Некоторые вопросы, возникшие в это время, не имели ранее такой актуальности и остроты. Это касается как влияния нового, неизвестного вируса на организм человека, так и безотлагательной разработки мер специфической профилактики, приверженность к которым изначально была невелика.

Вакцинация — одно из важнейших открытий в медицине, которое позволило взять под контроль более десятка основных инфекционных заболеваний в большинстве стран мира. Впервые вакцинацию провел английский врач Эдвард Дженнер в мае 1796г, точкой приложения была натуральная оспа [1]. На сегодняшний день, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно вакцинация против таких инфекций как дифтерия, столбняк, коклюш и корь предотвращает от 2 до 3 млн смертей во всем мире. В отношении SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2) зарегистрированы десятки вакцин, самые распространенные из них: Гам-КОВИД-Вак — комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, КовиВак — вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная, Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, Janssen Ad26. COV2.S, AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 и/или Novavax-Serum Institute of India Covovax NVX-CoV2373. Их иммуногенность, клиническая эффективность и безопасность многократно описаны в литературе [2]. Однако, несмотря на множество публикаций, касающихся указанной вакцинации, по-прежнему недостаточно данных о пациентах с мультиморбидностью, большинство исследований сосредоточено на отдельных нозологиях, а не на их сложных сочетаниях.

COVID-19 является триггером развития многих патологических состояний в различных системах организма человека: респираторной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и т.д. Неопровержимо, что после заражения SARS-CoV-2 потенциал здоровья может значительно уменьшиться, особенно это касается лиц с коморбидной патологией. Согласно результатам исследований патогенеза COVID-19, факторами, существенно повышающими вероятность летального исхода заболевания, в первую очередь, являются сопутствующие хронические заболевания у пациента, а мультиморбидность — ведущий фактор риска, связанный с более тяжелым исходом после заражения SARS-CoV-2 [3].

Для более точного определения и понимания границ коморбидности и синонимичных понятий (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, плюрипатология) обратимся к основополагающим тезисам. Несколько десятков лет назад Э. Файнштейн дал первое определение понятию коморбидности, которое подразумевало, что это есть любая отдельная дополнительная клиническая сущность, которая существовала или может возникнуть во время клинического течения изучаемого заболевания. Кроме того, он отметил, что коморбидное состояние может не только влиять на прогноз пациента, но и изменять терапевтические планы и результаты [4]. Очевидно, что это касается и течения новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время коморбидность определяется как сочетание у одного больного ⩾2 хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [5]. Не вызывает сомнений, что это влечет за собой увеличение количества обращений за медицинской помощью, функциональные ограничения, а лекарственная терапия таких пациентов часто бывает многокомпонентной, что приводит к полипрагмазии с сопутствующими рисками. Кроме непосредственных переплетений хронических заболеваний и их взаимного суммирующего влияния существует множество потенциальных причин, по которым мультиморбидность также может быть связана с депрессией и снижением качества жизни, из-за чего данной когорте лиц всегда уделялось и должно быть уделено особое внимание.

Еще в 70-х годах прошлого столетия, помимо общих определений, Э. Файнштейн с коллегами длительное время концентрировались на рискометрии и совместно с М. Капланом были предприняты попытки классификации и стадирования сопутствующей патологии в отношении долгосрочной выживаемости [6]. Однако, несмотря на первые успехи, это не получило широкого распространения. Впоследствии золотым стандартом для оценки коморбидности в клинических исследованиях стал индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ, Charlson Comorbidity Index, CCI), разработанный в 1987г [7]. Далее, с учетом актуальности проблемы, было разработано еще несколько шкал коморбидности, например, шкала CIRS (Comulative Illness Rating Scale, кумуляционная шкала коморбидности), индекс FCI (Functional Comorbidity Index, функциональный индекс коморбидности).

Помимо поиска актуальных прогностических моделей и изучения особенностей патофизиологических механизмов, в контексте коморбидности всегда рассматривалась социально-экономическая сторона вопроса. В некоторых странах на полиморбидных пациентов приходится >3/4 консультаций в первичном звене здравоохранения, также их длительность пребывания в стационаре, как правило, больше, соответственно, количество задейство-

ванных средств и методов лечения экспоненциально возрастает [8]. Это имеет отражение и в периоде пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Во-первых, последняя также несет под собой значительную нагрузку на финансовую систему. Во-вторых, очевидно, что пациенты с коморбидной патологией в случае присоединения вирусной инфекции характеризуются более неблагоприятным течением как основной патологии, так и инфекционного процесса, вызванного вирусами.

Настоятельная необходимость принятия мер по борьбе с растущим бременем хронических заболеваний и мультиморбидностью была дополнительно подчеркнута в период пандемии. Сложности ведения пациентов с сопутствующими заболеваниями несут в себе ряд нерешенных задач, что делает необходимым регулярное проведение дополнительных исследований по поиску новых методов лечения и профилактики (в т.ч. вакцинопрофилактики) для данной группы людей.

Цель исследования — изучить особенности течения поствакцинального периода и частоту коронавирусной инфекции у коморбидных лиц, вакцинированных и ревакцинированных против вируса SARS-CoV-2.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках проспективного регистра САТУРН (СравнительнаяоценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19), в который включались лица, получившие ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2 (гомологичные и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Исследование проведено на базе "ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники имели возможность выбрать, какой из вакцин проводить ревакцинацию, и подписали информированное добровольное согласие на участие. Всего в исследование включено 200 человек. Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса и, соответственно, распределения участников на группы был использован ИКЧ. При его вычислении суммируются баллы за возраст и соматические заболевания. Итоговая сумма определяет процент 10-летней выживаемости, причем, закономерно, более высокие баллы указывают не только на больший риск смерти, но и на тяжелые сопутствующие заболевания.

В группу I вошли участники исследования (n=172), набравшие 0-1 балл, что подразумевает под собой высокий процент (99-96%) выживаемости в ближайшие 10 лет. В группу II вошли участники (n=28) с количеством баллов по ИКЧ от 2 до 4, где процент выживаемости значительно ниже и варьирует от 90 до 53%.

Критерии включения: возраст ⩾18 лет; отсутствие противопоказаний к вакцинации; первичная ревакцинация от вируса SARS-CoV-2; проживание в Москве и Московской области. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании.

В рамках исследования у всех добровольцев проводили анкетирование, оценивали анамнез, основные данные объективного статуса и антропометрии, а также определяли количественный уровень специфических антител класса IgG (BAU/мл, binding antibody units — единицы связывания антител в мл крови) к S белку вируса SARS-CoV-2. Лабораторный показатель определяли на иммунохимическом модульном анализаторе Architect i2000R ("Abbott Laboratories", США) с использованием реагентов фирмы "Abbott Laboratories" (США). Психоэмоциональный статус участников анализировали посредством Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), состоящей из двух блоков; один для оценки тревоги, второй — депрессии. Согласно ее установленной интерпретации, 0-7 баллов соответствуют норме, 8-10 баллов — субклинически выраженной тревоге/депрессии, ⩾11 баллов — клинически выраженной тревоге/депрессии.

Всего в исследовании было запланировано 6 визитов, первые два представляли собой первичную вакцинацию от SARS-CoV-2. Большинство участников включено в исследование через год на этапе введения первого компонента ревакцинации (визит 3). Следующий контрольный забор крови проведен во время введения второго компонента ревакцинации (визит 4), далее — через 6 (визит 5) и 12 (визит 6) мес. после визита 3.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. В работе применяли пакет статистических программ SPSS Statistica v.26. Распределение количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предположение о нормальности распределения показателей отвергнуто во всех случаях. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q25; Q75]), качественные показатели — в виде абсолютных значений и долей n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным показателям выполнено с помощью непараметрического критерия U Манна-Уитни. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использован критерий $\chi^2$ Пирсона. Уровень статистической значимости различий принят при $p<0,05$.

## Результаты

Краткая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин в группе I равномерное, в группе II преобладали мужчины. Me возраста в группе I по критериям Всемирной организации здравоохранения относится к категории "молодого", в группе II — "среднего". Основные антропометрические данные также отражены в таблице 1, при этом обращает на себя внимание, что в каждой из исследуемой групп Me индекса массы тела соответствовала избыточной массе тела.

При выборе вакцин на этапе первичной иммунизации участники группы I выбрали вакцину, созданную на базе Национального исследовательского центра им. Гамалеи (Гам-КОВИД-Вак). Во II группе на данном этапе респонденты разделились поровну — 50% отдали предпочтение КовиВак, другие 50% — Гам-КОВИД-Вак. Во время ревакцинации большинство участников каждой из групп выбрало

**Таблица 1**

Общая характеристика групп участников исследования

| Показатель | Группа I (n=172) | Группа II (n=28) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75] | 43,50 [36,00; 53,00] | 53,00 [44,75; 63,50] | 0,002 |
| Женщины, n (%) | 90 (52,33) | 9 (32,14) | 0,048 |
| Мужчины, n (%) | 82 (47,67) | 19 (67,86) | |
| Рост, м, Me [Q25; Q75] | 1,72 [1,67; 1,80] | 1,68 [1,62; 1,76] | 0,025 |
| Масса тела, кг, Me [Q25; Q75] | 80,00 [69,00; 90,25] | 86,00 [71,00; 90,75] | 0,320 |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$, Me [Q25; Q75] | 26,20 [23,23; 29,40] | 28,17 [25,62; 33,08] | 0,022 |
| Табакокурение, n (%) | 31 (18,02) | 5 (17,86) | 0,983 |

**Таблица 2**

Выбор вакцин участниками исследования

| Этап постановки вакцины | Первичная вакцинация | | Ревакцинация | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Группа I (n=172) | Группа II (n=28) | Группа I (n=172) | Группа II (n=28) | |
| Гам-КОВИД-Вак, n (%) | 99 (57,56) | 14 (50,00) | 135 (78,49) | 18 (64,83) | 0,455 |
| КовиВак, n (%) | 73 (42,44) | 14 (50,00) | 37 (21,51) | 10 (35,71) | 0,101 |

Примечание: Гам-КОВИД-Вак — комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, КовиВак — вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная.

**Таблица 3**

Имеющиеся хронические заболевания у участников исследования

| Нозология, n (%) | Группа I (n=172) | Группа II (n=28) | p |
|---|---|---|---|
| Гипертоническая болезнь | 45 (26,16) | 13 (46,43) | 0,028 |
| Ожирение | 37 (21,51) | 10 (35,71) | 0,100 |
| Гастрит | 17 (9,88) | 10 (35,71) | 0,001 |
| Хронический бронхит | 1 (0,58) | 12 (42,8) | <0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца | 1 (0,58) | 7 (25,00) | <0,001 |
| Злокачественные новообразования | 0 (0,00) | 7 (25,00) | <0,001 |
| Сахарный диабет 2 типа | 0 (0,00) | 5 (17,86) | <0,001 |

**Таблица 4**

Уровень IgG к вирусу SARS-CoV-2 у участников исследования в динамике

| Показатель, Me [Q25; Q75] | Визит | Группа I | Группа II | p |
|---|---|---|---|---|
| Уровень IgG к вирусу SARS-CoV-2, BAU/мл | 3 | 499,00 [416,00; 540,00] | 509,50 [223,75; 540,00] | 0,954 |
| | 5 | 520,00 [478,00; 540,00] | 540,00 [504,25; 540,00] | 0,635 |
| | 6 | 520,00 [478,00; 540,00] | 499,00 [462,25; 520,00] | 0,377 |

Примечание: SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2.

Гам-КОВИД-Вак (таблица 2). Статистически значимых различий в группах не выявлено.

В отношении частоты выявления у участников хронических заболеваний были получены данные, представленные в таблице 3. Статистически значимые различия между группами ожидаемы, т.к. исходно для распределения использовался ИКЧ, где баллы начисляются в зависимости от соматической патологии.

Анализируя поствакцинальный период, оценивали уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 (класс IgG), а также уровень тревоги и депрессии по шкале HADS.

Через год после вакцинации в каждой из групп Me IgG к вирусу SARS-CoV-2 превосходила референсные значения (таблица 4). Согласно инструкции по применению тест-системы, при уровне IgG >150 BAU/мл — вируснейтрализующая активность ярко выражена в 100% случаев, при ⩾500 BAU/мл — выработан максимальный уровень антител. При динамическом контроле напряженность иммунитета сохранялась в обеих группах, статистически значимых различий не выявлено.

После первичной вакцинации (после визитов 1 и 2) COVID-19 перенесли 13 человек (вирус идентифицирован) — большая часть из них была в группе

**Таблица 5**

Частота перенесенной COVID-19 в поствакцинальном периоде среди участников исследования

| Показатель | Визит | Группа I | Группа II | p |
|---|---|---|---|---|
| Перенесенная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, n (%) | 3 | 12 (15,79) | 1 (10) | 0,631 |
| | 5 | 4 (13,3) | 0 | 0,5 |
| | 6 | 9 (50)* | 3 (37,5) | 0,556 |

Примечание: * — $p_{3\text{-}5,6}<0,05$ между визитами 3 и 5, 6. COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2.

**Таблица 6**

Количество баллов по шкале HADS среди участников отдельно в каждой из категорий

| Показатель, Me [Q25; Q75] | Визит | Группа I | Группа II | p |
|---|---|---|---|---|
| Количество баллов по шкале HADS (тревога) | 3 | 2,00 [0,00; 4,00] | 4,50 [4,00; 7,50] | 0,011 |
| | 5 | 2,00 [0,00; 5,00] | 5,00 [4,00; 6,00] | 0,161 |
| | 6 | 2,00 [0,75; 4,00] | 4,00 [0,00; 6,00] | 0,353 |
| Количество баллов по шкале HADS (депрессия) | 3 | 2,00 [1,00; 4,00] | 2,50 [1,00; 6,25] | 0,392 |
| | 5 | 2,00 [0,00; 5,00] | 3,00 [1,00; 4,00] | 0,537 |
| | 6 | 2,00 [0,75; 4,00] | 2,00 [1,00; 4,00] | 0,906 |

Примечание: HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale.

**Таблица 7**

Частота каждого из трех вариантов интерпретации по шкале HADS в категории "депрессия"

| Показатель, n (%) | Визит | Группа I | Группа II | p |
|---|---|---|---|---|
| 0-7 баллов | 3 | 106 (93,8) | 10 (83,3) | 0,183 |
| | 5 | 69 (89,6) | 8 (88,9) | 0,947 |
| | 6 | 68 (94,4) | 13 (100) | 0,384 |
| 8-10 баллов | 3 | 6 (5,3) | 1 (8,3) | 0,665 |
| | 5 | 6 (7,8) | 0 | 0,386 |
| | 6 | 3 (4,2) | 0 | 0,454 |
| ⩾11 баллов | 3 | 1 (0,9) | 1 (8,3) | 0,051 |
| | 5 | 2 (2,6) | 1 (11,1) | 0,188 |
| | 6 | 1 (1,4) | 0 | 0,670 |

Примечание: HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale.

**Таблица 8**

Частота каждого из трех вариантов интерпретации по шкале HADS в категории "тревога"

| Показатель, n (%) | Визит | Группа I | Группа II | p |
|---|---|---|---|---|
| 0-7 баллов | 3 | 100 (88,5) | 9 (75) | 0,184 |
| | 5 | 66 (85,7) | 9 (100) | 0,225 |
| | 6 | 69 (95,8) | 12 (92,3) | 0,581 |
| 8-10 баллов | 3 | 11 (9,7) | 1 (8,3) | 0,876 |
| | 5 | 8 (10,4) | 0 | 0,310 |
| | 6 | 2 (2,8) | 1 (7,7) | 0,377 |
| ⩾11 баллов | 3 | 2 (1,8) | 2 (16,7) | 0,006 |
| | 5 | 3 (3,9) | 0 | 0,547 |
| | 6 | 1 (1,4) | 0 | 0,670 |

Примечание: HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale.

I (n=12) и 1 участник из группы II (таблица 5). Однако важно отметить, что идентификация SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции выполнялась не у всех участников с признаками острой респираторной инфекции, бессимптомные лица также не были обследованы на предмет вирусоносительства. Спустя два года после первичной вакцинации против вируса SARS-CoV-2 у обследуемых лиц частота перенесенной COVID-19 в процентном отношении увеличилась в каждой из групп (p>0,05).

Касательно психоэмоционального статуса респондентов, Me по каждой из частей госпитальной шкалы тревоги и депрессии в обеих группах составила до 7 баллов, что подразумевает отсутствие достоверно выраженных симптомов этих состояний (таблица 6). Частота субклинически (8-10 баллов по HADS) и клинически (⩾11 баллов по HADS) выраженной тревоги и депрессии на контрольных визитах среди участников представлена в таблицах 7 и 8.

## Обсуждение

Резюмируя описанные изменения, в первую очередь необходимо обратить внимание на эффективность проведенной вакцинации в каждой из обследуемых групп. В целом, полученные данные сопоставимы с результатами, представленными в мировой и отечественной литературе среди общей популяции [9, 10]. По части инфицирования вирусом SARS-CoV-2 нам не удалось выявить различий между исследуемыми группами в частоте повторной COVID-19. В динамике от 3 к 5 и 6 визитам, т.е. через два года от первичной вакцинации, в группе с меньшим количеством хронических заболеваний (I группа) частота COVID-19 была статистически значимо выше ($p_{3\text{-}5,6}<0,05$). Однако при оценке возможного инфицирования SARS-CoV-2 столкнулись с некоторыми сложностями в виде несвоевременной явки на плановый визит и трудностями в актуализации информации

по перенесённым за период наблюдения симптомам и болезням.

Очевидно, что мультиморбидность существенно усугубляет неблагоприятный прогноз любого заболевания. Это продемонстрировано во многих работах. Так, в 2017г Read JR, et al. отметили связь поли- и мультиморбидности с депрессией [11]. Стоит отметить двунаправленность этой связи, что дополнительно привлекло наше внимание к этому вопросу. Что касается распространенности депрессии и тревоги у пациентов с COVID-19 она составляет 45 и 47%, соответственно [12]. При оценке последствий SARS-CoV-2 Premraj L, et al. (2022) также установлено увеличение частоты выявления тревоги и депрессии от среднесрочного (от 3 до 6 мес. после перенесенной COVID-19) до долгосрочного (>6 мес.) наблюдения. По мнению Premraj L, et al. (2022), эти состояния могут развиваться и в долгосрочной перспективе [13].

В настоящей работе сравниваемые группы исследуемых лиц в поствакцинальном периоде различались достоверно только на 3 визите (этап ревакцинации): частота клинически выраженной тревоги в группе коморбидных пациентов (II) была выше (p=0,006). Однако установка причинно-следственных связей данного состояния с иными факторами на сегодняшний день не представляется возможной, через 6 и 12 мес. не было зафиксировано ни одного участника с наличием коморбидной патологии и клинически выраженной тревогой.

Дополнительные ограничения настоящего исследования — лимитированный объем выборки и большое количество добровольцев, досрочно отказавшихся от участия и, соответственно, не наблюдавшихся в течение установленного периода.

## Заключение

Учитывая десятки млн подтвержденных случаев COVID-19 по всему миру, всестороннее понимание процессов, ассоциированных с непосредственным влиянием вируса SARS-CoV-2, а также вакцинацией против него, будет полезно для профилактики заражения, прогрессирования и неблагоприятных исходов у каждого из инфицированных пациентов. Однако лица с множеством хронических заболеваний все-таки являются предметом особого внимания. Бесспорно, полученные данные требуют дополнительного анализа в плане наблюдения развития вирусной инфекции, включая коронавирусную, среди лиц с коморбидной патологией. Дальнейшие исследования, в т.ч. с учетом психосоциальных и поведенческих аспектов, помогут пониманию непростых разнонаправленных связей между рядом имеющихся хронических заболеваний, иммунной системой и дополнительными экзогенными факторами, включая микроорганизмы.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценкА реактогенносТи и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19) (государственное задание № 122013100211-8).

## Литература/References

1. Murashko MA, Drapkina OM. Organizational aspects of vaccination against a new coronavirus infection. National Health Care. 2021;2(1):5-11. (In Russ.) Мурашко М.А., Драпкина О.М. Организационные аспекты вакцинации против новой коронавирусной инфекции. Национальное здравоохранение. 2021;2(1):5-11. doi:10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11.
2. Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, et al. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. Rev Med Virol. 2024;34(1):e2507. doi:10.1002/rmv.2507.
3. Mhereeg M, Jones H, Kennedy J, et al. COVID-19 vaccination in pregnancy: the impact of multimorbidity and smoking status on vaccine hesitancy, a cohort study of 25,111 women in Wales, UK. BMC Infect Dis. 2023;23(1):594. doi:10.1186/s12879-023-08555-8.
4. Feinstein AR. The pre-therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. J Chronic Dis. 1970;23(7):455-68. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
5. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(3):3996. (In Russ.) Драпкина, О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN AVZLPJ.
6. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974;27(7-8):387-404. doi:10.1016/0021-9681(74)90017-4.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
8. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):48. doi:10.1038/s41572-022-00376-4.
9. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. Lancet (London, England). 2021;397(10275):642-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)00191-4.
10. Toubasi AA, Al-Sayegh TN, Obaid YY, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A network meta-analysis. J Evid Based Med. 2022;15(3):245-62. doi:10.1111/jebm.12492.
11. Read JR, Sharpe L, Modini M, et al. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2017;221:36-46. doi:10.1016/j.jad.2017.06.009.
12. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. Ann New York Acad Sci. 2021;1486(1):90-111. doi:10.1111/nyas.14506.
13. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci. 2022; 434:120162. doi:10.1016/j.jns.2022.120162.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4286.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4286
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Частота развития новой коронавирусной инфекции после вакцинации разными типами вакцин против вируса SARS-CoV-2

Драпкина О.М., Бернс С.А., Чащин М.Г., Горшков А.Ю., Жданова О.В., Рыжакова Л.Н., Литинская О.А., Покровская М.С.

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

До настоящего времени сохраняется определенный интерес к изучению роли бустерной вакцинации в формировании поствакцинального иммунитета против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2). Разнообразие вакцинных платформ обеспечивает возможность их выбора для населения и медицинских работников, а также позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

**Цель.** Оценить частоту развития новой коронавирусной инфекции в результате использования одного типа вакцины и гетерологичных вакцин при первичной и повторной вакцинации против вируса SARS-CoV-2 по данным проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19), в который включены лица, получившие различные схемы вакцинации и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. В зависимости от выбранной схемы были сформированы 3 группы: группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации; группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой последовательного введения Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации; группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации. На первом визите у всех участников проводили сбор анамнеза, осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. На каждом последующем визите дополнительно определяли уровень иммуноглобулина (Ig) G к S-гликопротеину SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах оценивали активность специфически сенсибилизированных Т-лимфоцитов к поверхностному и ядерному антигену SARS-CoV-2. Концентрацию IgG определяли с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG, Т-клеточный иммунитет оценивали с помощью тест-системы T-Spot.COVID (Oxford Immunotec). Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 12 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 21 день после 3 визита) — II этап ревакцинации, 5 визит — через 18 мес. после первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после первичной вакцинации.

**Результаты.** В исследование включено 200 вакцинированных участников со средним возрастом 46,5±13,9 лет, среди которых 99 (49,5%) мужчин, 101 (50,5%) женщина. По основным клиническим характеристикам участники исследуемых групп оказались сопоставимы (p>0,05). До проведения 3 визита у 79 (39,5%) человек были выявлены антитела класса IgG к вирусу SARS-CoV-2. После первичной вакцинации против вируса SARS-CoV-2 (по прошествии 1 и 2 визитов) коронавирусную инфекцию перенесли 13 (6,5%) человек. Непосредственно на момент очередного визита ни у одного из исследуемых не наблюдалось явлений острой респираторной вирусной инфекции. В течение полугода после введения полной схемы ревакцинации (после 4 визита) коронавирусная инфекция была выявлена у одного участника из I и одного участника из III группы. На протяжении последующего периода наблюдения инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, перенесли 14 человек: группа I — 5, группа II — 4, группа III — 5 человек (p>0,05). При проведении корреляционного анализа показателей клеточного и гуморального иммунитета во всех трех группах вакцинированных лиц связь между уровнем IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным и ядерным антигеном, оказалась без значимых различий.

**Заключение.** Стоит отметить, что применение гомологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на обоих этапах) и гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак) продемонстрировало эффективность в отношении устойчивости к развитию коронавирусной инфекции и формирование относительно стабильного уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации и последующей ревакцинации.

**Ключевые слова:** COVID-19, вакцинация, ревакцинация, SARS-CoV-2, иммуногенность, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, Гам-КОВИД-Вак, КовиВак.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

**Поступила** 20/11-2024
**Рецензия получена** 26/11-2024
**Принята к публикации** 28/11-2024

CC BY 4.0

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Чащин М. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории, в.н.с., ORCID: 0000-0001-6985-7131].

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Покровская М. С. Частота развития новой коронавирусной инфекции после вакцинации разными типами вакцин против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4286. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4286. EDN JVSBSJ

## COVID-19 incidence after vaccination with different types of vaccines against SARS-CoV-2

Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Until now, there remains a certain interest in studying the role of booster vaccination in the formation of post-vaccination immunity against the Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The variety of vaccine platforms provides the opportunity to choose them for the population and healthcare workers, and also allows taking into account the individual characteristics of each patient.

**Aim.** To estimate the incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a result of using one type of vaccine and heterologous vaccines during primary and repeated vaccination against the SARS-CoV-2 based on prospective follow-up data.

**Material and methods.** The study was conducted within the prospective SATURN registry, which included individuals who received various vaccination and revaccination regimens against the SARS-CoV-2 virus (homo- and heterologous regimens) based on a combination of two vaccines: Gam-COVID-Vac and CoviVac. Depending on the chosen regimen, 3 following groups were formed: group I (n=106) — participants with a homologous regimen (Gam-COVID-Vac) at each stage of vaccination and revaccination; Group II (n=54) — participants with a heterologous regimen of sequential administration of Gam-COVID-Vac and CoviVac at the vaccination and revaccination stage; Group III (n=40) — participants with a homologous regimen (CoviVac) at the vaccination and revaccination stage. At the first visit, all participants underwent medical history collection, examination, and identification of potential contraindications to vaccination. At each subsequent visit, the level ofanti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein immunoglobulin (Ig) G was additionally determined. At visits 1, 3, and 5, the activity of specifically sensitized T-lymphocytes to the surface and nuclear antigen of SARS-CoV-2 was assessed. IgG concentration was determined using the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG reagent kit, while T-cell immunity was assessed using the T-Spot.COVID test system (Oxford Immunotec). Visit 1 corresponded to stage 1 of primary vaccination; visit 2 — stage 2 of primary vaccination; visit 3 (12 months after visit 1) — stage 1 of revaccination; visit 4 (21 days after visit 3) — stage 2 of revaccination; visit 5 — 18 months after primary vaccination; visit 6 — 24 months after primary vaccination.

**Results.** The study included 200 vaccinated participants with a mean age of 46,5±13,9 years, including 99 (49,5%) men, 101 (50,5%) women. The participants in the study groups were comparable in main clinical characteristics (p>0,05). Before the visit 3, 79 (39,5%) people had anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies. After the primary vaccination against the SARS-CoV-2 (after visits 1 and 2), 13 (6,5%) people had COVID-19. Immediately at the time of the next visit, none of the study subjects had acute respiratory viral infection. Within six months after the introduction of the full revaccination regimen (after visit 4), coronavirus infection was detected in one participant from group I and one participant from group III. During the subsequent follow-up period, 14 people had SARS-CoV-2 infection as follows: group I — 5, group II — 4, group III — 5 people (p>0,05). Correlation analysis revealed that parameters of cellular and humoral immunity in all three groups of vaccinated individuals revealed the relationship between the level of anti-SARS-CoV-2 S-glycopeptide IgG and the number of active T cells responding to stimulation with surface and nuclear antigens were without significant differences.

**Conclusion.** It is worth noting that the use of a homologous regimen (Gam-COVID-Vac at both stages) and a heterologous regimen (Gam-COVID-Vac and CoviVac) demonstrated effectiveness in relation to resistance to coronavirus infection and the formation of a relatively stable level of both humoral and cellular immunity for 18 and 24 months after primary vaccination and subsequent revaccination.

**Keywords:** COVID-19, vaccination, revaccination, SARS-CoV-2, immunogenicity, humoral immunity, cellular immunity, Gam-COVID-Vac, CoviVac.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the state assignment № 122013100211-8.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Zhdanova O. V. ORCID: 0000-0002-3492-7395, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131.

*Corresponding author: svberns@yandex.ru

**Received:** 20/11-2024
**Revision Received:** 26/11-2024
**Accepted:** 28/11-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S. COVID-19 incidence after vaccination with different types of vaccines against SARS-CoV-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4286. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4286. EDN JVSBSJ

АТ — антитела, САТУРН — Сравнительная оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2.

## Введение

Внедрение мер неспецифической профилактики, включая проведение широкомасштабной вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019) явилось важной стратегией в борьбе с инфекционной пандемией [1]. Первичная массовая вакцинация, а впоследствии — ревакцинация против вируса SARS-

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Первичная вакцинация и ревакцинации от COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) позволяют сформировать комплексный иммунитет в ближайшем и средне-отдаленном периоде.
- Применение вакцин различных типов при последующей ревакцинации может способствовать формированию более устойчивого комплексного иммунитета.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Применение гомологичной и гетерологичной схем ревакцинации от COVID-19 эффективно в отношении предотвращения COVID-19 и позволяет сформировать стабильный уровень как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 24 мес.

**Key messages**

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

- Primary vaccination and revaccination against coronavirus disease 2019 (COVID-19) make it possible to form complex immediate and mid-term periods.
- The use of different types of vaccines during subsequent revaccination can contribute to more stable complex immunity.

**What might this study add?**

- The use of homologous and heterologous revaccination regimens against COVID-19 is effective in preventing COVID-19 and contributes to stable level of both humoral and cellular immunity for 24 months.

CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) направлена на формирование как индивидуального, так и коллективного иммунитета, что необходимо для контроля над дальнейшим распространением вируса SARS-CoV-2 [2-5].

До настоящего времени сохраняется определенный интерес к изучению роли бустерной вакцинации в формировании поствакцинального иммунитета против вируса SARS-CoV-2 [6]. Этот интерес подтверждается продолжением дискуссий о пользе проведения ревакцинации от COVID-19, включая бустерную вакцинацию [7]. Концепция ревакцинации заключается в поддержании протективного иммунитета путем введения бустерных доз вакцин (гомологичных и гетерологичных) [8].

SARS-CoV-2 за счет генетической пластичности существенно видоизменился с начала пандемии. Измененные штаммы SARS-CoV-2 ставят под сомнение устойчивость поствакцинального иммунитета, сформированного в результате первичной вакцинации. Именно поэтому бустерные вакцинации считают необходимой мерой для формирования более стойкого иммунитета на антигенное разнообразие новых штаммов вируса SARS-CoV-2 [9].

В настоящее время рассматривается два основных режима бустерной вакцинации: гетерологичный, когда используются вакцины с разными механизмами действия, и гомологичный, когда вакцинацию выполняют вакцинами одного типа[1]. Полагают, что использование вакцин с разным механизмом действия для первичной вакцинации и ревакцинации способствует формированию более мощной стимуляции клеток памяти [10].

Разнообразие вакцинных платформ обеспечивает возможность их выбора для населения и медицинских работников, а также позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого пациента [11].

В настоящее время для проведения первичной вакцинации и ревакцинации предлагаются любые из доступных зарегистрированных препаратов. Среди одобренных к применению в России отечественных препаратов можно выделить векторные вакцины на аденовирусной платформе (Гам-КОВИД-Вак-Лио, Гам-КОВИД-Вак-М, Спутник Лайт, в форме назальных капель ГамКОВИД-Вак и Салнавак), пептидные вакцины (ЭпиВакКорона, АВРОРА-КоВ), инактивированную цельновирионную вакцину КовиВак и субъединичную рекомбинантную вакцину Конвасэл [12].

Цель исследования — оценить частоту развития COVID-19 в результате использования одного типа вакцины и гетерологичных вакцин при первичной и повторной вакцинации против вируса SARS-CoV-2 по данным проспективного наблюдения.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценкА реактогенностИ и иммУногенности гетеРологичных схем вакциНации против COVID-19) (государственное задание № 122013100211-8), в который включались лица, получившие различные схемы вакцинации и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вак-

[1] WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021 Available at: https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination-Update-22-December-2021(accessed 9.04.2022).

цин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники имели возможность по своему усмотрению выбрать ту или иную вакцину [8].

Гам-КОВИД-Вак представляет собой двухкомпонентную вакцину на базе двух различных аденовирусных векторов, несущих ген S-протеина вируса SARS-CoV-2. Первый компонент содержит частицы рекомбинантного аденовируса 26 серотипа, второй компонент — 5 серотипа.

КовиВак — вакцина, разработанная на основе инактивированного β-пропиолактоном вируса SARS-CoV-2 (штамм AYDAR-1) на базе ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова" РАН.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; отсутствие противопоказаний к проведению вакцинации; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения: перенесенный ранее верифицированный COVID-19; предшествовавшая вакцинация против вируса SARS-CoV-2; наличие противопоказаний к проведению вакцинации; отказ от участия в исследовании и обработки персональных данных.

Участники наблюдались на протяжении 24 мес. Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 6 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 12 мес.) — II этап ревакцинации, визит 5 — через 18 мес. после I этапа первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после I этапа первичной вакцинации.

Всего в исследовании включено 200 человек.

В зависимости от выбранной схемы вакцинации были сформированы 3 группы:

— группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации;

— группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой на основе последовательного введения комбинаций вакцин Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации;

— группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации.

На первом визите у всех участников проводили тщательный сбор анамнеза, объективный осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. Всем вакцинированным в доступной форме разъяснялись цели и задачи исследования, вероятность развития тех или иных осложнений, связанных с введением вакцин, выполнялось подписание информированного согласия на участие в исследовании. Всем лицам сообщали о добровольном характере их участия в исследовании и о том, что они имеют право отказаться от участия в любой момент, а отказ не повлияет на качество предоставляемой им медицинской помощи. На каждом последующем визите также выполняли сбор анамнестических данных, объективное обследование, забор крови для иммунологического тестирования, определения концентрации специфических антител (АТ) класса иммуноглобулина (Ig) G к поверхностному S (spike) гликопротеину вируса SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2, включая панель А для количественной оценки специфически сенсибилизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген).

Исследование уровня АТ класса IgG к SARS-CoV-2 проводили с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG на анализаторе Abbot Architect i2000R. Оценку Т-клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 выполняли с помощью тест системы T-Spot.COVID (Oxford Immunotec), включавшую Панель А (COV-A): Spike antigens, и Панель В (COV-B): Nucleocapsid antigens [8].

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), протокол одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России [8].

**Статистические методы.** Анализ полученных данных проведен с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. В работе применялся пакет статистических программ SPSS Statistica v.26. Оценка распределения количественных переменных выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предположение о нормальности распределения показателей отвергнуто во всех случаях. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q25; Q75]), качественные показатели — в виде абсолютных значений и долей n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным показателям выполнено с помощью непараметрического критерия U Манна-Уитни. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использован критерий $\chi^2$ Пирсона. Уровень статистической значимости различий принят при $p<0,05$.

## Результаты

В исследование включены 200 вакцинированных участников, средний возраст 46,5±13,9 лет (минимальный возраст составил 19 лет, максимальный — 81 год), среди которых 99 (49,5%) мужчин и 101 (50,5%) женщина [8]. На момент включения возраст участников группы I составил 45,0 [37,0; 53,8] лет, группы II — 45,5 [38,0; 58,0] лет, группы III — 44,0 [36,8; 54,5] лет (p=0,774). По основным клиническим характеристикам (таблица 1), участники исследуемых групп были сопоставимы (p>0,05). Больше половины включенных лиц имели избыточную массу тела или ожирение. По распространенности сопутствующих заболеваний (таблица 2) изучаемые группы вакцинированных лиц достоверно не различались (p>0,05).

До проведения 3 визита у 79 (39,5%) человек были выявлены АТ класса IgG к вирусу SARS-CoV-2. После первичной вакцинации против вируса SARS-CoV-2 (по прошествии 1 и 2 визитов) COVID-19 перенесли 13 (6,5%) человек (таблица 3).

Непосредственно на момент очередного визита ни у одного из исследуемых явлений острой респираторной вирусной инфекции не наблюдалось. В течение полугода после введения полной схемы ревакцинации (после 4 визита) COVID-19 была выявлена у одного участника из I и одного участника III групп (идентификация вируса проводилась в мазках из

**Таблица 1**

Клиническая характеристика участников в изучаемых группах

| Показатель | Группа I (n=106) | Группа II (n=54) | Группа III (n=40) | p |
|---|---|---|---|---|
| Мужской пол, n (%) | 60 (56,6) | 23 (42,6) | 16 (40,0) | 0,09 |
| Рост, см, Me [Q25; Q75] | 175 [166; 180] | 170 [164; 176] | 172 [168; 178] | 0,16 |
| Масса тела, кг, Me [Q25; Q75] | 81 [70; 92] | 76,5 [69; 89,75] | 80 [68; 90] | 0,68 |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$, Me [Q25; Q75] | 26,5 [23,5; 29,5] | 26,1 [23,4; 29,4] | 26,7 [23,3; 31,2] | 0,98 |
| Избыточная масса тела, n (%) | 40 (37,7) | 24 (44,4) | 13 (32,5) | 0,48 |
| Ожирение, n (%) | 25 (23,6) | 11 (20,4) | 11 (27,5) | 0,72 |
| Курение, n (%) | 24 (22,6) | 8 (14,8) | 4 (10,0) | 0,16 |

Примечание: Me — медиана.

**Таблица 2**

Сопутствующая патология у вакцинированных лиц в изучаемых группах

| Показатель, n (%) | Группа I (n=106) | Группа II (n=54) | Группа III (n=40) | p |
|---|---|---|---|---|
| Хронический бронхит | 7 (6,6) | 1 (1,9) | 5 (12,5) | 0,11 |
| Бронхиальная астма | 2 (1,9) | 2 (3,7) | 4 (10,0) | 0,08 |
| Гастрит | 14 (13,2) | 9 (16,7) | 4 (10,0) | 0,64 |
| Язвенная болезнь | 2 (1,9) | 2 (3,7) | 0 (0,0) | 0,44 |
| Желчекаменная болезнь | 2 (1,9) | 1 (1,9) | 1 (2,5) | 0,96 |
| Гипертоническая болезнь | 25 (23,6) | 21 (38,9) | 12 (30,0) | 0,12 |
| Ишемическая болезнь сердца | 5 (4,7) | 2 (3,7) | 1 (2,5) | 0,82 |
| Сахарный диабет 2 типа | 2 (1,9) | 2 (3,7) | 1 (2,5) | 0,78 |

**Таблица 3**

Наличие в крови антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2
и перенесенная COVID-19 после первичной вакцинации против вируса SARS-CoV-2

| Показатель, n (%) | Группа вакцинированных | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | |
| Наличие в крови антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 на момент I этапа ревакцинации | 37 (34,9) | 22 (40,7) | 20 (50,0) | 0,34 |
| Перенесенная COVID-19 после первичной вакцинации от вируса SARS-CoV-2 | 6 (5,7) | 3 (5,6) | 4 (10,0) | 0,15 |

Примечание: COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2.

носоглотки с помощью полимеразной цепной реакции). На протяжении последующего периода наблюдения до итогового визита инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, перенесли 14 человек: группа I — 5, группа II — 4, группа III — 5 (p>0,05) человек.

Для оценки связи между показателями клеточного и гуморального иммунитета на 5 и 6 визитах был проведен корреляционный и последующий регрессионный анализ. Во всех трех группах вакцинированных лиц связь между уровнем IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным и ядерным антигеном, оказалась слабой, статистически значимых различий не выявлено.

## Обсуждение

Исследуемые группы лиц были сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как возраст, частота ожирения, курения, распространенность сопутствующих заболеваний, что позволило нивелировать возможное влияние этих факторов на предрасположенность к развитию вирусной инфекции.

За все время наблюдения на разных этапах исследования COVID-19 перенесли 29 (14,5%) человек. Из них почти половина (13 (44,8%) человек) перенесли COVID-19 после первичной вакцинации (до этапа ревакцинации). Стоит отметить, что отсутствие достоверных различий в частоте перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у лиц, вакцинированных разными схемами, подтверждает факт эффективности двух исследуемых вакцин вне зависимости от применяемой схемы бустерной вакцинации. Ранее [8] был продемонстрирован более продолжительный иммунный ответ в I группе вакцинированных (гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации), и у тех лиц, кому на этапе первичной вакцинации

применяли вакцину КовиВак, а в последующем — Гам-КОВИД-Вак, что, однако, не отразилось на количестве случаев инфицирования вирусом SARS-CoV-2 уже после вакцинации. В то же время нельзя исключить факт легкого течения COVID-19 у ряда вакцинированных лиц, что не послужило поводом для дообследования на предмет инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Этот момент является определенным ограничением исследования.

Предшествующая работа Díaz-Dinamarca DA, et al. (2023) демонстрируют более выраженное увеличение уровня IgG после вакцинации и ревакцинации вакцинами, разработанными на базе аденовирусного вектора [13].

В целом, наши данные подтверждают достаточную эффективность и продолжительность сформированного гуморального и клеточного иммунитета после ревакцинации против COVID-19 как на фоне применения Гам-КОВИД-Вак, так и КовиВак, что подчеркивает важность выбора схемы ревакцинации.

## Заключение

В заключение следует отметить, что применение гомологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на обоих этапах) и гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак) продемонстрировало эффективность в отношении стойкости к развитию COVID-19 и формирование относительно стабильного уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации и последующей ревакцинации.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

## Литература/References


1. Isiutina-Fedotkova TS, Zhernov YV, Makarova VV, et al. Hygienic aspects of anti COVID-19 measures. Health Risk Analysis. 2023;8:171-83. (In Russ.) Исютина-Федоткова Т. С., Жернов Ю. В., Макарова В. В. и др. Гигиенические аспекты противодействия COVID-19. Анализ Риска Здоровью. 2023;8:171-83. doi:10.21668/health.risk/2023.1.16.
2. Yermalovich MA, Kolodkina VL, Samoilovich EO, et al. Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults: Qualitative and Quantitative Assessment. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(3):50-6. (In Russ.) Ермолович М. А., Колодкина В. Л., Самойлович Е. О. и др. Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):50-6. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56.
3. Barouch DH. Covid-19 Vaccines — Immunity, Variants, Boosters. N Engl J Med. 2022;387:1011-20. doi:10.1056/nejmra2206573.
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Erratum in: Lancet. 2021;397(10275):670.
5. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586(7830):516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
6. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020; 396(10255):887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
7. König M, Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients with Multiple Sclerosis and Weak Immune Response after COVID-19 Vaccination. JAMA Neurol. 2022;79:307-9. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5109.
8. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYu, et al. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3483. (In Russ.) Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю. и др. Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483. EDN XMCZAE.
9. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYu, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
10. Abdelmoneim SA, Sallam M, Hafez DM, et al. COVID-19 Vaccine Booster Dose Acceptance: Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis. 2022;7:46-71. doi:10.3390/tropicalmed7100298.
11. Kudlay D, Svistunov A, Satyshev O. COVID-19 Vaccines: An Updated Overview of Different Platforms. Bioengineering. 2022;9:1-17. doi:10.3390/bioengineering9110714.
12. Drapkina OM, Chashchin MG, Berns SA, et al. Analysis of the humoral and cell-mediated immune response in heterologous and homologous SARS-CoV-2 revaccination. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(10):3764. (In Russ.) Драпкина О. М., Чащин М. Г., Бернс С. А. и др. Анализ гуморального и клеточного иммунного ответа при использовании гетерологичных и гомологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3764. doi:10.15829/1728-8800-2023-3764. EDN RMYFDH.
13. Díaz-Dinamarca DA, Díaz P, Barra G, et al. Humoral immunity against SARS-CoV-2 evoked by heterologous vaccination groups using the CoronaVac (Sinovac) and BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vaccines in Chile. Front Public Heal. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1229045.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4273.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4273
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Возможности и резервы использования данных электронных медицинских карт в медицинских информационных системах на примере оценки причин обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и смерти у больных с острыми формами ишемической болезни сердца

Самородская И.В.[1], Шепель Р.Н.[1], Ключников И.В.[2], Лукьянов М.М.[1], Марцевич С.Ю.[1], Какорина Е.П.[3,4], Драпкина О.М.[1,5]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" Минздрава России. Москва; [3]ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; [4]ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского". Москва; [5]ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить возможности использования электронных медицинских карт в медицинских информационных системах (МИС) для оценки демографических характеристик и нозологических причин обращения пациентов в амбулаторно-поликлинических учреждениях и смерти (на примере инфаркта миокарда (ИМ)).

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование, основанное на регистрации обезличенных персонифицированных данных электронных медицинских карт в МИС Московской области и данных о первоначальной причине смерти, предоставленных главным управлением ЗАГС Московской области. Всего в исследование включено 2357 человек с перенесенным в 2020-2021гг острым ИМ, который являлся причиной обращения в поликлинику и/или причиной смерти в 2021г. В зависимости от повода обращения в амбулаторно-поликлиническое учреждение/первоначальной причины смерти участники исследования были разделены на 4 группы: группа 1 — любая причина, кроме ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ/ИМ; группа 2 — ИБС, но не ИМ/ИМ; группа 3 — ИМ/не ИМ; группа 4 — ИМ/ИМ. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS-26.0.

**Результаты.** Средний возраст наступления смерти в группе 2 был значительно выше, чем в группах 1, 3 и 4 ($p<0,001$). Во всех группах средний возраст на момент смерти у женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин ($p<0,001$). Среднее число обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения было максимальным среди пациентов группы 3 ($p<0,001$). Среди 1976 пациентов, умерших от ИМ в 2021г и обращавшихся до этого в поликлинику в 2020-2021гг (группы 1, 2, 4), в 71,4% случаев поводом для обращения не являлась ИБС. У 92 (3,9%) пациентов ИМ служил поводом обращения в 2020-2021гг и первоначальной причиной смерти в 2021г, в то время как у 1404 (59,6%) пациентов, которые в 2020-2021гг по поводу ИБС или ИМ не обращались, в качестве первоначальной причины смерти в 2021г имели ИМ. Выявлены ошибки регистрации данных: только в 28 (12,7%) из 219 случаев, после ИМ указаны коды, рекомендованные в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра (МКБ-10) для регистрации случаев постинфарктного кардиосклероза (I25.8); в 326 (16,5%) случаях среди умерших от ИМ использованы коды I22.0-9, которые не рекомендуется указывать в качестве первоначальной причины смерти. Почти в половине случаев указаны коды ИМ неуточненных локализаций. В группе 1 реже регистрировались такие заболевания, как артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, сахарный диабет. Доля цереброваскулярных болезней была самой низкой среди пациентов группы 4. Артериальная гипертензия, цереброваскулярные болезни, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные новообразования и новая коронавирусная инфекция наиболее часто выявлялись среди пациентов группы 3, в то время как сахарный диабет наиболее часто имел место у участников группы 2.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии барьеров и проблем в использовании накапливаемых массивов данных в МИС. Полученные данные не только подтверждают необходимость разработки комплекса мер, направленных на стандартизацию, структуризацию и единую нормативно регламентированную систему ввода данных о причинах обращений пациентов в амбулаторно-поликлинические учреждения и причин их смерти в МИС, но и свидетельствуют об актуальности научного анализа информации МИС с целью улучшения стратификации риска неблагоприятных исходов и повышения эффективности оказания лечебно-профилактической помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

**Ключевые слова:** медицинская информационная система, электронная медицинская карта, регистры, амбулаторно-поликлинические учреждения, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, первоначальная причина смерти.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

[Самородская И.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Шепель Р.Н.* — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., ORCID: 0000-0002-8984-9056, Ключников И.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-8652-9639, Лукьянов М.М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Какорина Е.П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, профессор, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Поступила** 12/11-2024
**Рецензия получена** 19/12-2024
**Принята к публикации** 22/12-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Самородская И. В., Шепель Р. Н., Ключников И. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Какорина Е. П., Драпкина О. М. Возможности и резервы использования данных электронных медицинских карт в медицинских информационных системах на примере оценки причин обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и смерти у больных с острыми формами ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4273. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4273. EDN UJCPMY

# Possibilities and reserves of using electronic medical records data in health information systems on the example of assessing the causes of visits to outpatient clinics and death in patients with acute forms of coronary artery disease

Samorodskaya I. V.[1], Shepel R. N.[1], Klyuchnikov I. V.[2], Lukyanov M. M.[1], Martsevich S. Yu.[1], Kakorina E. P.[3,4], Drapkina O. M.[1,5]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. Moscow; [3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow; [4]M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow; [5]Russian University of Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To study the possibilities of using electronic medical records in health information systems (HIS) to assess the demographic characteristics and nosological causes of visits to outpatient clinics and death (using myocardial infarction (MI) as an example).
**Material and methods.** This retrospective study was conducted based on the registration of anonymized personalized data of electronic medical records from HIS of the Moscow Region and data on the underlying cause of death provided by the General Civil Registry Office of the Moscow Region. A total of 2357 people with acute MI in 2020-2021, which was the reason for visiting the clinic and/or the cause of death in 2021, were included in the study. Depending on the reason for visiting an outpatient clinic/the underlying cause of death, the study participants were divided into 4 following groups: group 1 — any cause except coronary artery disease (CAD) and MI/MI; group 2 — CAD but not MI/MI; group 3 — MI/not MI; group 4 — MI/MI. Statistical analysis was performed using the SPSS-26.0 program.
**Results.** The mean age at death in group 2 was significantly higher than in groups 1, 3 and 4 (p<0,001). In all groups, the mean age at death in women was significantly higher than in men (p<0,001). The mean number of visits to outpatient clinics was highest among patients in group 3 (p<0,001). Among 1976 patients who died from MI in 2021 and had previously visited the clinic in 2020-2021 (groups 1, 2, 4), in 71,4% of cases the reason for visiting was not CAD. In 92 (3,9%) patients, MI was the reason for visiting in 2020-2021 and the initial cause of death in 2021, while in 1404 (59,6%) patients who did not visit for CAD or MI in 2020-2021, MI was the initial cause of death in 2021. Following data recording errors were revealed: only in 28 (12,7%) of 219 cases after MI were codes recommended in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10) for recording cases of post-infarction cardiosclerosis (I25.8) indicated; in 326 (16,5%) cases among those who died from MI, codes I22.0-9 were used, which are not recommended to be indicated as the underlying cause of death. Almost half of the cases indicated codes for MI of unspecified location. In group 1, diseases such as hypertension, cancer, and diabetes were registered less frequently. The proportion of cerebrovascular diseases was the lowest among patients in group 4. Hypertension, cerebrovascular diseases, acute cerebrovascular accident, cancer and COVID-19 were most frequently detected among patients in group 3, while diabetes was most frequently found in participants in group 2.
**Conclusion.** The study results indicate barriers and problems in the use of accumulated data arrays in HIS. The data obtained confirm the need to develop measures aimed at standardization, structuring and a single regulatory system for entering data on the reasons for patient visits to outpatient clinics and the causes of their death in HIS. It also indicates the relevance of research analysis of HIS information in order to improve the stratification of the risk of adverse outcomes and increase the effectiveness of treatment and preventive care at the outpatient stage.
**Keywords:** health information system, electronic medical records, registers, outpatient clinics, myocardial infarction, coronary artery disease, underlying cause of death.

**Relationships and Activities:** none.

Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Klyuchnikov I. V. ORCID: 0000-0002-8652-9639, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

**Received:** 12/11-2024
**Revision Received:** 19/12-2024
**Accepted:** 22/12-2024

**For citation:** Samorodskaya I. V., Shepel R. N., Klyuchnikov I. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Kakorina E. P., Drapkina O. M. Possibilities and reserves of using electronic medical records data in health information systems on the example of assessing the causes of visits to outpatient clinics and death in patients with acute forms of coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(12):4273. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4273. EDN UJCPMY

АГ — артериальная гипертензия, АПУ — амбулаторно-поликлинические учреждения, ДН — диспансерное наблюдение, ЕГИСЗ — единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИС — медицинская информационная система, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, МО — медицинская(-ие) организация(-ии), ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, ППС — первоначальная причина смерти, СД — сахарный диабет, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, ЭМК — электронная медицинская карта.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Коды Международная классификации болезней являются универсальным международным "языком", позволяющим с помощью медицинских информационных систем оперативно получать статистические данные о показателях здоровья населения.

**Что добавляют результаты исследования?**

- На примере регистрации данных в медицинских информационных системах о пациентах, у которых при жизни или после смерти были указаны коды инфаркта миокарда, представлены нерешенные и требующие решения вопросы синонимизации клинических терминов и кодов Международной классификации болезней.

**Key messages**

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

- The International Classification of Diseases codes are a universal international "language" that allows for the rapid acquisition of statistical data on population health using health information systems.

**What might this study add?**

- The example of registering data in health information systems on patients who had myocardial infarction codes during their life or after death presents unresolved issues of synonymization of clinical terms and International Classification of Diseases codes.

## Введение

В ряде стран достигнут значительный прогресс в области электронного и/или цифрового здравоохранения [1]. Анализ больших массивов данных, наличие инструментов, позволяющих осуществлять обмен данными и их хранение, подтвердили свои потенциальные возможности в плане повышения эффективности первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) путем совершенствования медицинской диагностики, принятия решений о лечении на основе полученных данных, использования цифровых систем терапевтической помощи, проведения клинических исследований, организации самопомощи и медицинской помощи на основе индивидуального подхода, а также повышения уровня научных знаний, навыков и умения специалистов в области оказания ПМСП[1].

В российском здравоохранении уже >10 лет реализуется ряд крупных государственных проектов по цифровой трансформации, которые обеспечили накопление в медицинских организациях (МО) архивов электронных медицинских карт (ЭМК) [2]. В апреле 2024г Правительство Российской Федерации утвердило стратегию развития в области цифровой трансформации здравоохранения на период до 2030г, обозначив основные задачи, стоящие перед отраслью, в т.ч. формирование цифровой экосистемы для сбора, обработки и использования данных в целях улучшения качества оказания медицинской помощи и развития научных биомедицинских исследований[2]. К концу 2023г >91% территориально выделенных структурных подразделений МО государственной и муниципальной систем здравоохранения субъектов Российской Федерации использовали медицинские информационные системы (МИС) для организации и оказания медицинской помощи гражданам, обеспечивая информационное взаимодействие с единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). МИС предназначены для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, необходимой для автоматизации процессов оказания и учета медицинской помощи и информационной поддержки медицинских работников, включая информацию о пациентах, об оказываемой им медицинской помощи и о медицинской деятельности МО[3].

Существует достаточное число примеров использования ЭМК в МИС в качестве источника данных реальной клинической практики [3-7]. Вместе с тем, использование ЭМК в качестве источника информации для реализации задач научных исследований традиционно встречает критику ввиду наличия ряда недостатков, среди которых можно выделить:

1. низкое качество и удобство интерфейса ЭМК в МИС;
2. применение разработчиками функций повторного использования (копирования) первично внесённых данных в новые записи;
3. децентрализованный характер систем ведения ЭМК в МИС, многие из которых созданы на

[1] Глобальная стратегия в области цифрового здравоохранения на 2020-2025гг. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344249/9789240027596-rus.pdf (дата обращения: 22.07.2024).

[2] Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17.04.2024г № 959-р "Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения". https://base.garant.ru/408913257/ (дата обращения: 22.07.2024).

[3] Приказ Минздрава России от 24.12.2018г № 911н "Об утверждении Требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций". https://base.garant.ru/72217630/#block_222 (дата обращения: 22.07.2024).

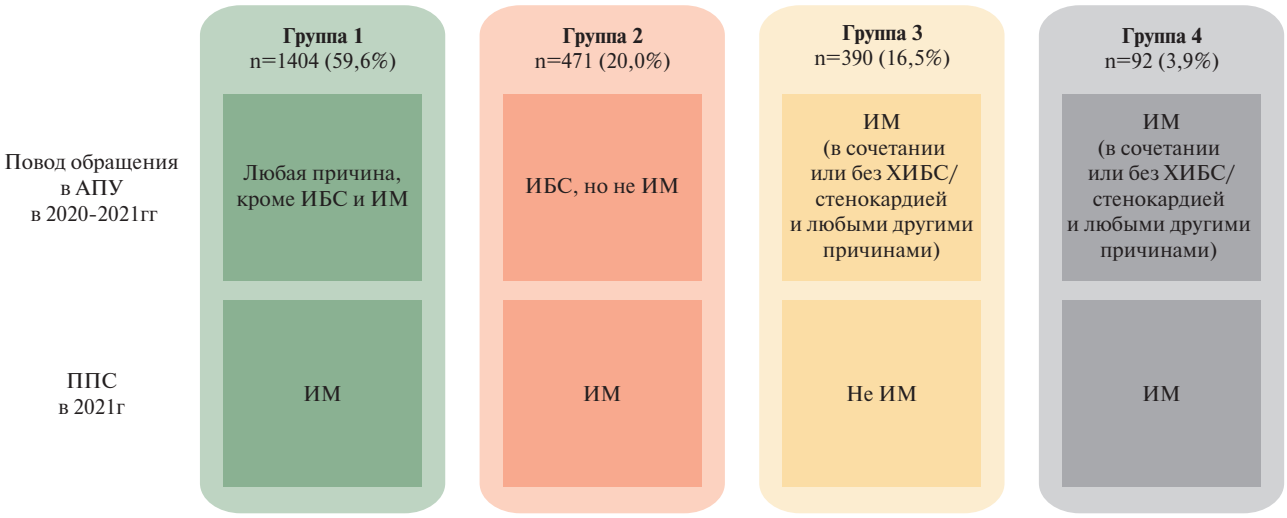



*Рис. 1* Характеристика исследуемых групп.
Примечание: АПУ — амбулаторно-поликлиническое учреждение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ППС — первичная причина смерти, ХИБС — хронические формы ИБС.

**Таблица 1**

Демографические характеристики и среднее число обращений в АПУ в исследуемых группах

| Показатели | | Группа | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 (n=1404) | 2 (n=471) | 3 (n=390) | 4 (n=92) |
| Участники, абс. (%) | всего | 1404 (100) | 471 (100) | 390 (100) | 92 (100) |
| | мужчин | 670 (47,7) | 219 (46,5) | 210 (53,8) | 47 (51,1) |
| | женщин | 734 (52,3) | 252 (53,5) | 180 (46,2) | 45 (48,9) |
| Средний возраст смерти, лет | всего | 71,1±12,0 | 76,0±10,8 | 71,7±11,7 | 72,6±11,9 |
| | мужчин | 66,2±12,0 | 72,2±11,1 | 67,3±11,4 | 66,7±11,1 |
| | женщин | 77,2±10,6 | 79,4±9,5 | 77,0±9,9 | 78,9±9,5 |
| Среднее число обращений в АПУ, раз | всего | 6,3±7,4 | 13,7±12,2 | 17,6±14,9 | 11,1±12,1 |
| | мужчин | 6,0±7,5 | 18,0±14,4 | 17,6±14,9 | 13,4±14,5 |
| | женщин | 6,5±7,5 | 13,4±12,2 | 17,1±15,5 | 8,7±8,5 |

Примечание: АПУ — амбулаторно-поликлиническое учреждение.

устаревших технологиях и используют локально устанавливаемые в МО сервера без возможности ведения единой общей базы данных;

4. отсутствие единой нормативно-справочной информации для кодирования записей в электронных медицинских документах;

5. пропуски данных и некачественное заполнение экранных форм пользователями;

6. большая доля (~80%) информации, представленной в виде неструктурированных записей, в т.ч. хранимых в виде обычных текстовых документов [2].

В связи с этим для изучения вопросов, связанных с диагностикой, лечением, прогнозом течения заболеваний и их осложнений, отечественные ученые и клиницисты до сих пор предпочитают создавать клинические регистры [8-10].

В предыдущем исследовании на основании административной базы данных было установлено, что среди обращавшихся в амбулаторно-поликлинические учреждения (АПУ) Московской области по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) доля ИБС в качестве первоначальной причины смерти (ППС) составила 27,5%, среди не обращавшихся по поводу ИБС — 17,4% [11]. Частота регистрации инфаркта миокарда (ИМ) в качестве ППС среди обращавшихся и не обращавшихся в АПУ была одинакова (12%). В настоящем исследовании более детально изучены особенности регистрации кодов ИМ в АПУ и медицинских свидетельствах о смерти (МСС), а также рассмотрены возможности использования ЭМК в МИС для формирования клинических регистров.

Цель исследования — изучить возможности использования ЭМК в МИС для оценки демографических особенностей и нозологических причин обращения в АПУ и смерти (на примере ИМ).

## Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, основанное на регистрации обезличенных персонифицированных данных (возраст, пол, коды Международной ста-

тистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), число обращений в АПУ) ЭМК в МИС Московской области и данных, предоставленных главным управлением ЗАГС Московской области (коды МКБ-10, указанные в МСС).

Формирование базы данных было выполнено в несколько этапов:

- **1 этап:** отобрана информация, содержащаяся в МСС по 109126 умершим за период с 01.01.2021 по 31.12.2021гг, в которых в качестве ППС указаны коды заболеваний по МКБ-10 (исключены все коды класса XIX "Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)");
- **2 этап:** база данных, сформированная на 1 этапе, была дополнена данными из ЭМК в МИС. Таким образом, сформирована база данных из 86556 человек, умерших в 2021г, которые в 2020-2021гг обращались за амбулаторной медицинской помощью;
- **3 этап:** из базы данных, сформированной на 2 этапе, отобраны все случаи обращений в АПУ, при которых в качестве обращения за медицинской помощью зарегистрирован один или несколько 4-значных кодов ИМ (коды МКБ-10: I21.- — I22.-) и все случаи смерти, при которых в МСС в качестве ППС указаны коды ИМ (коды МКБ-10: I21.- — I22.-). Таким образом, сформирована база данных из 2357 человек, у которых код ИМ был указан при обращении в АПУ и/или в качестве причины смерти;
- **4 этап:** база данных, сформированная на 3 этапе, была разделена на 4 группы, в зависимости от повода обращения в АПУ и ППС (рисунок 1).

Таким образом, имеющиеся данные позволяли:

- сравнить демографические характеристики и среднее число обращений в АПУ среди пациентов 4-х исследуемых групп;
- оценить, были ли у пациентов с кодами ИМ зарегистрированы коды других форм ИБС, а при их наличии — определить частоту; проследить трансформацию кодов ИМ в коды всей группы ИБС (I20.- — I25.-);
- проанализировать число зарегистрированных за указанный период времени "эпизодов" ИМ (случаев с разными 4-значными кодами, свидетельствующих о разной локализации ИМ) в АПУ;
- изучить наличие сопутствующих заболеваний/состояний: артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярные болезни (ЦВБ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования (ЗНО), новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COrona VIrus Disease 2019).

Лабораторные и инструментальные исследования, медицинские вмешательства в данном исследовании не анализировались. Одобрения этического комитета не требовалось.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS-26.0.

Учитывая цель и характер исследования, применение статистических методов использовалось только для сравнения среднего возраста и числа посещений (дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони).

## Результаты

Среди 2357 включенных в исследование — 1967 (83,4%) пациентов умерли от ИМ и 390 (16,6%) пациентов умерли не от ИМ, но имели в анамнезе ИМ, перенесенный в 2020-2021гг (таблица 1). Среди умерших от ИМ, коды группы ИБС при жизни были зарегистрированы у 471 (23,9%) больного, а 1404 (71,4%) пациента, умерших от ИМ, не обращались в АПУ по поводу ИБС и ИМ. Код ИМ (I21.- или I22.-) не был указан у 1875 (95,3%) из 1967 больных, умерших от ИМ.

Среди всех 1976 пациентов, умерших от ИМ в 2021г и обращавшихся до этого в АПУ в 2020-2021гг (группы 1, 2, 4), лишь в 28,6% (563) случаев поводом для обращения была ИБС, в т.ч. острый ИМ (обращение непосредственно перед или вскоре после госпитализации по поводу острого события) — лишь в 4,7%. Таким образом, среди пациентов с очень высоким риском развития фатального ИМ причиной предшествовавшего обращения в АПУ в подавляющем большинстве случаев (71,4%) не являлась ИБС. Это указывает на необходимость более тщательной оценки риска у пациентов, обращающихся в АПУ, особенно при наличии у них ССЗ. Также важно учитывать и отражать в ЭМК наличие анамнеза ИБС у пациентов, обращающихся не к кардиологам и терапевтам, а к врачам других специальностей.

Из 563 пациентов, обратившихся в АПУ по поводу ИБС (группы 1, 2, 4) и умерших в пределах 1-2 последующих лет от ИМ, лишь в 16,3% (92) случаев причиной обращения был перенесенный острый ИМ. Таким образом, за анализируемый период фатальный ИМ был первичным событием в подавляющем большинстве случаев (83,7%), а у каждого шестого — вторым (повторным событием). Все 1404 случая развития фатального ИМ в пределах 1-2 лет после посещения поликлиники отражают недостаточную эффективность лечебно-профилактической помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

В таблице 1 представлены демографические характеристики и среднее число обращений в АПУ участников исследуемых групп. Средний возраст наступления смерти в группе 2 был значительно выше, чем в группах 1, 3 и 4 (статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения, $p<0,001$). Во всех группах средний возраст на момент смерти у женщин были статистически значимо выше, чем у мужчин ($p<0,001$). Среднее число обращений в АПУ было максимальным среди пациентов группы 3 ($p<0,001$) и минимальной в группе 1 (более чем в 2 раза по сравнению с другими группами). Однако среди мужчин наибольшая средняя частота обращений зарегистрирована в группе 2, несмотря на то, что женщины и в этой группе были старше мужчин.

В таблице 2 представлена последовательность "клинических состояний" среди пациентов, у кото-

рых коды ИМ (I21.- или I22.-) зарегистрированы в АПУ.

Общее число пациентов, у которых ИМ стал первым проявлением ИБС, составило 1466: 1404 (100%) пациентов группы 1 и 62 (67,4%) пациента группы 4, которые умерли от ИМ с предшествующей регистрацией кода ИМ в АПУ, но без кодов других форм ИБС.

Среди 482 пациентов, у которых коды ИМ зарегистрированы в АПУ, только 1 из кодов ИМ групп I21.- или I22.- был зарегистрирован у 442 (91,7%); 2 кода ИМ (два кода из группы I21.- или коды I21.- и I22.-) у 34 (7,1%); 3 кода ИМ (три кода из группы I21.- или коды I21.- и I22.-) у 6 (1,2%) пациентов. Очевидно, что среди тех, у кого был зарегистрирован только код группы I22.- (повторный/рецидивирующий ИМ), еще один ИМ был зарегистрирован до 2020г, данными о котором мы не располагали. В то же время только 1 код из группы I21.- также не исключает возможности наличия у пациента второго ИМ, т.к. среди 34 пациентов, у которых зарегистрировано 2 кода ИМ в 30 (88,2%) случаях использовано 2 разных 4-значных кода I21.-. Это свидетельствует о разной локализации ИМ (например, в 1 случае использован код I21.0 "Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда", а в другом I21.1 "Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда" или I21.9 "Острый ИМ неуточненный"). В 1 случае использовано 2 4-значных кода из группы I22.- и в 3 остальных — два кода из подгрупп I21.- и I22.-).

Обращает на себя внимание тот факт, что из 482 пациентов с зарегистрированным в АПУ диагнозом острого ИМ и умерших в пределах последующих 1-2 лет (группы 3, 4), причина смерти в виде еще одного ИМ была указана лишь в 19,1% случаев. Это является дополнительным обоснованием необходимости проведения комплексной многофакторной вторичной профилактики у больных, перенесших острый ИМ, с целью снижения риска смерти от всех причин, включая и некардиальные, у лиц с мультиморбидностью. Полученные результаты о частоте наличия сопутствующих некардиальных заболеваний (таблица 3) у пациентов анализируемых групп, в частности ЗНО (14,1-13,8%) и СД (12,3-21,2%) подчёркивают необходимость повышения эффективности междисциплинарного взаимодействия как дополнительного резерва улучшения качества лечебно-профилактической помощи пациентам с высоким риском фатального ИМ.

Из 219 случаев, когда после ИМ в АПУ были зарегистрированы коды группы "Хроническая ИБС" (I25), только в 28 (12,7%) случаях указан код,

**Таблица 2**

Последовательность клинических состояний на основе кодов МКБ-10, среди пациентов, у которых коды ИМ зарегистрированы в АПУ

| Последовательность клинических состояний, n (%) | Группа | | Всего (n=482) |
|---|---|---|---|
| | 3 (n=390) | 4 (n=92) | |
| Только ИМ* | 123 (31,5) | 62 (67,4) | 185 (38,4) |
| ИМ*, затем ХИБС** | 177 (45,4) | 18 (19,6) | 195 (40,4) |
| ХИБС**, затем ИМ* | 66 (16,9) | 11 (12) | 77 (16) |
| ИМ*, затем ХИБС**, затем ИМ* | 7 (1,8) | 0 (0) | 7 (1,5) |
| ХИБС**, затем ИМ*, затем еще один ИМ* | 1 (0,3) | 0 (0) | 1 (0,2) |
| ХИБС**, затем ИМ*, затем ХИБС** | 16 (4,1) | 1 (1,1) | 17 (3,5) |
| Итого | 390 (100) | 92 (100) | 482 (100) |

Примечание: * — согласно МКБ-10, подразумевают коды групп I21.- или I22.-; ** — согласно МКБ-10, подразумевают коды группы I25.-. АПУ — амбулаторно-поликлиническое учреждение, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

**Таблица 3**

Сопутствующие заболевания среди участников исследуемых групп

| Сопутствующие заболевания, n (%) | Группа | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 (n=1404) | 2 (n=471) | 3 (n=390) | 4 (n=92) |
| АГ (I10-I15) | 515 (36,7) | 290 (61,6) | 252 (64,6) | 44 (47,8) |
| ЦВБ (I60-I69) | 271 (19,3) | 134 (28,5) | 124 (31,8) | 14 (15,2) |
| Из них — ОНМК (I60-I64) | 38 (2,7) | 12 (2,5) | 17 (4,4) | 3 (3,3) |
| ЗНО (C00-C97) | 57 (4,1) | 43 (9,1) | 54 (13,8) | 6 (6,5) |
| СД (E10-E14) | 172 (12,3) | 100 (21,2) | 67 (17,2) | 18 (19,6) |
| Новая коронавирусная инфекция (U07.1-2) | 171 (12,2) | 83 (17,6) | 100 (25,6) | 11 (12,0) |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественные новообразования, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

**Таблица 4**

Локализация ИМ в группах 1, 2, 4, умерших от ИМ (коды I21.0-I21.9) по данным МСС

| Код МКБ-10 | Локализация ИМ (по МКБ-10), n (%) | Группа | | | Всего (n=1967) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 (n=1404) | 2 (n=471) | 4 (n=92) | |
| I21.0 | Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда | 469 (38,3) | 152 (43,3) | 27 (40,9) | 648 (39,4) |
| I21.1 | Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда | 218 (17,8) | 62 (17,7) | 9 (13,6) | 289 (17,6) |
| I21.2 | Острый трансмуральный ИМ других уточненных локализаций | 488 (39,8) | 118 (33,6) | 30 (45,5) | 636 (38,7) |
| I21.3 | Острый трансмуральный ИМ неуточненной локализации | 8 (0,7) | 4 (1,1) | 0 (0,0) | 12 (0,70) |
| I21.4 | Острый субэндокардиальный ИМ | 36 (2,9) | 15 (4,3) | 0 (0,0) | 51 (3,1) |
| I21.9 | Острый ИМ неуточненный | 7 (0,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 7 (0,4) |
| Итого | | 1226 (100) | 351 (100) | 66 (100) | 1643 (100) |

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, МСС — медицинское свидетельство о смерти.

рекомендованный МКБ-10 для регистрации случаев постинфарктного кардиосклероза (I25.8).

При детальном изучении данных участников группы 3 установлено, что в 148 (37,9%) случаях в качестве ППС был указан один из кодов группы "Хроническая ишемическая болезнь сердца" (I25), из них код I25.8 — у 93 (23,3%) участников. От других форм острой ИБС (код I24.8) в группе 3 умерло 5 (1,3%) пациентов.

Как видно из таблицы 3 в группе 1 реже регистрировались такие заболевания, как АГ, ЗНО, СД. Однако доля ЦВБ была самой низкой среди пациентов группы 4. АГ, ЦВБ, ОНМК, ЗНО и COVID-19 наиболее часто выявлялись среди участников группы 3 в то время, как СД наиболее часто встречался среди участников группы 2. В то же время обращает на себя внимание высокая доля неточно определенных причин смерти: так, например, в качестве ППС у 18 (4,6%) пациентов указана энцефалопатия неопределенная (G93.4).

Нами проведен анализ распределения больных по признаку локализации ИМ. При анализе ППС в 326 (16,5%) случаях в МСС среди умерших от ИМ использованы коды I22.0-9. В таблице 4 представлена локализация ИМ (коды I21.0-I21.9) на основании данных, указанных в МСС среди пациентов групп 1, 2 и 4. Установлено, что во всех трех группах наибольшее число случаев приходится на "Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда" (I25.0) и "Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций" (I21.2), к числу которых относят ИМ верхушечно-боковой, базально-латеральной, верхнебоковой, боковой, задней (истинный), заднебазальной, заднебоковой, заднесептальной, перегородочной локализаций.

## Обсуждение

Согласно полученным данным, число участников в группе 1 превалировало над числом участников в группах 2-4: 59,6 vs 20,0, 16,5 и 3,9%, соответственно. В научной литературе имеется информация, что распространённость ИМ как первого проявления ИБС составляет ~50% [12]. На основании полученных данных нельзя судить о распространенности острого ИМ как первого проявления ИБС среди лиц, включенных в исследование. Тем не менее, можно предположить, что в данном исследовании у значительной части участников группы 1 ИБС не была своевременно диагностирована, ввиду чего эти пациенты не были своевременно поставлены под диспансерное наблюдение (ДН). Вместе с тем, нельзя исключить, что:

- часть пациентов с ИБС не обращались в государственные АПУ и наблюдались в МО частной формы собственности, поскольку у 178 (12,5%) пациентов — участников группы 1 в МСС в качестве ППС указаны коды повторного/рецидивирующего ИМ (I22.-);
- пациенты наблюдались в государственных АПУ, но обращения были зафиксированы в более ранний срок (до 01.01.2020г), данные по которым не включены в исследование.

В связи с этим крайне важно вести учет лиц, подлежащих ДН. Согласно Порядку, ДН подлежат лица, страдающие отдельными хроническими неинфекционными и инфекционными заболеваниями или имеющие высокий риск их развития, а также лица, находящиеся в восстановительном периоде после перенесенных острых заболеваний[4]. Крайне важно соблюдение установленных сроков постановки на ДН (в течение 3-х рабочих дней) после установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях и при

[4] Приказ Минздрава России от 15.03.2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". https://base.garant.ru/404523658/ (дата обращения 29.07.2024).

получении выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях. С этой целью необходимым является наличие в МИС возможности сбора, хранения, обработки и предоставление информации о лицах, подлежащих и состоящих на ДН у врача-специалиста [13].

Полученные данные свидетельствуют о том, что средний возраст на момент смерти у женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин (p<0,001), это подтверждает известные факты о том, что женщины заболевают ИБС и переносят ИМ позже, чем мужчины. То, что средний возраст смерти в группе 2 значительно выше, чем в группах 1, 3 и 4, а средний возраст смерти значительно ниже в группе 1, возможно свидетельствует о разных формах болезни (или разных заболеваниях с одинаковыми осложнениями — ИМ). Вероятно, среди пациентов группы 1 во время визита в АПУ отсутствовали клинические проявления ИБС на фоне существующего коронарного атеросклероза, а последующее развитие ИМ было обусловлено нарастанием выраженности атеросклеротического поражения, нестабильностью атеросклеротической бляшки в инфаркт-зависимой артерии, повышенной склонностью к тромбообразованию [14]. Кроме того, можно предположить, что у пациентов группы 2 имели место более выраженные проявления коронарного атеросклероза, чем в группе 1, в т.ч. обусловленные более старшим возрастом, сопровождавшиеся умеренными клиническими проявлениями ИБС (стабильная стенокардия) [15]. По-прежнему остро стоит вопрос, какая категория пациентов требует более пристального внимания и настороженности со стороны врачей с точки зрения высокого риска развития ИМ с неблагоприятным прогнозом. Важным резервом в этой области служат результаты профилактических медицинских осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого наблюдения с последующим персонализированным учетом факторов сердечно-сосудистого риска и использования данных лабораторных и инструментальных методов исследования для определения риска ишемических событий, особенно среди категорий граждан с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Агрегация данных, полученных в результате профилактических мероприятий и их доступность в ЭМК, безусловно, важна в рамках комплексного осмотра пациентов и оценки рисков возможных осложнений. Именно по этой причине одним из ключевых критериев, предъявляемых к МИС, при оценке функциональных возможностей, является обеспечение непрерывности и преемственности лечебно-диагностических процессов, которые позволят систематизировать и архивировать в ЭМК сведения о предшествующих эпизодах оказания медицинской помощи, имевших место в данном (к примеру, преемственность терапевтической службы и структур медицинской профилактики МО) и других учреждений (к примеру, АПУ и стационары, АПУ и служба скорой медицинской помощи)[5] [18].

Среднее число обращений в АПУ было максимальным среди пациентов группы 3 (p<0,001), что может свидетельствовать о наличии более тяжелой мультиморбидной патологии у пациентов данной группы. Не вполне понятным является факт значительных различий в частоте посещений АПУ между мужчинами и женщинами групп 2 и 4. Вместе с тем даже среди пациентов группы 1 среднее число обращений в АПУ составило 6,4 посещений/год, что, вероятно, свидетельствует о сложности надежной оценки рисков развития ИМ. Возможно, именно поэтому ни в одной стране мира до сих пор нет программ скрининга на выявление рисков развития ИМ. В ранее проведенных исследованиях мы подтвердили факт региональной вариабельности числа обращений в АПУ по поводу различных заболеваний, в т.ч. ИБС [19].

МО, совместно с органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья, территориальным фондом обязательного медицинского страхования и страховыми МО обеспечивает оповещение и проактивное информирование граждан о возможности прохождения ДН, в т.ч. посредством направления уведомлений в личные кабинеты граждан в региональных порталах государственных (муниципальных) услуг и Едином портале государственных услуг Российской Федерации [20]. Кроме того, важным является наличие в ЭМК возможности предоставления информации о лицах, не явившихся на очередной визит в рамках ДН, с целью последующего его проактивного приглашения.

При анализе ППС в 16,5% случаев в МСС среди умерших от ИМ использованы коды I22.0-9, которые не рекомендуется указывать в качестве ППС [21]. Кроме того, полученные данные не могут служить основанием для оценки частоты повторных ИМ с последующим принятием клинических и управленческих решений. До настоящего времени понятие "повторный ИМ" с позиции отечественных кардиологов входит в противоречие с определением англоязычного термина subsequent (группа I22.-), используемого в МКБ-10. Согласно МКБ-10 к ИМ с кодом I22.- относятся случаи ИМ, которые развились в течение 4-х недель (28 дней) от момента развития текущего острого ИМ ("...infarction of any myocardial site, occurring within

[5] Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций, 2016. https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71238346/ (дата обращения 29.07.2024).

4 weeks (28 days) from onset of a previous infarction"). Все другие случаи острого ИМ включены в рубрики I21.0- вне зависимости от того, является ли ИМ первым, вторым или третьим по счету [21, 22]. Вероятно, часть врачей в случаях второго (или третьего) ИМ указывают коды группы I22.-, в то время как другие используют коды группы I21.- для каждого последующего (после первого ИМ) — поскольку у части пациентов зарегистрировано 2 кода группы I21.- для ИМ разной локализации. Недостаточную осведомленность врачей об особенностях учета и кодирования различных форм ИБС подтверждают исследования, проведенные нами ранее [23, 24]. Следует также отметить, что в настоящее время ни в IV универсальном определении ИМ, ни в формах федерального статистического наблюдения, основанных на принципах МКБ-10, нет разделения случаев острого ИМ на "первый", "второй", "третий" и т.д., как нет и единых правил статистического учета случаев ИМ или других острых форм ИБС[6] [25]. В связи с этим одним из возможных решений может служить учет данной информации в ЭМК МИС путем дополнения функции и внесения данных о перенесенных ранее ИМ. С нашей точки зрения, это важно, поскольку риски развития повторного смертельного ИМ достаточно высоки в течение первого года с момента развития ИМ, что требует специфической тактики лечения с проведением комплексной антитромботической, гиполипидемической и противоишемической терапии и регулярных визитов в рамках ДН с достижением целевых показателей здоровья, а при необходимости эскалации лечения до повторной реваскуляризации миокарда. Изменения в терапии происходят позднее года от перенесенного ИМ при стабильном течении заболевания и отсутствии клинических проявлений высокого риска ишемических событий. Кроме того, важным служит реализация в МИС механизма форматно-логического контроля для предотвращения потенциальных ошибок при оформлении медицинской документации, в т.ч. контроль корректности вносимых данных в части кодов МКБ-10 согласно утвержденным принципам учета заболеваемости и смертности населения [26].

Информация о локализации ИМ в качестве ППС с использованием принципов кодирования согласно МКБ-10, вероятно, не будет востребована с клинической точки зрения, поскольку с одной стороны — она недостаточно точна для клинической интерпретации, а с другой — избыточна при анализе больших объемов данных. Кроме того, обращает на себя внимание то, что в полученных нами данных в более чем трети всех случаев смерти от ИМ указан код I21.2 "Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций". Отчасти данным кодом регистрируют острый ИМ передней и нижней стенки левого желудочка, тем не менее формально больные попадают в группу I21.2, что микширует выделяемые по классификации особенности поражения коронарного русла, миокарда и соответственно, клинического течения заболевания. Однако, вероятно, это не имеет существенного значения, поскольку в настоящее время практически отсутствуют данные о влиянии локализации ИМ на прогноз, течение и тактику ведения пациентов. В настоящее время ведущим первичным практическим критерием деления ИМ является динамика смещения сегмента ST (ИМ с/без подъема сегмента ST), поэтому данное деление уже учтено в клинических модификациях МКБ-10 (например, в США и Канаде)[7]. В Российской Федерации тактика ведения больных с ИМ с/без подъема сегмента ST, согласно клиническим рекомендациям, различается, однако для статистического учета используется МКБ-10 с указанием, что "неуточненные" рубрики (I21.3, I21.9, I22.9, I24.9) и соответствующие им формулировки в заключительном клиническом диагнозе могут использоваться только в исключительных случаях — при наличии объективных трудностей диагностики[8,9].

**Ограничения исследования.** Ограничения исследования на основе данных МИС были весьма существенны — исследование не является в полной мере клиническим или популяционным, выборка относительно небольшая и данные МИС пока не являются историей болезни пациентов, сведения неполные, отсутствует возможность объединения данных АПУ и стационара; точные правила внесения информации в базу данных не разработаны; в МКБ-10 отсутствует возможность уточнения с помощью кодов информации и проведении пациенту вмешательств на коронарных артериях. Кроме того, не было возможности объединить данные ЗАГС на умерших от ИМ и тех, кто не обращались в поликлинику за предшествующий год, и данными АПУ. Также не было возможности проанализировать данные пациентов, обращавшихся в поликлинику в 2020-2021гг по поводу острого ИМ (до или после госпитального лечения) и не умерших в 2021г.

[6] Приказ Росстата от 25.12.2014 № 723 (ред. от 30.12.2015г) "Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения", https://base.garant.ru/70839162/ (дата обращения 29.07.2024).

[7] ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2023 — UPDATED April 1, 2023 https://www.cms.gov/files/document/fy-2023-icd-10-cm-coding-guidelines-updated-01/11/2023.pdf.

[8] Клинические рекомендации "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы", https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4 (дата обращения 11.11.2024).

[9] Клинические рекомендации "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы", https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_4 (дата обращения 11.11.2024).

## Заключение

Несмотря на то, что к настоящему времени достигнуты значительные результаты в цифровизации отечественного здравоохранения, использование ЭМК в МИС имеет ряд барьеров и проблем, которые препятствуют изучению вопросов, связанных с диагностикой, лечением, прогнозом течения заболеваний и их осложнений. К наиболее существенными среди нерешенных вопросов относятся неравномерная цифровая зрелость ЭМК в МИС субъектов, отсутствие единой информационной политики сбора и анализа данных и источников их агрегации, недостаточный уровень цифровой грамотности медицинских работников и пр. Кроме того, отмечается отсутствие единой согласованной позиции между врачами клинических специальностей, медицинскими статистиками, патологоанатомами и организаторами здравоохранения по поводу принципов кодирования ряда заболеваний/состояний. В частности, на примере полученных нами результатов установлено, что ввиду отсутствия единых принципов статистического учета и кодирования острых и хронических форм ИБС в статистике заболеваемости и смертности и правил выбора основного заболевания, ППС при оформлении учетной и отчетной медицинской документации, возникают трудности организационного и прикладного характера при работе с медицинскими данными. Поскольку информация, агрегируемая в ЭМК МИС, отражает состояние дел в реальной клинической практике и с точки зрения диагностики, выполнения объемов диагностических пособий, и по рекомендуемому лечению, назначаемым медикаментозным средствам и выполняемым хирургическим вмешательствам, необходима разработка комплекса мер, направленного на стандартизацию, структуризацию и единую нормативно регламентированную систему ввода данных в электронных медицинских документах. Сопоставление информации баз данных о причинах смерти и о поводах предшествовавшего обращения в АПУ позволяет сделать заключение о необходимости более тщательной оценки риска неблагоприятного исхода на амбулаторно-поликлиническом этапе, поскольку у умерших от ИМ пациентов поводом для такого обращения более чем в 70% случаев не являлась ИБС.

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

## Литература/References


1. Pugachev PS, Gusev AV, Kobjakova OS, et al. Global trends in the digital transformation of the healthcare industry. National Health Care (Russia). 2021;2(2):5-12. (In Russ.) Пугачев П. С., Гусев А. В., Кобякова О. С. и др. Мировые тренды цифровой трансформации отрасли здравоохранения. Национальное здравоохранение. 2021;2(2):5-12. doi:10.47093/2713-069X.2021.2.2.5-12.
2. Gusev AV, Zingerman BV, Tjufilin DS, et al. Electronic medical records as a source of real clinical practice data. Real-World Data & Evidence. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С. и др. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrwd-13.
3. Asaria P, Elliott P, Douglass M, et al. Acute myocardial infarction hospital admissions and deaths in England: a national follow-back and follow-forward record-linkage study. Lancet Public Health. 2017;2(4):e191-e201. doi:10.1016/S2468-2667(17)30032-4.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
5. Hernandez-Boussard T, Monda KL, Crespo BC et al. Real world evidence in cardiovascular medicine: ensuring data validity in electronic health record-based studies [published correction appears in J Am Med Inform Assoc. 2020;27(1):181. doi: 10.1093/jamia/ocz184]. J Am Med Inform Assoc. 2019;26(11):1189-94. doi:10.1093/jamia/ocz119.
6. Kibbelaar RE, Oortgiesen BE, van der Wal-Oost AM, et al. Hoogendoorn M Bridging the gap between the randomized clinical trial world and the real world by combination of population-based registry and electronic health record data: A case study in haemato-oncology. Eur J Cancer. 2017;86:178-85. doi:10.1016/j.ejca.2017.09.007.
7. Moja L, Passardi A, Capobussi M, et al. Implementing an evidence-based computerized decision support system linked to electronic health records to improve care for cancer patients: the ONCO-CODES study protocol for a randomized controlled trial. Implement Sci. 2016;25;11(1):153 doi:10.1186/s13012-016-0514-3.
8. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):432-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Сичинава Д. П. и др. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):432-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-11.
9. Pereverzeva KG, Lukyanov MM, Andreenko EYu, et al. Outpatient register of patients who have suffered a myocardial infarction (REGATA): prospective follow-up data and outcomes. Kardiologiia. 2022;62(2):12-9. (In Russ.) Переверзева К. Г., Лукьянов М. М., Андреенко Е. Ю. и др. Амбулаторный регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА): данные проспективного наблюдения и исходы. Кардиология. 2022;62(2):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.2.n1712.
10. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologija. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д. и др Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский рЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.

11. Samorodskaya IV, Zayratyants OV, Kakorina EP, et al. Causes of Death in Patients Asking for Polyclinic Care for Coronary Heart Disease. Kardiologija. 2024;64(5):11-7. (In Russ.) Самородская И. В., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П. и др. Причины смерти пациентов, обращающихся за поликлинической помощью по поводу ишемической болезни сердца. Кардиология. 2024;64(5):11-7. doi:10.18087/cardio.2024.5.n2341.
12. Manfroi WC, Peukert C, Berti CB, et al. Acute myocardial infarction: the first manifestation of ischemic heart disease and relation to risk factors. Arq Bras Cardiol. 2002;78(4):392-5. doi:10.1590/s0066-782x2002000400006.
13. Uteva AG, Kudrina EA. The use of information technologies in conducting preventive examinations and dispensary supervision of elderly and senile people in the Udmurt Republic. Current problems of health care and medical statistics. 2022;1:535-51. (In Russ.) Утева А. Г., Кудрина Е. А. Применение информационных технологий при проведении профилактических осмотров и диспансерного наблюдения лиц пожилого и старческого возраста в Удмуртской республике. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;1:535-51. doi:10.24412/2312-2935-2022-1-535-551.
14. Sood A, Singh A, Gadkari C. Myocardial Infarction in Young Individuals: A Review Article. Cureus. 2023;4;15(4):e37102. doi:10.7759/cureus.37102.
15. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. Nat Rev Cardiol. 2021;18:58-68. doi:10.1038/s41569-020-0431-7.
16. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2020; 28:460-95. doi:10.1177/2047487320913379.
17. Goluhova EZ, Keren MA, Volkovskaja IV, et al. Is there an "obesity paradox" in coronary surgery? The effect of body mass index on hospital outcomes and three-year survival after coronary bypass surgery. Creative Cardiology. 2023;17(2):247-55. (In Russ.) Голухова Е. З., Керен М. А., Волковская И. В. и др. Существует ли "парадокс ожирения" в коронарной хирургии? Влияние индекса массы тела на госпитальные исходы и трехлетнюю выживаемость после коронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023;17(2):247-55. doi:10.24022/1997-3187-2023-17-2-247-255.
18. Voshev DV, Vosheva NA, Son IM, et al. Medical information systems as an integral element of the infrastructural readiness of primary health care medical organizations for digital transformation. Health care Standardization Problems. 2023;9-10: 115-25. (In Russ.) Вошев Д. В., Вошева Н. А., Сон И. М. и др. Медицинские информационные системы как неотъемлемый элемент инфраструктурной готовности медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи к цифровой трансформации. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2023;9-10:115-25. doi:10.26347/1607-2502202309-10071-079.
19. Shepel RN, Svishcheva AA, Lusnikov VP, et al. Chronic coronary artery disease: regional characteristics of outpatient visits and hospitalizations of the Russian adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(9S):3712. (In Russ.) Шепель Р. Н., Свищева А. А., Лусников В. П. и др. Хроническая ишемическая болезнь сердца: региональные особенности амбулаторных обращений и госпитализаций взрослого населения Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9S):3712. doi:10.15829/1728-8800-2023-3712.
20. Fisenko VS, Glagolev SV, Kamkin EG, et al. The main processes of primary health care. Metodicheskie rekomendacii dlja rukovoditelej medicinskih organizacij pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi, tom II, 2024. M.: FGBU "NMIC TPM" Minzdrava Rossii, 2024. 194 s. (In Russ.) Фисенко В. С., Глаголев С. В., Камкин Е. Г. и др. Основные процессы первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации для руководителей медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи. Том II. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2024. 194 с. ISBN: 9785605134015. doi:10.15829/FPPMSPOPPMSP2024.
21. Boytsov SA, Samorodskaja IV, Galjavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classification of coronary heart disease — is there a possibility of unification? Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):63-71. (In Russ.) Бойцов С. А., Самородская И. В., Галявич А. С. и др. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? Российский кардиологический журнал. 2017;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
22. Marcevich SYu. Repeated myocardial infarction is an unsolved problem of evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(6):4019. (In Russ.) Марцевич С. Ю. Повторный инфаркт миокарда — нерешённая проблема доказательной медицины. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):4019. doi:10.15829/1728-8800-2024-4019.
23. Samorodskaja IV, Shepel RN, Kakorina EP, et al. Chronic forms of coronary heart disease: features of accounting and coding in clinical practice (results of a survey of doctors). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4027. (In Russ.) Самородская И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П. и др. Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4027. doi:10.15829/1728-8800-2024-4027.
24. Shepel RN, Samorodskaja IV, Kakorina EP, et al. Controversial issues of coding chronic forms of coronary heart disease as the initial cause of death. National Health Care (Russia). 2024; 2(5):35-46. (In Russ.) Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П. и др. Спорные вопросы кодирования хронических форм ишемической болезни сердца в качестве первоначальной причины смерти. Национальное здравоохранение. 2024;2(5):35-46. doi:10.47093/2713-069X.2024.5.2.35-46.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;14;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
26. Gladkov NV, Foht OA. The use of MIS to control the quality of treatment. Manager Zdravoochraneniia. 2022;3:50-62. (In Russ.) Гладков Н. В., Фохт О. А. Использование МИС для контроля качества лечения. Менеджер здравоохранения. 2022;3:50-62. doi:10.21045/1811-0185-2022-S-50-62.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4293.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4293
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений?

Шепель Р.Н.[1], Самородская И.В.[1,2], Какорина Е.П.[2], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского". Москва, Россия

**Цель.** Обсудить роль кодирования первоначальной причины смерти, основанного на МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра), в изменении показателей и структуры стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от различных хронических форм (ХИБС) ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации в 2014-2023гг.

**Материал и методы.** Выполнен анализ данных Росстата о числе умерших пациентов от ХИБС и отдельных ее форм за 2014-2023гг в соответствии с Краткой номенклатурой причин смерти Росстата. Расчеты выполнены с использованием разработанной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России программы для ЭВМ "Расчёт и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах Российской Федерации" (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). Для расчетов СКС использовали Европейский стандарт Всемирной организации здравоохранения (European Standard Population, 1976). Накопление, корректировка и систематизация исходной информации проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

**Результаты.** В целом по Российской Федерации СКС от ХИБС за 2014-2023гг снизился на 14,6% (с 196,2 до 167,5 на 100 тыс. населения). Доля ХИБС от всех причин смерти существенно не изменилась, в то время как доля ХИБС от всех форм ИБС ежегодно увеличивалась. Установлено снижение СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" (на 82,5%), "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" (на 22,3%), "I25.9 ХИБС неуточненной" (на 84,1%) на фоне роста группы прочих форм ХИБС (учитываемых одной строкой в Краткой номенклатуре причин смерти Росстата; коды "I25.2-6,8") (на 40%) с увеличением вклада от ХИБС с 25,37 до 41,32%. Доля форм ХИБС, не имеющих клинических критериев (коды I25.0-1,9), сохраняется высокой (~60%).

**Заключение.** Выявлены тенденции к снижению смертности от ХИБС на фоне увеличения доли ХИБС от всех форм ИБС. Уменьшилась доля использования неуточненных кодов и форм ХИБС в качестве причины смерти. Необходимы единые для Российской Федерации рекомендации, в которых классификация ХИБС по МКБ-10 была бы адаптирована с клинической терминологией и наиболее вероятными клиническими вариантами течения заболевания и причинами смерти. Уточнение критериев и типизация подходов кодирования будет способствовать лучшему пониманию причин и последующему принятию таргетных управленческих решений.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, регистры, первоначальная причина смерти, смертность, международная классификация болезней.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 23/11-2024
**Рецензия получена** 10/12-2024
**Принята к публикации** 16/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П., Драпкина О.М. Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4293. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4293. EDN WHERZW

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

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

# Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making?

Shepel R. N.[1], Samorodskaya I. V.[1,2], Kakorina E. P.[2], Drapkina O. M.[1]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow, Russia

**Aim.** To discuss the role of coding the underlying cause of death based on International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) in changing the standardized mortality rates (SMR) from various chronic ischaemic heart disease (CIHD) in the Russian Federation in 2014-2023.

**Material and methods.** The analysis of Rosstat data on the number of patients who died from CIHD and its individual forms for 2014-2023 was performed in accordance with the Brief Nomenclature of Causes of Death of Rosstat. The calculations were performed using the computer program "Calculation and Analysis of Mortality Rates and Years of Life Lost as a Result of Premature Mortality in the Subjects of the Russian Federation" developed at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. For SMR estimation, the World Health Organization European Standard Population (1976) was used. Accumulation, adjustment and systematization of the original information were carried out in Microsoft Office Excel 2016.

**Results.** In the Russian Federation as a whole, the SMR from CIHD decreased by 14,6% in 2014-2023 (from 196,2 to 167,5 per 100 thousand population). The share of CIHD in all-cause mortality did not change significantly, while its share in all ischaemic heart disease forms increased annually. We found a decrease in SMR from "I25.0 Atherosclerotic cardiovascular disease, so described" (by 82,5%), "I25.1 Atherosclerotic heart disease" (by 22,3%), "I25.9 CIHD, unspecified" (by 84,1%) against the background of an increase in the group of other forms of CIHD (I25.2-6.8) (by 40%) with an increase in the contribution of CIHD from 25,37 to 41,32%. The proportion of CIHD without clinical criteria (I25.0-1.9) remains high (~60%).

**Conclusion.** Tendencies towards a decrease in mortality from CIHD were revealed with an increase in the proportion of CIHD in all ischaemic heart disease forms. The share of unspecified codes and forms of CIHD as the cause of death has decreased. There is a need for uniform Russian guidelines, in which CIHD classification according to ICD-10 would be adapted to clinical terminology and the most probable clinical variants of the disease course and causes of death. Clarification of criteria and typification of coding approaches will contribute to a better understanding of the causes and subsequent adoption of targeted management decisions.

**Keywords:** chronic ischaemic heart disease, ischaemic heart disease, registries, underlying cause of death, mortality, international classification of diseases.

**Relationships and Activities:** none.

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

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

**Received:** 23/11-2024
**Revision Received:** 10/12-2024
**Accepted:** 16/12-2024

**For citation:** Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Drapkina O. M. Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4293. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4293. EDN WHERZW

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ППС — первоначальная причина смерти, СКС — стандартизированный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- Ишемическая болезнь сердца — одна из ведущих причин смерти. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) является основой для анализа причин смерти. В МКБ-10 и клинических рекомендациях клинических и морфологических критериев ряда хронических форм ишемической болезни сердца (ХИБС) нет.

### Что добавляют результаты исследования?

- Выявлены значительные изменения стандартизированного коэффициента смертности от отдельных форм ХИБС и структуры смертности по кодам ХИБС МКБ-10. Необходимо уточнение критериев ряда форм ХИБС в качестве первоначальной причины смерти.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- Ischaemic heart disease is one of the leading causes of death. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) is the basis for the analysis of causes of death. ICD-10 and clinical guidelines do not contain clinical and morphological criteria for chronic ischaemic heart disease (CIHD).

### What might this study add?

- Significant changes in the standardized mortality rate for individual forms of HIHD and its mortality structure according to ICD-10 codes have been identified. It is necessary to clarify the criteria for a number of CIHD forms as the primary cause of death.

## Введение

В мировой научной литературе представлено много публикаций, оценивающих динамику смертности населения от ишемической болезни сердца (ИБС) и вклад ИБС в структуру общей смертности [1]. При этом Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) служит единым международным нормативным документом для формирования системы учета и отчетности в здравоохранении, который направлен на достижение статистической сопоставимости отечественной и зарубежной медицинской информации[1]. Вместе с тем, до сих пор отсутствуют единые критерии установления ряда перечисленных в МКБ-10 хронических форм ИБС (ХИБС) в качестве первоначальной причины смерти (ППС). Ведь именно термины и коды МКБ-10 используются при заполнении медицинского свидетельства о смерти (МСС). Только в отдельных исследованиях делается попытка установить такие критерии. В исследовании Fingesture (Финляндия) для констатации случаев внезапной смерти критериями ИБС при вскрытии служили наличие в коронарной артерии (КА) острого тромба, разрыва или эрозии бляшки, внутрибляшечного кровоизлияния или критического коронарного стеноза (>75%) в главной КА без какой-либо другой причины внезапной сердечной смерти [2]. Исследователи из разных стран неоднократно приходили к выводу, что нестандартизованные подходы к кодированию причины смерти от ИБС приводят к вариабельности и показателей смертности, и доли смертей от ИБС в структуре общей смертности [3].

В Российской Федерации учет причин смерти, в т.ч. в разрезе регионов, проводится Росстатом с помощью "Краткой номенклатуры причин смерти Росстата" (КНПСР), основанной на МКБ-10. Термины и коды МКБ-10 не отражают полностью клинические особенности формулирования диагноза и не являются оптимальными для понимания динамики и вклада отдельных причин в структуру смертности. Однако других данных о статистике смертности населения в целом ни в Российской Федерации, ни в других странах, нет. Лишь в единичных публикациях представлены данные о смертности от ХИБС в целом и практически нет публикаций о смертности от отдельных хронических форм ИБС [4-8]. К ХИБС, согласно МКБ-10, относятся коды I25.0-25.9[2]. Все виды стенокардии в МКБ-10 выделены в отдельную группу "I20 Стенокардия (грудная жаба)". В КНПСР все коды группы I20 отнесены к острым формам ИБС, что, безусловно, влияет на показатели статистики. В КНПСР все коды группы I20 ("I20.0 Нестабильная стенокардия", "I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом", "I20.8 Другие формы стенокардии", "I20.9 Стенокардия неуточненная") объединены в строку учета "Другие формы острой ИБС" (вместе с кодами I24.1-9) и, соответственно, в данном исследовании не рассматривались, но это определенное расхождение по сути с клинической практикой, в которой стабильная стенокардия относится к ХИБС, а не к острым формам ИБС. И только "I20.0 Нестабильная стенокардия" относится к острому коронарному синдрому.

Цель исследования — обсудить роль кодирования ППС, основанного на МКБ-10, в изменении показателей и структуры стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от различных ХИБС в Российской Федерации в 2014-2023гг.

## Материал и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России из Росстата за 2014-2023гг о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах, в соответствии с КНПСР были отобраны причины, относящиеся к ХИБС (таблица 1).

В КНПСР входят в учетную строку с наименованием "Прочие формы ХИБС" следующие причины: "I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда", "I25.3 Аневризма сердца", "I25.4 Аневризма КА и расслоение",

[1] Приказ Минздрава России от 27 мая 1997г № 170 "О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра", https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=738150 (дата обращения 11.11.2024).

[2] Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, https://mkb-10.com/index.php?pid=8067 (дата обращения 11.11.2024).

**Таблица 1**

Наименования и коды МКБ-10 ХИБС согласно КНПСР

| Наименование причины, которая учитывается отдельной строкой по КНПСР | Код МКБ-10 |
|---|---|
| Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная | I25.0 |
| Атеросклеротическая болезнь сердца | I25.1 |
| Прочие формы ХИБС | I25.2-6,8 |
| ХИБС неуточненная | I25.9 |

Примечание: КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

"I25.5 Ишемическая кардиомиопатия", "I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда", "I25.8 Прочие формы ХИБС".

Расчеты выполнены с использованием разработанной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России программы для ЭВМ "Расчёт и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности) в субъектах Российской Федерации"[3]. Для расчетов СКС использовали Европейский стандарт Всемирной организации здравоохранения, 1976[4]. Для описания результатов исследования использованы СКС, относительные значения (%), показатели, характеризующие динамику (абсолютный прирост/убыль СКС/100 тыс. населения; темп роста/убыли СКС в %; темп прироста/убыли СКС в %; абсолютное значение 1% прироста/убыли СКС, показатель наглядности в % к 2014г). Накопление, корректировка и систематизация исходной информации проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

[3] Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114.

[4] European Standard Population, https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/publications/manuals-and-guidelines (дата обращения 11.11.2024).

## Результаты

В 2023г по сравнению с 2014г в целом по Российской Федерации СКС от ХИБС сократился на 14,6% (с 196,2 до 167,5 на 100 тыс. населения). Однако динамика не была линейной — по сравнению с 2014г отмечен небольшой прирост СКС в 2015г (0,6%), 2020г (1,1%) и в 2021г (0,2%). Наименьший СКС за 10-летний период зарегистрирован в 2023г. Доля ХИБС от всех причин существенно не изменилась, составляя с 2014-2015гг и 2017-2019гг ~18% (минимум в 2020г — 15,85 и 17,83% в 2021г; максимальный вклад в 2016г — 19,02 и 18,94% в 2023г). Обращает на себя внимание тот факт, что доля ХИБС от всех форм ИБС ежегодно увеличивалась (таблица 2).

**Таблица 2**

Динамика СКС от ХИБС в Российской Федерации в 2014-2023гг

| Год | СКС ХИБС I25.0-I25.9/100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль | Показатель наглядности (%) | Доля от всех причин смерти (%) | Доля от всех форм ИБС (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2014 | 196,2 | | 100 | 18,84 | 75,14 |
| 2015 | 197,3 | 1,1 | 100,6 | 18,96 | 76,67 |
| 2016 | 191,9 | -5,4 | 97,8 | 18,95 | 78,02 |
| 2017 | 182,6 | -9,3 | 93,1 | 19,02 | 79,00 |
| 2018 | 176,5 | -6,1 | 90,0 | 18,59 | 78,41 |
| 2019 | 171,0 | -5,5 | 87,2 | 18,42 | 78,83 |
| 2020 | 198,3 | 27,3 | 101,1 | 18,04 | 80,39 |
| 2021 | 196,6 | -1,7 | 100,2 | 15,85 | 80,42 |
| 2022 | 176,7 | -19,9 | 90,1 | 17,83 | 80,66 |
| 2023 | 167,5 | -9,2 | 85,4 | 18,94 | 80,57 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКС — стандартизированный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

**Таблица 3**

Динамика структуры патологии, составляющей группу ХИБС

| Год | I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная (%) | I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца (%) | I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС (%) | I25.9 ХИБС неуточненная (%) | Итого (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2014 | 3,84 | 60,76 | 25,37 | 10,03 | 100,00 |
| 2015 | 3,26 | 61,59 | 26,95 | 8,20 | 100,00 |
| 2016 | 2,68 | 62,54 | 29,05 | 5,73 | 100,00 |
| 2017 | 2,46 | 63,49 | 29,78 | 4,27 | 100,00 |
| 2018 | 2,33 | 62,10 | 32,17 | 3,40 | 100,00 |
| 2019 | 1,86 | 59,51 | 36,03 | 2,60 | 100,00 |
| 2020 | 1,78 | 56,96 | 39,01 | 2,25 | 100,00 |
| 2021 | 1,41 | 59,42 | 37,04 | 2,13 | 100,00 |
| 2022 | 0,98 | 58,81 | 37,92 | 2,30 | 100,00 |
| 2023 | 0,79 | 56,02 | 41,32 | 1,87 | 100,00 |

Примечание: ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

**Таблица 4**

Динамика СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" в Российской Федерации (2014-2023гг) и характеристики динамического ряда

| Год | I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная/100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль | Показатель наглядности (%) |
|---|---|---|---|
| 2014 | 7,54 | | 100 |
| 2015 | 6,43 | -1,1 | 85,3 |
| 2016 | 5,14 | -1,3 | 68,2 |
| 2017 | 4,50 | -0,6 | 59,7 |
| 2018 | 4,11 | -0,4 | 54,5 |
| 2019 | 3,18 | -0,9 | 42,2 |
| 2020 | 3,53 | 0,3 | 46,8 |
| 2021 | 2,77 | -0,8 | 36,7 |
| 2022 | 1,73 | -1,0 | 22,9 |
| 2023 | 1,32 | -0,4 | 17,5 |

Примечание: СКС — стандартизированный коэффициент смертности.

**Таблица 5**

Динамика СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в Российской Федерации (2014-2023гг) и характеристики динамического ряда

| Год | I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца/ 100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль | Показатель наглядности (%) |
|---|---|---|---|
| 2014 | 119,20 | | 100 |
| 2015 | 121,51 | 2,3 | 101,9 |
| 2016 | 120,01 | -1,5 | 100,7 |
| 2017 | 115,93 | -4,1 | 97,3 |
| 2018 | 109,62 | -6,3 | 92,0 |
| 2019 | 101,78 | -7,8 | 85,4 |
| 2020 | 112,96 | 11,2 | 94,8 |
| 2021 | 116,84 | 3,9 | 98,0 |
| 2022 | 103,92 | -12,9 | 87,2 |
| 2023 | 93,83 | -10,1 | 78,7 |

Примечание: СКС — стандартизированный коэффициент смертности.

**Таблица 6**

Динамика СКС от группы "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" в Российской Федерации (2014-2023гг) и характеристики динамического ряда

| Год | I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС/100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль | Показатель наглядности (%) |
|---|---|---|---|
| 2014 | 49,77 | | 100 |
| 2015 | 53,17 | 3,4 | 106,8 |
| 2016 | 55,75 | 2,6 | 112,0 |
| 2017 | 54,37 | -1,4 | 109,3 |
| 2018 | 56,79 | 2,4 | 114,1 |
| 2019 | 61,63 | 4,8 | 123,8 |
| 2020 | 77,37 | 15,7 | 155,5 |
| 2021 | 72,82 | -4,5 | 146,3 |
| 2022 | 67,02 | -5,8 | 134,7 |
| 2023 | 69,22 | 2,2 | 139,1 |

Примечание: СКС — стандартизированный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Таким образом, СКС от ХИБС имеет тенденцию к снижению и почти линейную взаимосвязь с СКС от всех причин (коэффициент корреляции по методу Спирмена 0,92, $p<0,001$) и высокую, но несколько меньшую, взаимосвязь с СКС от ИБС (коэффициент корреляции по методу Спирмена 0,88, $p<0,001$). Коэффициент корреляции между СКС от всех причин и СКС от ИБС составил 0,81 ($p=0,002$). Увеличение доли СКС от ХИБС в СКС от ИБС на фоне снижения СКС от ХИБС свидетельствует о более медленном снижении СКС от ХИБС по сравнению с острыми формами ИБС.

**Таблица 7**

Динамика СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной"
в Российской Федерации (2014-2023гг) и характеристики динамического ряда

| Год | I25.9 ХИБС неуточненная/100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль | Показатель наглядности (%) |
|---|---|---|---|
| 2014 | 19,67 | | 100 |
| 2015 | 16,17 | -3,5 | 82,2 |
| 2016 | 11,00 | -5,2 | 55,9 |
| 2017 | 7,80 | -3,2 | 39,7 |
| 2018 | 6,00 | -1,8 | 30,5 |
| 2019 | 4,45 | -1,6 | 22,6 |
| 2020 | 4,46 | 0,0 | 22,7 |
| 2021 | 4,19 | -0,3 | 21,3 |
| 2022 | 4,06 | -0,1 | 20,6 |
| 2023 | 3,14 | -0,9 | 15,9 |

Примечание: СКС — стандартизированный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

В таблице 3 представлен вклад отдельных форм ХИБС: в динамике отмечается значительное снижение вклада "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной", "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" и "I25.9 ХИБС неуточненной" на фоне увеличения до 41,32% группы "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС". И если в 2014г доля 2 причин по КНПСР "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" и "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" от ХИБС составляла 86,13%, то в 2023г значение аналогичного показателя достигло 97,34%. Как следует из следующих таблиц 4-7, соотношение между СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" и СКС "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" снизилось с 2,4 в 2014г до 1,4 в 2023г.

Следует отметить стойкую (за исключением 2020г) тенденцию к снижению СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" в 2023г: СКС от данной причины уменьшился на 82,5% (таблица 4).

Менее выраженная тенденция к снижению СКС отмечена от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца": прирост СКС отмечен в 2015г по сравнению с 2014г, в 2020г по сравнению с 2019г и в 2021г по сравнению и с 2020, и 2019гг (таблица 5). В 2023г СКС от данной причины уменьшился по сравнению с 2014г на 22,3%; самыми высокими темпы убыли СКС были в 2022 и 2023гг.

Практически 40%-й прирост СКС в 2023г по сравнению с 2014г в группе ХИБС отмечен от "I25.2-6,8 Прочих форм ХИБС", учитываемых в КНПСР одной строкой (таблица 6). Прирост СКС по сравнению с 2014г отмечался на протяжении всего анализируемого периода (2015-2023гг), однако динамика по годам была неравномерной. Так, отмечен прирост в 2015 и в 2016гг по сравнению с 2014г; в 2017г отмечено небольшое снижение СКС по сравнению с 2016г. Значительный рост СКС зарегистрирован в 2020г (СКС по сравнению с 2014г увеличился на 55,5%) с последующим снижением по сравнению с 2020г.

За исключением 2020г, когда отмечено минимальное увеличение СКС на 0,01/100 тыс. населения, отмечалась стойкая тенденция снижения СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" (таблица 7). Таким образом в 2023г СКС от данной причины уменьшился на 84,1%.

## Обсуждение

Выявленные тенденции динамики СКС, возможно, отражают мировые тренды. Так, в США в 2020-2022гг зарегистрирована избыточная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. от ИБС [4]. В итальянском регионе Венето в 2020г также отмечали заметный рост смертности от ИБС (+12,2%) на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) с последующим снижением значений показателя [5]. Как и в настоящем исследовании, выявлено заметное снижение смертности от острых форм ИБС по сравнению с ХИБС, при этом доля ХИБС в структуре ИБС увеличивалась. В то же время доля смертей, связанных с ИБС, указанной в качестве ППС (14,6% в 2008г и 7,8% в 2022г), значительно ниже, чем в Российской Федерации — в нашем исследовании доля ИБС составила 25% в 2014г и 23% в 2023г, а доля ХИБС — 18%. В Германии с 1998-2022гг показатели смертности как от острых, так и от хронических форм ИБС у лиц в возрасте 18-84 года снижались до 2020г, при этом, на фоне пандемии COVID-19 не наблюдалось существенных изменений вплоть до 2022г[5]. В Перу лидирующая позиция в структуре смертности от ИБС принадлежала острому инфаркту миокарда (ИМ) (I21) — 88,16%; второе место в рейтинге заняла хроническая ИБС (I25) — 6,53% [6]. В то же время в США в 2020г до-

[5] Twenty-five-year trends in coronary heart disease mortality in Germany between 1998 and 2022, https://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2024/24dkvf244.shtml (дата обращения 11.11.2024).

ля ХИБС от всех случаев смерти от ИБС составила 70%; в структуре ХИБС "I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная" составила 2,9%, "I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца" — 63,2%, "I25.5 Ишемическая кардиомиопатия" — 4,3%, "I25.8 Другие формы хронической ИБС" — 0,5%, "I25.9 Хроническая ИБС неуточненная" — 3,3%)[6]. Различия в показателях смертности от ИБС в США и Российской Федерации связаны с целым рядом причин, значительная часть из которых обусловлена выбором ППС и особенностями использования кодов МКБ-10, о чем мы сообщали в более ранних публикациях [7, 8].

Нам не удалось найти зарубежных статей с детальным анализом смертности от отдельных форм ХИБС. Вероятно, это обусловлено отсутствием четких критериев использования различных форм ХИБС в качестве ППС не только в Российской Федерации, но и во всем мире.

Учитывая выраженную тенденцию к изменению структуры смертности от ХИБС (значительное уменьшение вклада I25.0 и I25.9 в СКС от ХИБС в соответствии с номенклатурой КНПСР), интересной в контексте нашего исследования оказалась позиция экспертов из США (клиницистов, патологоанатомов, судмедэкспертов, экспертов по статистике смертности), которые отнесли коды I25.0-I25.1, I25.9 к числу тех, которые не должны использоваться в кодировании ППС [9]. В нашем исследовании доля СКС "I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца", несмотря на снижение, в 2023г, составила >50% от СКС всех форм ХИБС.

В МКБ-10 коду I25.8 соответствует термин "Другие формы ХИБС", т.е. любое состояние, указанное в рубриках I21-I22 и I24.-, обозначенное как хроническое или установленной продолжительностью >4 нед. (>28 дней) от начала[2]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям "Стабильная ИБС", состояния, шифруемые кодом I25.8, следует рассматривать как ППС (основное заболевание — в посмертном клиническом/патологоанатомическом диагнозе), если инвазивное/хирургическое вмешательство по поводу данной патологии привело к развитию летальных осложнений [10]. В то же время в этом же документе указывается, что код I25.1 следует использовать, если причиной оказания медицинской помощи является плановое вмешательство на КА. Не совсем понятно, следует ли использовать данный код в тех случаях, когда вмешательство выполняется в плановом порядке в связи с рефрактерной к медикаментозной терапии стабильной стенокардией. Кроме того, требуют уточнения правила шифрования в случае смерти пациентов после коронарного шунтирования или стентирования. Нерешенным остается вопрос, какой код использовать в случае, если коронарное шунтирование выполнено пациенту через ⩾28 сут. после перенесенного ИМ–I25.1, I21 (т.к. согласно Универсальному определению, ИМ, который развился после операции коронарного шунтирования, относится к 4 типу) или I25.8 [11].

Требуют пояснения правила использования кодов ХИБС в качестве ППС, если не выявлено значимого (⩾50%) атеросклеротического поражения КА, в т.ч. при наличии подтвержденной ишемии миокарда, при таких формах ХИБС, как микрососудистая стенокардия, вазоспазм, эндотелиальная дисфункция и пр. В исследовании Kunadian V показано, что до 70% пациентов, которым выполняется коронароангиография при наличии жалоб на стенокардию, не имеют обструктивного поражения КА [12]. Наличие симптомов ишемии миокарда у пациентов с необструктивным поражением КА получило название INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) [13]. Причиной ишемии миокарда при жизни, возможной фибрилляции желудочков и, как следствие, коронарной недостаточности и смерти у таких пациентов может быть спазм КА или микрососудистая дисфункция. МКБ-10 и клинические рекомендации не содержат никаких инструкций, какой код ППС следует использовать в таких случаях. В целом, любая внезапная аритмическая смерть может быть связана со значимым или не значимым поражением коронарного русла, микрососудистой дисфункцией, очаговым или диффузным кардиосклерозом любой этиологии. В клинических рекомендациях (не только отечественных, но и зарубежных), как и в МКБ-10, отсутствуют комментарии, что считать критерием ППС от ХИБС. Отсутствие четких критериев и отнесение всех случаев внезапной смерти или смерти во сне на дому у пожилых людей (теоретически предполагая аритмическую смерть от микрососудистой дисфункции на фоне кардиосклероза) может привести к искажению статистики смертности от ХИБС.

Следует отметить расхождения в интерпретации кода "I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда": в МКБ-10 отсутствует прямой запрет на использование данного кода в качестве ППС, в то же время, в отечественных клинических рекомендациях указано, что код I25.6 не может рассматриваться в качестве ППС (основного заболевания в посмертном клиническом и патологоанатомическом диагнозах) [10].

Актуальным с нашей точки зрения является вопрос необходимости и целесообразности вынесения в качестве ППС определенного кода, входящего в группу ХИБС. В настоящем исследовании четко показано, что СКС от I25.1 и I25.9 за 10 лет

[6] Underlying Cause of Death, 1999-2020. https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76;jsessionid=66159FD3833B5AF7F30BEE1CDF7E (дата обращения 11.11.2024).

значительно снизился; иными словами, врачи значительно реже используют данные причины (коды) в качестве ППС. Продолжает широко использоваться код I25.1 и увеличивается доля группы кодов I25.2-6,8. Однако непонятно, существуют ли какие-то принципиальные различия между использованием этих кодов и насколько собираемые в таком виде данные могут быть полезны для анализа и последующего принятия управленческих решений. Более того, выявленные тенденции могут свидетельствовать о вариативном отношении специалистов, заполняющих МСС, к выбору кодов МКБ-10 из группы ХИБС, что приводит к значительным межрегиональным различиям в показателях смертности от данного заболевания. Это подтверждают результаты недавно проведенных нами исследований [14, 15]. В частности, в одномоментном исследовании на сплошной выборке 336 медицинских работников, практическая работа которых предусматривает заполнение МСС чаще, чем 2-3 раза/мес., 80,1% респондентов высказали мнение о том, что коды I25.0, I25.1, I25.8, I25.9 необходимы для кодирования ППС, однако половина опрошенных не видят между ними различий [15]. В то же время анкетируемые допускают возможность использования указанных кодов ХИБС в качестве ППС без прижизненной и патологоанатомической верификации. Таким образом, полученные нами данные и результаты приведенных исследований свидетельствуют о необходимости формирования критериев установления ППС от ХИБС и, вероятно, описания таких критериев для каждого 4-значного кода группы I25. Все вышесказанное доказывает необходимость создания единых для Российской Федерации рекомендаций, в которых классификация ИБС по МКБ-10 была бы приведена в соответствие с клинической терминологией и наиболее вероятными клиническими вариантами течения заболевания, а также основными принципами морфологической классификации различных вариантов ИБС. Подобные подходы будут способствовать повышению эффективности практической работы клиницистов, патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике, а также обеспечат единые подходы при сборе, кодировании и обработке статистической информации.

## Заключение

Несмотря на снижение СКС, доля ХИБС от всех форм ИБС в Российской Федерации за последние 10 лет увеличивается. Отсутствие унифицированных критериев и подходов к определению отдельных форм ХИБС в качестве ППС осложняет понимание причин смерти. Учитывая тот факт, что доля прочих форм ХИБС сохраняется высокой (~60%), необходимо рассмотреть возможность создания единых для Российской Федерации рекомендаций, в которых классификация ХИБС по МКБ-10 была бы приведена в соответствие клинической терминологией и наиболее вероятными клиническими вариантами течения заболевания, с одной стороны, и причинами смерти, а также основными принципами морфологической классификации различных ее вариантов, с другой. Типизация подходов кодирования послужит повышению качества анализа данных статистики смертности ХИБС и последующего принятия целенаправленных управленческих решений.

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

## Литература/References


1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
2. Holmström L, Juntunen S, Vähätalo J, et al. Plaque histology and myocardial disease in sudden coronary death: the Fingesture study. Eur Heart J. 2022;43(47):4923-30. doi:10.1093/eurheartj/ehac533.
3. Grey C, Jackson R, Schmidt M, et al. One in four major ischaemic heart disease events are fatal and 60% are pre-hospital deaths: a national data-linkage study (ANZACS-QI 8). Eur Heart J. 2017;38(3):172-80. doi:10.1093/eurheartj/ehv524.
4. Han L, Zhao S, Li S, et al. Excess cardiovascular mortality across multiple COVID-19 waves in the United States from March 2020 to March 2022. Nat Cardiovasc Res. 2023;2(3):322-33. doi:10.1038/s44161-023-00220-2.
5. Wolf S, Schievano E, Amidei CB, et al. Mortality trend of ischemic heart disease (2008-2022): A retrospective analysis of epidemiological data. Int J Cardiol. 2023;406:132042. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132042.
6. Vázquez-Troche JA, García-Fernández V, Hernández-Vásquez A, et al. Trends in mortality from ischemic heart disease in Peru, 2005 to 2017. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(12):7047. doi:10.3390/ijerph19127047.
7. Boytsov SA, Zayratiants OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):100-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
8. Samorodskaya IV, Klyuchnikov IV, Shepel RN, et al. Regional variability of male and female mortality from three types of coronary artery disease: comparison of two periods 2017-2019 and 2020-2022. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(4):3984. (In Russ.) Самородская И.В., Ключников И.В., Шепель Р.Н. и др. Региональная вариабельность мужской и женской смертности от трех форм ишемической болезни сердца

(сравнение двух периодов 2017-2019 и 2020-2022гг). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3984. doi:10.15829/1728-8800-2024-3984.
9. Flagg LA, Anderson RN. National Center for Health Statistics (U.S.), Division of Vital Statistics. Unsuitable underlying causes of death for assessing the quality of cause-of-death reporting. Nat Vital Stat Rep. 2021;69(14):1-25. PMID: 33541519.
10. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2018;00:1-33. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
12. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020;41(37):3504-20. doi:10.1093/eurheartj/ehaa503.
13. Polyak A, Wei J, Gulati M, Merz NB. Clinical aspects of ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA). Am Heart J Plus. 2024;37:100352. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100352.
14. Samorodskaya IV, Shepel RN, Kakorina EP, Drapkina OM. Chronic coronary artery disease: aspects of recording and coding in clinical practice (results of a survey of physicians). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4027. (In Russ.) Самородская И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П., Драпкина О. М. Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4027. doi:10.15829/1728-8800-2024-4027.
15. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, Drapkina OM. Debatable issues of coding chronic forms of ischemic heart disease as the primary cause of death. National Health Care (Russia). 2024;5(2):5-16. (In Russ.) Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П., Драпкина О. М. Спорные вопросы кодирования хронических форм ишемической болезни сердца в качестве первоначальной причины смерти. Национальное здравоохранение. 2024;5(2):5-16. doi:10.47093/2713-069X.2024.5.2.5-16.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4150.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4150
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Влияет ли уровень психоэмоционального стресса на риск смерти в российской популяции. Результаты ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2

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

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

**Цель.** Изучить ассоциации уровня психоэмоционального стресса (ПЭС) с риском наступления фатальных и нефатальных событий в зависимости от анамнестических особенностей в российской популяции.

**Материал и методы.** Анализировались репрезентативные выборки населения 25-64 лет, обследованные в рамках исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2) и вошедшие в когорту проспективного наблюдения (15 регионов РФ, n=23815, медиана наблюдения — 7,6 лет). ПЭС оценивался по Perceived Stress Scale-10. Уровни ПЭС определены как: низкий — 0-11 баллов, средний — 12-19 баллов, высокий — 20-40 баллов. В качестве конечной точки определяли смерть от всех причин и комбинированную конечную точку — сердечно-сосудистая смерть и/или нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС). Статистический анализ проведен в среде R 4.2.

**Результаты.** В многофакторном анализе высокий уровень ПЭС ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин в 1,45 раза (p<0,001), риска наступления фатальных и/или нефатальных ССС — в 1,4 раза (p=0,001). Наличие хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в анамнезе — отягощающий фактор для лиц с высоким уровнем ПЭС в отношении риска наступления фатальных и/или нефатальных ССС: среди участников с ХНИЗ ассоциация ПЭС и прогноза сильнее, чем среди участников без ХНИЗ (p=0,023). При этом количество ХНИЗ ассоциации ПЭС и прогноза не изменяет.

**Заключение.** Негативное влияние наличия ПЭС на прогноз в российской когорте подчеркивает важность его выявления и коррекции в рамках профилактических осмотров населения, а также ведения больных, имеющих ХНИЗ. Включение этих позиций в нормативные документы позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов и снизить риск развития неблагоприятных исходов в популяции.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс, фактор риска, хронические неинфекционные заболевания, риск смерти, выживаемость, Perceived Stress Scale-10.

**Отношения и деятельность.** 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".

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

**Поступила** 28/08-2024
**Рецензия получена** 10/09-2024
**Принята к публикации** 28/11-2024

CC BY 4.0

**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., Муромцева Г.А., Швабская О.Б., Яровая Е.Б., Концевая А.В., Драпкина О.М. Влияет ли уровень психоэмоционального стресса на риск смерти в российской популяции. Результаты ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4150. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4150. EDN GFRYUF

*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 биостатистики 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 биостатистики 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 биостатистики 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., профессор, 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].

# Does the level of psychological stress affect the death risk in the Russian population. Results of ESSE-RF and ESSE-RF2

Gomanova L. I.[1], Balanova Yu. A.[1], Shalnova S. A.[1], Ivlev O. E.[1,2], Kutsenko V. A.[1], Evstifeeva S. E.[1], Imaeva A. E.[1], Kapustina A. V.[1], Karamnova N. S.[1], Kotova M. B.[1], Maksimov S. A.[1], Muromtseva G. A.[1], Shvabskaya O. B.[1], Yarovaya E. B.[1,2], Kontsevaya A. V.[1], Drapkina O. M.[1]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To study the associations of psychological stress (PS) with the risk of fatal and non-fatal events depending on anamnestic features in the Russian population.

**Material and methods.** Representative samples of the population aged 25-64 years were examined within the ESSE-RF and ESSE-RF2 and included in the prospective cohort (15 regions, n=23815, median follow-up — 7,6 years) were analyzed. PS was assessed using the Perceived Stress Scale-10. PS levels are defined as follows: low — 0-11, moderate — 12-19, high — 20-40. The endpoints were all-cause death and composite endpoint (fatal and/or non-fatal cardiovascular events (CVEs)). Statistical analysis was performed in R 4.2.

**Results.** In multivariate analysis, high PS level was associated with a 1,45-fold increase in the risk of all-cause death (p<0,001), and a 1,4-fold increase in the risk of fatal and/or non-fatal CVEs (p=0,001). A history of noncommunicable diseases (NCDs) is an aggravating factor for individuals with high PS levels in relation to the risk of fatal and/or non-fatal CVE — among participants with NCDs, the association of PS and prognosis was stronger than among participants without NCDs (p=0,023). At the same time, the number of NCDs did not change the association of PS and prognosis.

**Conclusion.** The negative impact of PS on the prognosis in the Russian cohort emphasizes the importance of its detection and correction within preventive examinations of the population, as well as the management of patients with NCDs. Inclusion of these positions in regulatory documents will optimize patient routing and reduce the risk of adverse outcomes in the population.

**Keywords:** psychological stress, risk factor, noncommunicable diseases, death risk, survival, Perceived Stress Scale-10.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state assignments: "Risk factors for noncommunicable diseases, their importance for predicting the health of different-age population groups in some Russian regions. Assessment of the impact on morbidity and mortality (population-based study). Registration number: AAAA-A20-120013090086-0" and "Modeling the risk of noncommunicable diseases/cardiovascular diseases based on Russian prospective population studies. Registration number: 124013100902-3".

**Acknowledgements.** We would like to express our gratitude to the leaders and research teams in the regions of Russia, without whom the research would have been impossible.

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:** 10/09-2024
**Accepted:** 28/11-2024

**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. Does the level of psychological stress affect the death risk in the Russian population. Results of ESSE-RF and ESSE-RF2. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4150. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4150. EDN GFRYUF

ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КТ — конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор(-ы) риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, HR — hazard ratio (отношение рисков), PSS-10 — Perceived Stress Scale-10 (шкала воспринимаемого стресса-10).

## Введение

Психоэмоциональный стресс (ПЭС) — важный медико-социальный фактор, влияющий на риск возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и ухудшающий качество жизни. Трудно переоценить воздействие стресс-факторов — экономические кризисы, социальные изменения, политические реформы наряду с индивидуально значимыми событиями (смерть супруга(-и), увольнение с работы, проигрыш и др.) оказывают мощное влияние на состояние психологического благополучия населения [1, 2]. Более того, наличие заболеваний, в особенности сердечно-сосудистых (ССЗ), значимо ухудшает психоэмоциональное состояние и повышает риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств в будущем [3]. Отдельную роль для общественного здравоохранения играет изучение вклада нарушений психоэмоционального спектра человека в риск смерти [4]. Показано, что хроническое воздействие стрессоров приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и воспалительных реакций, что повышает риск неблагоприятных исходов, в особенности, сердечно-сосудистых [5, 6]. Работы, посвященные изучению влияния ПЭС на популяционное здоровье населения разных стран, проводятся не одно десятилетие, однако отечественных работ, демонстрирующих ассоциации ПЭС и риска смерти в популяции, недостаточно.

Цель настоящего исследования — оценить вклад ПЭС в риск смерти в российской популяции 25-64 лет с учетом анамнестических особенностей.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Психоэмоциональный стресс (ПЭС) влияет на риск развития хронических неинфекционных заболеваний и в то же время повышает риск неблагоприятных исходов у лиц с имеющимися заболеваниями.
- Проблема влияния ПЭС на риск смерти, в особенности у лиц с заболеваниями, в масштабе России изучена недостаточно.

**Что добавляют результаты исследования?**

- В многофакторном анализе высокий уровень ПЭС в российской популяции ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин в 1,45 раза (p<0,001), риска наступления фатальных и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий — в 1,4 раза (p=0,001).
- Высокий уровень ПЭС сильнее ассоциирован с риском развития фатальных и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий для лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями в сравнении с лицами без заболеваний (p=0,023).
- Статус "мультиморбидность" не изменяет силу ассоциации высокого уровня ПЭС и каждой конечной точки.

**Key messages**

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

- Psychological stress (PS) affects the risk of non-communicable diseases and at the same time increases the risk of adverse outcomes in individuals with existing diseases.
- The problem of PS influence on the death risk, especially in individuals with diseases, has not been sufficiently studied on a Russian scale.

**What might this study add?**

- In a multivariate analysis, a high level of PS in the Russian population is associated with an increase in the all-cause death risk by 1,45 times (p<0,001), and the risk of fatal and/or non-fatal cardiovascular events by 1,4 times (p=0,001).
- A high level of PS is more strongly associated with the risk of fatal and/or non-fatal cardiovascular events for individuals with non-communicable diseases compared to individuals without diseases (p=0,023).
- The multimorbidity status does not change the strength of the association of a high level of PS and each endpoint.

## Материал и методы

Объектом для изучения стали представительные выборки мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет, обследованные в рамках исследований "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, 2012-2014гг и 2017г, соответственно) [7]. 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 был обеспечен идентичным набором инструментария, оборудования и расходных материалов. Методическое сопровождение выполнено сотрудниками ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Репрезентативная выборка была сформирована на базе лечебно-профилактических учреждений по территориальному принципу по методу Киша, особенности формирования выборки детально описаны ранее [7, 8].

Из 15 регионов ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 (Вологодская, Воронежская, Ивановская области, Карелия, Кемеровская область, Краснодарский край, Красноярский край, Омская, Оренбургская области, Приморский край, Рязанская, Самарская области, г. Санкт-Петербург, Томская, Тюменская области) сформировали когорту проспективного наблюдения. Всего в анализ включено 23815 человек, в т.ч. 9780 (41,1%) мужчин и 14035 (58,9%) женщин. Жизненный статус каждого обследованного 1 раз в 2 года уточнялся с занесением в специальную форму. Выделяли жесткую конечную точку (КТ) — смерть от всех причин и комбинированную КТ (ККТ) — сердечно-сосудистую смерть и/или нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС) (инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)). Дополнительно анализировали вклад ПЭС в риск смерти в зависимости от анамнестических характеристик участников, поделив выборку на лиц хотя бы с одним заболеванием и лиц без заболеваний. Индекс массы тела ⩾30,0 кг/м$^2$ соответствовал ожирению, а окружность талии у мужчин ⩾102 см, у женщин ⩾88 см — абдоминальному ожирению. Наличие заболеваний регистрировалось по положительному ответу на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?" Артериальная гипертония определялась при уровне систолического артериального давления ⩾140 мм рт.ст., и/или диастолического артериального давления ⩾90 мм рт.ст., и/или если участник исследования сообщал о приеме антигипертензивных препаратов. В категорию "наличие ХНИЗ" входили участники хотя бы с одним заболеванием — артериальная гипертония, ИМ, ОНМК, ишемическая болезнь сердца, аритмия, злокачественные новообразования, сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, хронический бронхит, бронхиальная астма, ожирение, абдоминальное ожирение. В категорию "отсутствие ХНИЗ" входили респонденты без вышеуказанных заболеваний в анамнезе.

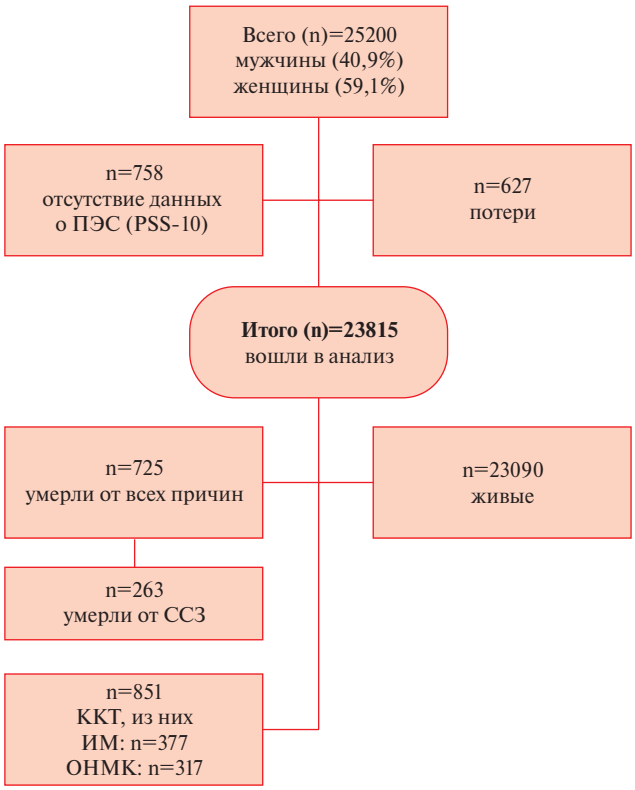



*Рис. 1* Схема формирования когорты проспективного наблюдения. Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, PSS-10 — Perceived Stress Scale-10 (шкала воспринимаемого стресса-10).

В результате проспективного наблюдения за когортой с 2012 по 2021гг (медиана наблюдения — 7,6 лет) смерть от всех причин наступила у 428 (4,4%) мужчин и у 297 (2,1%) женщин. ККТ наступила у 488 (5,0%) мужчин и 363 (2,6%) женщин. Смерть от ССЗ наступила у 162 (1,7%) мужчин и 101 (0,7%) женщины. Схема формирования когорты проспективного наблюдения представлена на рисунке 1.

Для оценки ПЭС применяли "Шкалу воспринимаемого стресса-10" (Perceived Stress Scale-10, PSS-10), валидированный метод, который широко используется в популяционных исследованиях для оценки психоэмоционального благополучия населения [9, 10]. Международные данные подчеркивают значение ПЭС, оцениваемого по шкале PSS, как важного прогностического фактора [11], что вызывает исследовательский интерес в проведении отечественных исследований с изучением психоэмоционального напряжения. Показано, что версия шкалы, состоящей из 10 вопросов (PSS-10), больше всего подходит для решения исследовательских задач (в сравнении с другими версиями данного вопросника, PSS-4, PSS-14) [12].

Уровни ПЭС были выделены следующим образом: низкий (0-11 баллов), средний (12-19 баллов), высокий (20-40 баллов). Отрезные значения "12" и "20" соответствовали 30 и 74 перцентилю в общей популяции.

**Статистический анализ** выполнен с помощью языка статистического программирования R (версия 4.2). Количественные переменные описаны медианой (Me) и интерквартильным размахом [Q25; Q75] или средним и стандартным отклонением (M±SD). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Различия между независимыми группами для непрерывных показателей оценивали при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Для оценки вероятности выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера, которые сравнивали с помощью лог-рангового теста. Ассоциации ПЭС и КТ анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Силу ассоциаций ПЭС и КТ между подгруппами сравнивали при помощи включения в модель взаимодействий ПЭС и индикатора подгруппы. В качестве ковариат в модель Кокса включались социально-демографические показатели (пол, возраст, семейное положение, уровень образования, наличие работы, уровень дохода, тип поселения, регион проживания), поведенческие факторы риска (ФР) (курение, чрезмерное потребление алкоголя, низкая физическая активность, сон ⩽6 ч, избыточное потребление соли, низкое потребление овощей и фруктов) и анамнестические данные (указаны выше). 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

Основные характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Следует отметить полученные статистически значимые гендерные различия между представленными переменными, вследствие чего дальнейший анализ выполнен отдельно для мужчин и женщин. В таблице 2 представлены ассоциации риска смерти от всех причин в зависимости от уровней ПЭС. В популяции выявлены значимые ассоциации высокого уровня ПЭС и риска смерти от всех причин как для мужчин, так и для женщин. Показаны статистически значимые ассоциации ПЭС и риска развития фатальных и нефатальных ССС у мужчин уже при среднем уровне ПЭС, у женщин — при высоком уровне ПЭС. Результаты многофакторного анализа Кокса для объединенной выборки представлены в таблице 3.

Результаты анализа выживаемости представлены на рисунке 2а и рисунке 2б (кривые Каплана-Мейера). Видно, что наличие высокого уровня ПЭС значимо ($p<0,001$) ухудшает выживаемость как мужчин, так и женщин, при этом для мужчин выживаемость в целом хуже. Аналогичная картина и в отношении развития фатальных и/или

**Таблица 1**

Характеристика участников исследования,
вошедших в когорту проспективного наблюдения (n=23815)

| Показатель, n (число), % | Мужчины | Женщины | p |
|---|---|---|---|
| Возраст средний, лет (M±SD) | 44,4±11,8 | 46,8±11,4 | <0,001 |
| Уровень образования ниже среднего | 432 (4,4) | 497 (3,5) | <0,001 |
| Среднее образование | 4946 (50,6) | 7272 (51,9) | 0,061 |
| Высшее образование | 4391 (44,9) | 6252 (44,6) | 0,587 |
| Низкий уровень дохода | 966 (10,0) | 2301 (16,5) | <0,001 |
| Средний уровень дохода | 6295 (65,2) | 9448 (67,8) | <0,001 |
| Высокий уровень дохода | 2396 (24,8) | 2188 (15,7) | <0,001 |
| Проживание в городе | 7923 (81,0) | 11480 (81,8) | 0,127 |
| Проживание в сельской местности | 1857 (19,0) | 2555 (18,2) | 0,127 |
| Наличие работы | 8156 (83,4) | 10143 (72,3) | <0,001 |
| Отсутствие работы | 1620 (16,6) | 3888 (27,7) | <0,001 |
| Никогда не был женат/замужем | 1429 (14,7) | 2332 (16,7) | <0,001 |
| Женат/замужем/гражданский брак | 7444 (76,5) | 8007 (57,4) | <0,001 |
| Разведен/разведена/живут раздельно | 754 (7,7) | 2252 (16,1) | <0,001 |
| Вдовец/вдова | 109 (1,1) | 1355 (9,7) | <0,001 |
| Курит | 3573 (36,6) | 1821 (13,0) | <0,001 |
| Злоупотребление алкоголем | 572 (5,9) | 281 (2,0) | <0,001 |
| Низкая физическая активность | 3165 (32,4) | 5063 (36,1) | <0,001 |
| Сон 5-6 ч | 2094 (21,8) | 3130 (22,8) | 0,079 |
| Избыточное потребление соли | 5256 (53,9) | 8454 (60,4) | <0,001 |
| Недостаточное потребление овощей и фруктов | 4747 (49,2) | 4748 (34,3) | <0,001 |
| Наличие ожирения | 2706 (27,9) | 4851 (34,8) | <0,001 |
| Наличие абдоминального ожирения | 2440 (25) | 6113 (43,7) | <0,001 |
| Артериальная гипертония в анамнезе | 4819 (49,5) | 6533 (46,8) | <0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца в анамнезе | 886 (9,1) | 1428 (10,2) | 0,005 |
| ИМ в анамнезе | 388 (4) | 163 (1,2) | <0,001 |
| ОНМК в анамнезе | 219 (2,2) | 278 (2,0) | 0,181 |
| Аритмия в анамнезе | 1426 (14,6) | 3108 (22,1) | <0,001 |
| Сахарный диабет 2 типа в анамнезе | 402 (4,1) | 771 (5,5) | <0,001 |
| Злокачественные новообразования в анамнезе | 170 (1,7) | 675 (4,8) | <0,001 |
| Хронический бронхит в анамнезе | 1302 (13,3) | 2113 (15,1) | <0,001 |
| Бронхиальная астма в анамнезе | 321 (3,3) | 567 (4,0) | 0,003 |
| Ревматоидный артрит в анамнезе | 343 (3,5) | 1064 (7,6) | <0,001 |

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

нефатальных ССС. Для мужчин, испытывающих высокий уровень ПЭС, риск наступления ККТ также выше в сравнении с женщинами (p<0,001).

Выявлено, что доля лиц с высоким уровнем ПЭС градиентно возрастает по мере увеличения количества ХНИЗ в анамнезе (рисунок 3).

Высокий уровень ПЭС значимо ассоциирован с риском смерти от всех причин для мужчин и женщин, имеющих в анамнезе ХНИЗ, включенных в анализ, в отличие от лиц без заболеваний (таблица 4). Однако статистически значимое взаимодействие между высоким уровнем ПЭС и наличием ХНИЗ обнаружено только в отношении ККТ (p=0,023); иными словами, высокий уровень ПЭС сильнее ассоциирован с риском развития фатальных и/или нефатальных ССС в группе больных (таблица 4). Вместе с тем, наличие мультиморбидности (⩾2 ХНИЗ из анализируемого перечня в анамнезе) у вошедших в когорту, не увеличивает ассоциацию ни с риском смерти от всех причин, ни с возникновением ККТ (таблица 5).

## Обсуждение

Наряду с традиционными ФР, вносящими серьезный вклад в прогрессирование ХНИЗ, отдельное внимание уделяется изучению психоэмоциональных ФР, не менее актуальных для общественного здравоохранения [13]. Например, депрессия, распространенность которой в РФ по данным исследования ЭССЕ-РФ составляет >25,6% [14], значимо снижает приверженность к терапии [3] и ухудшает прогноз [4]. Тревожные расстройства,

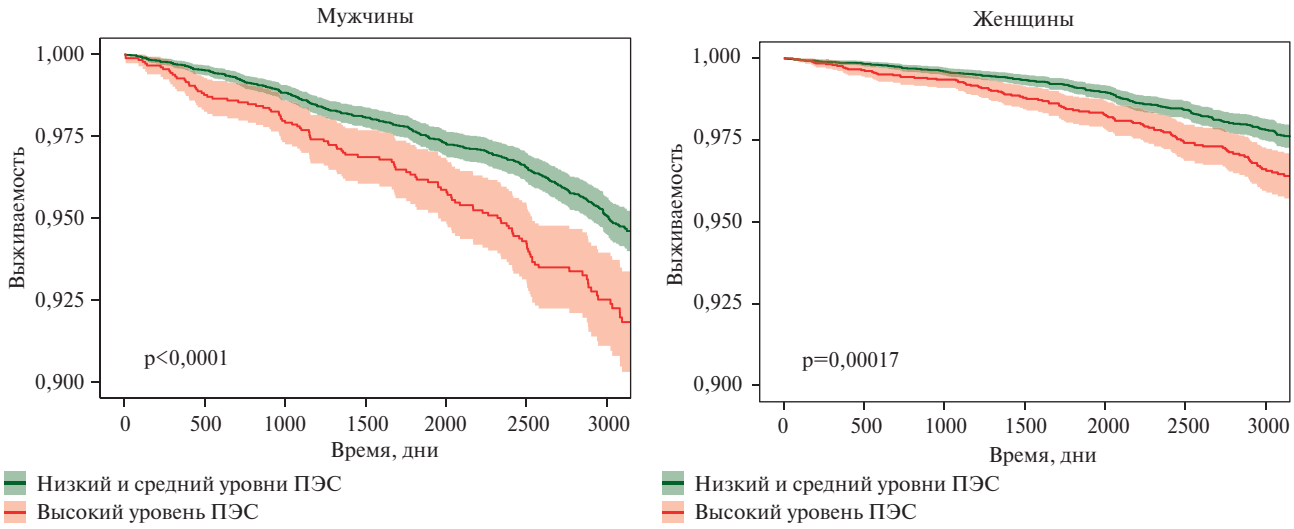



*Рис. 2а* Выживаемость (общая) мужчин и женщин в зависимости от уровня ПЭС.
Примечание: ПЭС — психоэмоциональный стресс.

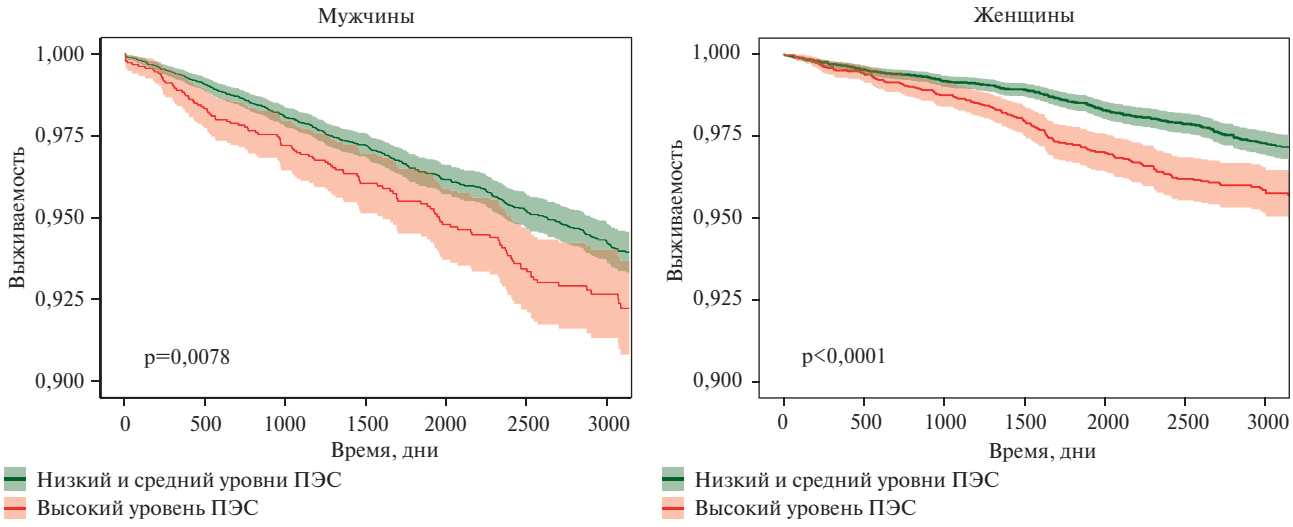



*Рис. 2б* Ненаступление фатального и/или нефатального ССС у мужчин и женщин в зависимости от уровня ПЭС.
Примечание: ПЭС — психоэмоциональный стресс, ССС — сердечно-сосудистое событие.

**Таблица 2**

Ассоциации уровня ПЭС с риском смерти от всех причин,
а также с риском наступления фатальных и/или нефатальных ССС (многофакторная модель)

| Уровни по PSS-10 | Вся выборка | | | Мужчины | | | Женщины | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95% ДИ | p | HR | 95% ДИ | p | HR | 95% ДИ | p |
| Риск смерти от всех причин | | | | | | | | | |
| 0-11 баллов "низкий" | 1,00 (референс) | | | | | | | | |
| 12-19 баллов "средний" | 1,19 | 0,98-1,44 | 0,083 | 1,12 | 0,88-1,43 | 0,341 | 1,35 | 0,97-1,88 | 0,073 |
| 20-40 баллов "высокий" | 1,45 | 1,16-1,80 | <0,001 | 1,49 | 1,12-1,99 | 0,006 | 1,47 | 1,04-2,08 | 0,031 |
| ККТ | | | | | | | | | |
| 0-11 баллов "низкий" | 1,00 (референс) | | | | | | | | |
| 12-19 баллов "средний" | 1,26 | 1,05-1,50 | 0,011 | 1,28 | 1,03-1,61 | 0,029 | 1,28 | 0,95-1,72 | 0,101 |
| 20-40 баллов "высокий" | 1,40 | 1,15-1,72 | 0,001 | 1,34 | 1,02-1,77 | 0,037 | 1,51 | 1,11-2,07 | 0,009 |

Примечание: HR рассчитаны в модели с учетом следующих показателей в качестве ковариат: пол, возраст, регион, тип поселения, уровень образования, уровень доходов, работа, семейное положение, курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление соли, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамия, сон 5-6 ч, артериальная гипертония, ИМ, ОНМК, ишемическая болезнь сердца, аритмия, злокачественные новообразования, сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, хронический бронхит, бронхиальная астма, ожирение, абдоминальное ожирение; ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ССС — сердечно-сосудистые события, HR — hazard ratio (отношение рисков), PSS-10 — Perceived Stress Scale-10 (шкала воспринимаемого стресса-10).

**Таблица 3**

Многофакторная модель Кокса для ФР у всей выборки

| ФР | Риск смерти от всех причин | | Риск наступления ККТ | |
|---|---|---|---|---|
| | HR | p | HR | p |
| Высокий уровень ПЭС (низкий уровень — референс) | 1,45 | <0,001 | 1,40 | 0,001 |
| Средний уровень ПЭС (низкий уровень — референс) | 1,19 | 0,083 | 1,26 | 0,011 |
| Пол (женский пол — референс) | 2,78 | <0,001 | 2,27 | <0,001 |
| Возраст | 1,07 | <0,001 | 1,07 | <0,001 |
| Проживание в сельской местности (город — референс) | 0,96 | 0,690 | 0,87 | 0,167 |
| Высшее образование (среднее образование — референс) | 0,82 | 0,026 | 0,72 | <0,001 |
| Ниже среднего образования (среднее образование — референс) | 0,91 | 0,554 | 1,03 | 0,852 |
| Низкий доход (высокий доход — референс) | 1,42 | 0,019 | 1,05 | 0,742 |
| Средний доход (высокий доход — референс) | 1,20 | 0,162 | 1,07 | 0,569 |
| Работа есть | 0,63 | <0,001 | 0,83 | 0,032 |
| Женат/замужем (не был(-а) женат/замужем — референс) | 0,88 | 0,371 | 1,05 | 0,726 |
| Разведен/разведена (не был(-а) женат/замужем — референс) | 1,35 | 0,071 | 1,25 | 0,174 |
| Вдовец/вдова (не был(-а) женат/замужем — референс) | 1,15 | 0,459 | 1,03 | 0,853 |
| Курение | 1,91 | <0,001 | 1,64 | <0,001 |
| Злоупотребление алкоголем | 1,07 | 0,728 | 1,29 | 0,148 |
| Избыточное потребление соли | 1,13 | 0,125 | 1,23 | 0,004 |
| Низкое потребление овощи/фруктов | 0,98 | 0,805 | 0,92 | 0,277 |
| Низкая физическая активность | 1,03 | 0,704 | 1,00 | 0,965 |
| Сон 5-6 ч | 0,96 | 0,631 | 1,00 | 0,957 |
| Артериальная гипертония | 1,18 | 0,084 | 1,31 | 0,004 |
| ИМ | 1,98 | <0,001 | 2,08 | <0,001 |
| ОНМК | 1,38 | 0,047 | 2,07 | <0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца | 0,99 | 0,898 | 1,37 | 0,001 |
| Нарушение сердечного ритма | 1,05 | 0,583 | 1,14 | 0,136 |
| Злокачественные новообразования | 2,01 | <0,001 | 1,18 | 0,301 |
| Сахарный диабет 2 типа | 1,47 | 0,001 | 1,60 | <0,001 |
| Ревматоидный артрит | 0,79 | 0,110 | 0,90 | 0,429 |
| Хронический бронхит | 0,98 | 0,820 | 1,07 | 0,486 |
| Бронхиальная астма | 1,13 | 0,508 | 0,80 | 0,217 |
| Ожирение | 1,16 | 0,152 | 1,23 | 0,036 |
| Абдоминальное ожирение | 1,15 | 0,195 | 1,19 | 0,092 |

Примечание: отношения рисков для регионов проживания не приведены, т.к. поправка на регионы проведена с помощью фиктивных переменных и считалась технической; ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФР — факторы риска, HR — hazard ratio (отношение рисков).

распространенность которых выше депрессивных (46,3%) [14], также снижают качество жизни, в особенности, среди стационарных пациентов [15]. Нельзя забывать о влиянии психоэмоциональных ФР в отношении риска развития ССЗ и их осложнений, в т.ч. фатальных. Так, в крупном английском исследовании, охватившем >60 тыс. участников из 10 проспективных исследований, был выявлен "дозозависимый эффект" психологического дистресса (опросник общего состояния здоровья-GHQ-12) — по мере повышения психоэмоционального напряжения повышался и риск смерти, как от всех причин, так и от ССЗ [16]. В отношении вклада тревоги и депрессии в риск наступления неблагоприятных исходов были получены аналогичные результаты. Ранее Евстифеева С. Е. и др. продемонстрировали значимую ассоциацию с риском смерти как тревоги, так и депрессии среди россиян, при этом в многофакторных моделях для депрессии связь оставалась значимой [4].

Настоящий анализ, включивший российскую когорту из 15 регионов страны, продемонстрировал статистически значимую ассоциацию ПЭС с риском смерти от всех причин как среди мужчин, так и среди женщин. Кроме того, обнаружена ассоциация ПЭС и риска развития фатальных и нефатальных ССС (ККТ). При этом было отмечено значимое ухудшение выживаемости в зависимости от увеличения уровня ПЭС. Полученные результаты хорошо согласуются с данными крупных международных исследований. Так, в эпидемиологическом исследовании PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology study), охватившем участников из 21 страны, продемонстрировано, что по мере

**Таблица 4**

Взаимодействие высокого уровня ПЭС с риском смерти в зависимости от наличия ХНИЗ

| | | Общая выборка | | Мужчины | | Женщины | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p |
| Риск смерти от всех причин | | | | | | | |
| Выборка без ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 0,97 (0,52-1,80) | 0,915 | 1,26 (0,59-2,72) | 0,552 | 0,56 (0,18-1,74) | 0,318 |
| Выборка с ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,34 (1,12-1,60) | 0,001 | 1,37 (1,07-1,76) | 0,014 | 1,31 (1,01-1,70) | 0,039 |
| Значимость различий в HR между группами с ХНИЗ и без ХНИЗ | | | | | | | |
| Высокий уровень ПЭС и ХНИЗ | | p=0,270 | | p=0,687 | | p=0,137 | |
| ККТ | | | | | | | |
| Выборка без ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 0,61 (0,29-1,27) | 0,185 | 0,58 (0,24-1,41) | 0,226 | 0,71 (0,19-2,66) | 0,608 |
| Выборка с ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,33* (1,13-1,57) | <0,001 | 1,28 (1,00-1,62) | 0,047 | 1,40 (1,11-1,77) | 0,005 |
| Значимость различий в HR между группами с ХНИЗ и без ХНИЗ | | | | | | | |
| Высокий уровень ПЭС и ХНИЗ | | p=0,023 | | p=0,064 | | p=0,314 | |

Примечание: * — есть значимое различие между HR у участников без ХНИЗ и HR у участников с ХНИЗ (оценивается при помощи взаимодействия); наличие ХНИЗ — наличие хотя бы одного заболевания из используемых в анализе, отсутствие ХНИЗ — отсутствие одновременно всех заболеваний из используемых в анализе; HR рассчитаны в модели с учетом следующих показателей в качестве ковариат: пол, возраст, регион, тип поселения, уровень образования, уровень доходов, работа, семейное положение, курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление соли, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамия, сон 5-6 ч; ДИ — доверительный интервал, ККТ — комбинированная конечная точка, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 5**

Взаимодействие высокого уровня ПЭС с риском смерти в зависимости от мультиморбидности

| | | Общая выборка | | Мужчины | | Женщины | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p |
| Риск смерти от всех причин | | | | | | | |
| Выборка с 1 ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,60 (1,05-2,43) | 0,028 | 1,40 (0,81-2,42) | 0,222 | 2,06 (1,02-4,15) | 0,044 |
| Выборка с ⩾2 ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,28 (1,05-1,56) | 0,015 | 1,36 (1,03-1,82) | 0,033 | 1,23 (0,93-1,62) | 0,148 |
| Значимость различий в HR между группами с 1 ХНИЗ и ⩾2 ХНИЗ | | | | | | | |
| Высокий уровень ПЭС и ⩾2 ХНИЗ | | p=0,342 | | p=0,980 | | p=0,154 | |
| ККТ | | | | | | | |
| Выборка с 1 ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,22 (0,79-1,89) | 0,364 | 1,14 (0,64-2,05) | 0,650 | 1,52 (0,76-3,03) | 0,232 |
| Выборка с ⩾2 ХНИЗ | низкий и средний уровень ПЭС | 1,00 (референс) | | | | | |
| | высокий уровень ПЭС | 1,34 (1,12-1,60) | 0,001 | 1,32 (1,01-1,72) | 0,039 | 1,37 (1,07-1,76) | 0,013 |
| Значимость различий в HR между группами с 1 ХНИЗ и ⩾2 ХНИЗ | | | | | | | |
| Высокий уровень ПЭС и ⩾2 ХНИЗ | | p=0,519 | | p=0,230 | | p=0,638 | |

Примечание: HR рассчитаны в модели с учетом следующих показателей в качестве ковариат: пол, возраст, регион, тип поселения, уровень образования, уровень доходов, работа, семейное положение, курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление соли, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамия, сон 5-6 ч; ДИ — доверительный интервал, ККТ — комбинированная конечная точка, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, HR — hazard ratio (отношение рисков).

нарастания психоэмоционального напряжения растет и риск фатальных исходов [17]. Хотелось бы обратить внимание на значимое влияние в нашем исследовании уже среднего уровня ПЭС у мужчин в отношении риска наступления ККТ, что подчеркивает вклад психоэмоционального напряжения в прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений.

В отношении половых различий в реакциях на стрессоры дискуссии в научном мире продолжаются до сих пор [18]. Несмотря на то, что для женщин характерны более высокие показатели ПЭС [10, 19], исследователи подчеркивают, что больший эффект в отношении неблагоприятных исходов ПЭС проявляется среди мужчин. Так, в датском исследовании Copenhagen City Heart Study негативное влияние

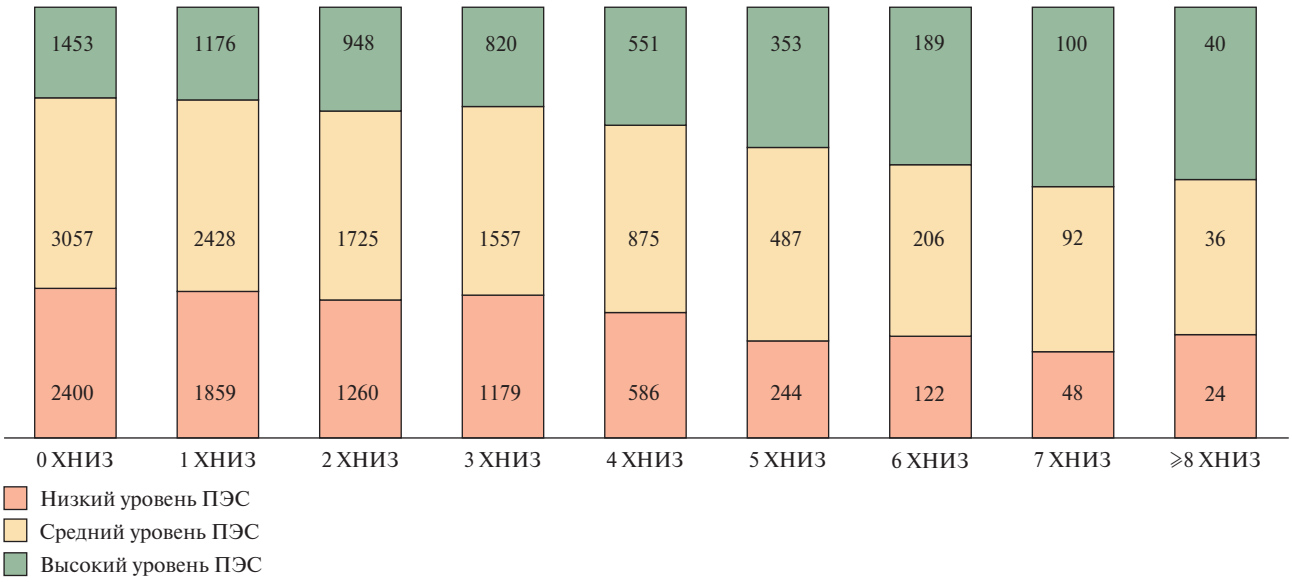



*Рис. 3* Распределение лиц (в абсолютном значении) с низким, средним и высоким уровнем ПЭС в зависимости от количества ХНИЗ в анамнезе среди всей выборки (n=23815).

Примечание: ПЭС — психоэмоциональный стресс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

ПЭС на прогноз было обнаружено только у мужской части выборки, и авторы выделили их как группу риска для проведения профилактических мероприятий по управлению ПЭС [20]. С одной стороны, нельзя забывать о существовании "гендерного парадокса", объяснение которому кроется в профиле гендерно-специфических ФР [21]. С другой стороны, ряд авторов обращает внимание на половые различия в значимости стрессоров (профессиональная, финансовая, хозяйственно-бытовая, эмоционально-личностная сферы и т.д.) [22], что, возможно, по-разному влияет на прогноз. В крупном японском когортном исследовании JACC Study (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho) авторы отмечают более выраженное влияние ПЭС на риск смерти от ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами [23]. В настоящем исследовании, несмотря на худшую выживаемость у мужчин, ПЭС значимо ассоциировался с риском смерти у лиц обоего пола.

Известно, что лица, страдающие ХНИЗ, испытывают значительные трудности, которые негативно влияют на физическое и эмоциональное здоровье. Осознавая бремя ХНИЗ для общественного здоровья[1,2], мы проанализировали влияние ПЭС на риск смерти с учетом анамнеза. Было обнаружено, что у лиц с ХНИЗ и высоким уровнем ПЭС прогноз в отношении ККТ значимо хуже, чем у участников без этих заболеваний. Для лиц с ХНИЗ ПЭС ассоциировался с риском наступления фатальных и/или нефатальных ССС сильнее в сравнении с группой здоровых лиц (отношение рисков — hazard ratio (HR)=1,33, p<0,001 vs HR=0,61, p=0,185 соответственно, различие в HR значимо — p=0,023). К схожим результатам пришли датские авторы в исследовании Hoorn Study. В проспективной выборке лиц 50-75 лет они определили опосредующую роль сахарного диабета 2 типа и ССЗ для связи ПЭС (число стрессовых событий) и риска смерти [24].

Следует отметить, что не только сам факт наличия заболевания влияет на вклад ПЭС в риск наступления неблагоприятных исходов. Не менее важной характеристикой является количество ХНИЗ в анамнезе. Коморбидность и мультиморбидность — значимые показатели, играющие важную роль в прогнозе состояния здоровья и приверженности терапии [25]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, а также результатами отечественных и зарубежных исследований, "мультиморбидность" — это сочетание ⩾2 ХНИЗ в анамнезе, отягощающих состояние пациента[3]. Поскольку в задачи настоящей работы не входило определение патогенетической взаимосвязи ХНИЗ у участников исследования [26], нельзя с уверенностью заявить, какое состояние у них наблюдалось — коморбидное или мультиморбидное, поэтому в настоящей работе использован термин "мультиморбидность". Примечательно, что в нашем исследовании выживаемость лиц с 1 заболеванием или ⩾2 заболеваниями при условии высокого уровня ПЭС статистически не различалась. Не было выявлено, что изменение

[1] Noncommunicable diseases progress monitor 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[2] Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 256 с.

[3] Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

числа ХНИЗ значимо меняет ассоциацию высокого уровня ПЭС и риска общей смерти или ККТ для изучаемой выборки. Скорее всего, это изменение слишком мало, чтобы оценить его на выборке такого размера, как рассматриваемая в настоящем исследовании. Тем не менее, в более крупном когортном исследовании Danish National Health Survey (n=118410) авторы продемонстрировали аналогичный результат — повышение риска смерти при увеличении уровня ПЭС (p-значение для тренда <0,0001) независимо от статуса мультиморбидности [27].

**Ограничение исследования.** Ограничением исследования является включение в анализ лиц из 15 субъектов РФ, вошедших в проспективное наблюдение, с исключением лиц, ведущих асоциальный образ жизни, а также тяжелых больных/нетранспортабельных, т.к. сбор данных на дому не был предусмотрен. В перечне ХНИЗ не учитывались дислипидемии из-за их высокой распространенности у участников исследования. Для настоящей работы использовались данные о КТ до 2021г для предотвращения влияния смертей из-за COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Внешняя валидация значений шкалы PSS-10 для распределения на уровни ПЭС (низкий, средний и высокий) в настоящем исследовании не выполнялась. Разбиение шкалы PSS-10 на категории при помощи отрезных значений может понизить мощность анализа ассоциаций.

## Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют негативное влияние ПЭС на прогноз выживаемости в российской когорте, что подтверждает значимость психоэмоциональных ФР, требующих комплексного и всестороннего подхода, в особенности, для больных ХНИЗ. Скрининг и коррекция ПЭС в рамках профилактических программ и на этапе терапии лиц с ХНИЗ, а также включение этих позиций в нормативные документы позволят оптимизировать маршрутизацию пациентов и снизить риск развития неблагоприятных исходов в популяции.

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

**Отношения и деятельность.** 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".

## Литература/References

1. Oganov RG, Pogosova GV. Stress: what we actually know about this risk factor? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2007;3:60-7. (In Russ.) Оганов Р. Г., Погосова Г. В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007;3:60-7.
2. Belialov FI. Depression, anxiety, stress, and mortality. Therapeutic Archive. 2016;88(12):116-9. (In Russ.) Белялов Ф. И. Депрессия, тревога, стресс и смертность. Терапевтический архив. 2016; 88(12):116-9. doi:10.17116/terarkh20168812116-119.
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. Kardiologiia. 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 гипертонией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология. 2018;58(9):47-58. doi:10.18087/cardio.2018.9.10171.
4. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Makarova YuK, et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3009. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Макарова Ю. К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3009. doi:10.15829/1728-8800-2021-3009.
5. Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. Workplace stress and its impact on the 16-year risk of myocardial infarction and stroke in an open female population aged 25-64 years in Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program). Therapeutic Archive. 2015;87(3):71-6. (In Russ.) Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А. и др. Стресс на работе и его влияние на 16-летний риск развития инфаркта миокарда, инсульта в открытой популяции женщин 25-64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-"психосоциальная"). Терапевтический архив. 2015; 87(3):71-6. doi:10.17116/terarkh201587371-76.
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. 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.
8. 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.

9. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983;24(4):385-96.
10. Drapkina OM, Gomanova LI, Balanova YuA, et al. Prevalence of psychological stress among the Russian population and its association with socio-demographic characteristics. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3795. (In Russ.) Драпкина О. М., Гоманова Л. И., Баланова Ю. А. и др. Распространенность психоэмоционального стресса среди российской популяции и его ассоциации с социально-демографическими показателями. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3795. doi:10.15829/1728-8800-2023-3795.
11. 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.
12. Zolotareva AA. Psychometric properties of the Russian version of the Perceived stress scale (PSS-4, 10, 14) [Elektronnyi resurs]. Clinical Psychology and Special Education. 2023;12(1):18-42. (In Russ.) Золотарева А. А. Психометрические свойства русскоязычной версии Шкалы воспринимаемого стресса (версии PSS-4, 10, 14) [Электронный ресурс]. Клиническая и специальная психология. 2023;12(1):18-42. doi:10.17759/cpse.2023120102.
13. Drapkina OM, Shishkova VN, 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.
14. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Therapeutic Archive. 2014;86(12):53-60. (In Russ.) Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;86(12):53-60. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
15. Bockeria OL, Shvartz VA, Sokolskaya MA. Evaluation of psychosomatic status of patients in cardiac surgery hospital. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2020;16(1):24-30. (In Russ.) Бокерия О. Л. Шварц В. А., Сокольская М. А. Оценка психосоматического статуса пациентов кардиохирургического стационара. Саратовский научно-медицинский журнал. 2020;16(1):24-30.
16. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, et al. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. BMJ. 2012;345:e4933. doi:10.1136/bmj.e4933.
17. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries [published correction appears in JAMA Netw Open. 2022;5(4):e2210663]. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2138920. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.38920.
18. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. Biol Psychol. 2005;69(1):113-32. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.11.009.
19. 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.
20. Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P, et al. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2008;168(5):481-96. doi:10.1093/aje/kwn157.
21. Imaeva AE, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Gender differences in risk factor profile among elderly and its impact on total and cardiovascular mortality. Arterial Hypertension. 2024;30(1):32-45. (In Russ.) Имаева А. Э., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Гендерные различия в профиле факторов риска у пожилого населения и их вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):32-45. doi:10.18705/1607-419X-2024-2402.
22. Golovey LA, Murtazina IR, Strizhitskaya OYu, et al. Differences in perception of daily stressors among residents of Arkhangelsk and Saint-Petersburg. Human Ecology. 2018;25(12):32-8. (In Russ.) Головей Л. А., Муртазина И. Р., Стрижицкая О. Ю. и др. Различия в восприятии повседневных стрессоров у жителей Архангельска и Санкт-Петербурга. Экология человека. 2018;25(12):32-8. doi:10.33396/1728-0869-2018-12-32-38.
23. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). Circulation. 2002;106(10):1229-36. doi:10.1161/01.cir.0000028145.58654.41.
24. Rutters F, Pilz S, Koopman AD, et al. The association between psychosocial stress and mortality is mediated by lifestyle and chronic diseases: the Hoorn Study. Soc Sci Med. 2014;118:166-72. doi:10.1016/j.socscimed.2014.08.009.
25. 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:10.15829/1728-8800-2024-3996.
26. Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):65-9. (In Russ.) Драпкина О. М., Шутов А. М., Ефремова Е. В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):65-9. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.
27. 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.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4246.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4246
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период

Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучить динамику параметров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза, минеральной плотности кости (МПК) и выявить случаи манифестации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за 10-летний период.

**Материал и методы.** Проанализированы данные 93 женщин в менопаузе без клинических проявлений атеросклероза в начале исследования, дважды прошедших амбулаторное обследование на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с интервалом в 10 лет. Был проведен опрос всех женщин на наличие факторов риска, переломов и факта развития ССЗ, а также измеряли скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации с помощью аппланационной тонометрии, ультразвуковое исследование сонных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа и регистрации атеросклеротических бляшек, измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Результаты.** За период наблюдения среди факторов риска ССЗ увеличилась частота только артериальной гипертонии на 32,2% (p<0,001). Ко 2 визиту отмечено увеличение показателей индекса аугментации и толщины комплекса интима-медиа, количества атеросклеротических бляшек (p<0,001), снижение МПК в шейке на 5,3% и в проксимальном отделе бедра на 3,2% (p<0,001), но не в позвоночнике. ССЗ были выявлены у 8 (9%) женщин.

**Заключение.** В ходе ретроспективно-проспективного исследования продемонстрировано значимое увеличение показателей субклинического атеросклероза, сосудистой жесткости, за исключением скорости распространения пульсовой волны, и снижение костной массы у женщин в постменопаузе за 10-летний период наблюдения.

**Ключевые слова:** субклинический атеросклероз, остеопороз, минеральная плотность кости, сосудистая жесткость, постменопауза.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 25/10-2024
**Рецензия получена** 10/11-2024
**Принята к публикации** 08/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4246. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4246. EDN SOYTUX

## Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period

Skripnikova I. A., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** To study the changes of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, bone mineral density (BMD) and to identify cases of cardiovascular disease (CVD) manifestation over a 10-year period.

**Material and methods.** We analyzed 93 menopausal women without clinical manifestations of atherosclerosis at the study start, who underwent outpatient examination twice at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with an interval of 10 years. All women were surveyed for risk factors, fractures, and CVDs. In addition, pulse wave velocity and augmentation index were measured using applanation tonometry, carotid artery ultrasound to determine the intima-media thickness and register plaques, and BMD was measured using dual-energy X-ray absorptiometry.

**Results.** During the follow-up period, among the CVD risk factors, only the prevalence of hypertension increased by 32,2% (p<0,001). By visit 2, an increase in the augmentation index and intima-media thickness, the number of plaques (p<0,001), as well as a decrease in BMD in the femoral neck by 5,3% and in the proximal femur by 3,2% (p<0,001), but not in the spine, were noted. CVD were detected in 8 (9%) women.

**Conclusion.** This retrospective and prospective study demonstrated a significant increase in subclinical atherosclerosis, vascular stiffness,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ovkosm@mail.ru

[Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Косматова О. В.* — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0001-7036-4756, Колчина М. А — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Выгодин В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

with the exception of pulse wave velocity, and a decrease in bone mass in postmenopausal women over a 10-year follow-up period.
**Keywords:** subclinical atherosclerosis, osteoporosis, bone mineral density, vascular stiffness, postmenopause.

**Relationships and Activities:** none.

Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kosmatova O. V.* ORCID: 0000-0001-7036-4756, Kolchina M. A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ovkosm@mail.ru

**Received:** 25/10-2024
**Revision Received:** 10/11-2024
**Accepted:** 08/12-2024

**For citation:** Skripnikova I. A., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Drapkina O. M. Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4246. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4246. EDN SOYTUX

АГ — артериальная гипертония, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ-АС — ССЗ, связанные с атеросклерозом, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, SD — standard deviation (стандартное отклонение).

### Ключевые моменты

**Что известно о предмете исследования?**

- Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки и потеря костной массы связаны общими патогенетическими механизмами независимо от возраста.
- В одномоментных отечественных и зарубежных исследованиях продемонстрированы ассоциации между показателями состояния сосудистой стенки и костной массой.
- Устойчивость связи между доклиническими показателями атеросклероза и остеопороза может быть показана только в проспективном исследовании.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Представленный фрагмент проспективного исследования добавляет динамический компонент и отражает изменение показателей сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза, минеральной плотности кости и случаи манифестации сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе за 10-летний период.

### Key messages

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

- Atherosclerotic vascular lesions and bone loss are associated with common pathogenetic mechanisms regardless of age.
- Cross-sectional Russian and foreign studies have demonstrated associations between vascular status and bone mass parameters.
- The stability of the relationship between preclinical parameters of atherosclerosis and osteoporosis can only be shown in a prospective study.

**What might this study add?**

- The presented fragment of the prospective study adds a time component and reflects changes in vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, bone mineral density and cases of cardiovascular disease manifestation in postmenopausal women over a 10-year period.

## Введение

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом (АС) и остеопороз (ОП) характеризуются высокой распространенностью и продолжают занимать лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения [1, 2]. Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки и потерю костной массы ранее расценивали как два самостоятельных патологических процесса, частота которых нарастала с возрастом, однако в последнее время широко обсуждается проблема их коморбидности. В исследованиях различного дизайна были выявлены общие механизмы формирования и прогрессирования этих заболеваний независимо от возраста [3-6]. Более того, отмечена связь низкой костной массы с увеличением сердечно-сосудистой смертности [7]. Приведенные данные позволяют обсуждать не только общие механизмы развития АС и ОП, но и предполагать общую генетическую основу этих заболеваний.

На начальном этапе как ОП, так и атеросклеротические ССЗ не имеют специфической клинической симптоматики, что затрудняет их своевременную диагностику, поэтому изучение доклинических проявлений этих заболеваний, а также их взаимосвязей приобретает особую актуальность. В большинстве исследований для оценки ассоциации между АС и ОП принято использовать показатели сосудистой жесткости и субклинического АС с одной стороны и минеральную плотность кости (МПК) — с другой [8, 9].

Несмотря на то, что в большинстве исследований были выявлены ассоциации между этими показателями [3, 4, 10, 11], есть работы, не подтвердившие существование связи между субклиническим, АС и низкой костной массой [12].

Стоить отметить, что бóльшая часть наблюдательных исследований носила одномоментный характер, однако в литературе имеются данные и о единичных проспективных исследованиях, показавших связь низкой МПК с доклиническими проявлениями АС, такими как повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и [13] увеличение параметров сосудистой жесткости [14]. В 5-летнем исследовании было продемонстрировано, что более низкая МПК и высокая скорость ее потери у женщин в постменопаузе связана с более высоким риском именно кальцифицированных атеросклеротических бляшек (АСБ) сонной артерии, в отличие от бляшек, не содержащих депозиты кальция [15]. В Роттердамском проспективном исследовании в среднем через 6,5 лет сохранялась связь между потерей МПК и нарастанием кальцификации в коронарных артериях у женщин, но не у мужчин. Ежегодное снижение МПК на 1% ассоциировалось с развитием выраженной кальцификации сонных артерий (β=0,22 (0,06-0,38), p=0,006; prevalence ratio: 4%), однако связи между кальцификацией и риском переломов найдено не было [16].

В нашем одномоментном исследовании, проведенном в 2012-2014гг, которое принято за базовое, у женщин без клинических проявлений АС была выявлена значимая негативная ассоциация индекса аугментации (ИА) и ТКИМ с МПК, и эти показатели рассматривались как независимые факторы ОП, в то время вклад скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и наличия АСБ в снижение МПК зависел от других факторов [17].

Однако дизайн одномоментного исследования не позволил с полной уверенностью утверждать о существовании стойкой связи между исследуемыми параметрами, поэтому представляется интересным проследить изменения этих показателей и устойчивость связи между ними, за длительный период времени.

Цель первого фрагмента настоящей работы — проследить динамику параметров сосудистой жесткости, субклинического АС, МПК, а также случаи манифестации ССЗ за 10-летний период у асимптомных женщин на начало исследования.

## Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, протокол № 03/22 от 26.04.2022.

Ретроспективно-проспективное исследование проводилось на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и состояло из 2 визитов с интервалом 9,4±0,9 лет. На 1 (базовом) визите в 2012-2014гг обследовано 107 женщин в возрасте 45-82 лет, подписавших информированное согласие.

Критерием включения являлось наличие менопаузы ⩾1 года. Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, а также — амбулаторные карты.

Критерии невключения. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями АС: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий; гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца; установленный диагноз артериальной гипертонии (АГ) 2-3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии); заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка); заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов; пациентки, получающие терапию, влияющую на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: менопаузальная гормональная терапия, препараты для лечения ОП, глюкокортикостероиды, гиполипидемические средства, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), тиазидные диуретики; перенесшие оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Из исходной когорты женщин на 2 (повторном) визите было обследовано 93 человека (отклик составил 87%), а для статистического анализа были использованы данные пациенток, пришедших на оба визита и дважды подписавших информированное согласие. Не прошли повторный визит 14 пациенток по различным причинам: умерли 4 пациентки, из них 3 от последствий острого нарушения мозгового кровообращения, 1 от онкологического заболевания, не удалось установить контакт с 4 женщинами. У остальных 6 пациенток, отказавшихся от визита по различным причинам (переезд в другой город, семейные обстоятельства), во время телефонного контакта собран анамнез заболеваний: у 4 человек выявлена АГ, 2 женщины считали себя практически здоровыми, случаев низкоэнергетических переломов не зарегистрировано.

На каждом визите проводилось анкетирование по одной и той же анкете, включающей факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) и ОП, анамнез хронических заболеваний и использование лекарственных препаратов.

Измерялись антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии и бедер), индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение массы тела(кг)/рост($м^2$). За нормальную массу тела принимали ИМТ =18,5-24,9, за избыточную массу тела — 25-29,9, за ожи-

рение ⩾30 кг/м$^2$. Артериальное давление измеряли в стандартном режиме двукратно на правой руке в положении сидя после 15-мин отдыха, с интервалом измерений не <2 мин. Регистрировалось среднее значение из 2-х измерений.

**Инструментальные исследования**

• минеральная плотность кости (МПК) измерялась методом DXA на аппарате Hologic (Delphi W) (США) в поясничных позвонках (L1-L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см$^2$), так и в величинах стандартного отклонения (standart deviation — SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, остеопенией считался уровень Т-критерия <-1 до -2,4 SD, ОП ⩽-2,5 SD;

• параметры сосудистой жесткости — СРПВ и ИА определялись с помощью аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor (Австралия). Для анализа использовался средний уровень СРПВ, рассчитанный из 2-х последовательно зарегистрированных значений с максимальной разностью между ними не >0,4 м/с. ИА рассчитывался автоматически. Критерии сосудистой жесткости: СРПВ ⩾10 м/с считалась патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении; положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Медианный порог ИА составил 20%;

• ультразвуковое исследование сонных артерий — с целью определения ТКИМ, на аппарате Philips с использованием датчика высокого разрешения. Измерения выполнялись на 3-х уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии. Расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда определяло ТКИМ. Первая линия — граница между стенкой сосуда и его просветом, а вторая линия представляет собой прослойку коллагена по краю адвентиции. Средняя ТКИМ рассчитывалась как среднее из всех 12 измерений.

**Критерии субклинического АС:** значения ТКИМ >0,9 мм принимались за ее повышение, а величина этого показателя >1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм по сравнению со значениями ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АСБ.

Всем пациенткам были проведены лабораторные исследования; определение уровня общего кальция, общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), общего холестерина (ХС), а также маркера костной резорбции — С-терминального телопептида проколлагена I типа методом β-crosslaps (метод определения маркера).

**Статистический анализ** данных проводился с помощью системы статистического анализа информации — SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Динамика изучаемых показателей была представлена как в абсолютных измеряемых единицах ("дельты"), так и в относительных единицах ("дельта-проценты"). Описательные статистические параметры для непрерывных количественных данных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Дополнительно были проведены расчёты с помощью 3-х непараметрических тестов — Вилкоксона/Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), Ван-дер-Вардена (Van der Waerden) и Сэвиджа (Savage).

## Результаты

В начале исследования средний возраст пациенток составил 54 [51; 60], на 2 визите — 64 [60; 69] года. Средний интервал между визитами составил 9,4±0,9 лет.

Частота факторов риска АС, ОП и их динамика представлены в таблице 1.

За прошедший период времени от 1 ко 2 визиту среди традиционных факторов риска только частота АГ увеличилась на 32,2%, при этом все эти пациентки начали принимать антигипертензивную терапию: ингибиторы АПФ (n=48), β-адреноблокаторы (n=21), антагонисты кальция (n=18), диуретики (n=16). Необходимо отметить, что на 1 визите ни одна из пациенток не принимала антигипертензивные препараты на постоянной основе. На 2 визите отмечалась тенденция увеличения частоты избыточной массы тела, не достигшая, однако, статистической значимости. Остальные факторы оставались на прежнем уровне, однако по поводу гиперхолестеринемии 24 (26%) женщины >1 года находились на гиполипидемической терапии статинами. Менопаузальную гормональную терапию ни одна из пациенток не получала. В результате анамнестического опроса на 2 визите были выявлены и документально подтверждены следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца у 8 (9%) женщин со следующими осложнениями: острый инфаркт миокарда — 1, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) — 1; острое нарушение мозгового кровообращения — 1. У 3 женщин за период наблюдения был выявлен сахарный диабет 2 типа.

Клинико-инструментальная характеристика пациенток представлена в таблице 2.

В исследуемой когорте женщин за период наблюдения с увеличением возраста и длительности менопаузы отмечалось увеличение всех изучаемых показателей состояния сосудистой стенки, за исключением СРПВ, и значимое снижение МПК в шейке бедра на 5,3%, во всем проксимальном отделе бедра (ПОБ) на 3,2% (p<0,001), а в позвоночнике — на 0,8%, не достигшее статистической значимости.

Среди лабораторных показателей отмечалось достоверное увеличение уровня С-терминального телопептида проколлагена I типа — на 45% и снижение ОЩФ на 42%. Концентрации общего кальция и общего ХС за период наблюдения не изменились (таблица 3). Частота остеопении и ОП на базовом визите составляла 41,9 и 20%, соответственно. На 2 визите было отмечено увеличение доли женщин с низкой МПК (остеопенией и ОП) хотя бы

**Таблица 1**

Динамика факторов риска ОП и АС

| Показатель (n=93) | Визит 1 | Визит 2 | Δ% | p |
|---|---|---|---|---|
| Возраст (лет), Me [Q25; Q75] | 54 [51; 60] | 64 [60; 69] | 16 | 0,001 |
| Длительность постменопаузы (лет), Me [Q25; Q75] | 6 [4; 11,5] | 14 [10; 20] | 57 | 0,001 |
| АГ, n (%) | 22 (23,6) | 52 (55,9) | 32,2 | <0,001 |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 74 (80,6) | 72 (77,4) | 3,2 | 0,550 |
| Курение, n (%) | 16 (17,2) | 14 (15,0) | 2 | 0,320 |
| Избыточная масса тела, n (%) | 57 (61,2) | 62 (66) | 5,3 | 0,198 |
| Ожирение, n (%) | 27 (29) | 25 (27) | -2,1 | 0,530 |
| Низкая масса тела, n (%) | 6 (6,4) | 5 (5,4) | -1 | 0,706 |

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АС — атеросклероз, ОП — остеопороз.

**Таблица 2**

Клинико-инструментальная характеристика пациентов на визитах 1 и 2

| Показатель (n=93) | Визит 1 | Визит 2 | p |
|---|---|---|---|
| Рост (м), Me [Q25; Q75] | 162 [159; 167] | 161 [148,6; 165,6] | <0,01 |
| ИМТ (кг/м$^2$), Me [Q25; Q75] | 26,2 [30,5; 23,4] | 27,2 [30; 23] | <0,01 |
| Пациентки с АСБ, n (%) | 44 (48) | 65 (70) | <0,001 |
| Общее число АСБ, Me [Q25; Q75] | 0 [0; 1] | 1 [0; 2] | <0,001 |
| Максимальная степень стеноза, Me [Q25; Q75] | 0 [0; 25] | 25 [0; 30] | <0,001 |
| Наибольшая ТКИМ (мм), Me [Q25; Q75] | 0,7 [0,8; 0,6] | 0,9 [1,2; 0,7] | <0,001 |
| Пациентки с ТКИМ ⩾0,9 мм, n (%) | 24 (26) | 65 (70) | <0,001 |
| ИА, Me [Q25; Q75] | 27 [20; 34] | 32 [26; 39] | <0,001 |
| Пациентки с ИА ⩾20%, n (%) | 67 (72) | 80 (86) | <0,001 |
| СРПВ (м/с), Me [Q25; Q75] | 10 [8,2; 12] | 10,1 [8,7; 11,9] | 0,726 |
| Пациентки с СРПВ ⩾10 м/с, n (%) | 52 (55,9) | 46 (50,4) | 0,226 |
| МПК (L1-L4) (г/см$^2$), Me [Q25; Q75]<br>Т-критерий (SD), M±SD | 0,949 [0,828; 1,012]<br>-1,2±0,13 | 0,909 [0,837; 1]<br>-1,3±0,13 | 0,161 |
| МПК Neck (г/см$^2$), Me [Q25; Q75]<br>Т-критерий (SD), M±SD | 0,764 [0,678; 0,864]<br>-0,9±0,10 | 0,714 [0,652; 0,789]<br>-1,3±0,09 | <0,001 |
| МПК total Neck (г/см$^2$), Me [Q25; Q75]<br>Т-критерий (SD), M±SD | 0,904 [0,822; 1]<br>-0,4±0,10 | 0,880 [0,786; 0,993]<br>-0,6±0,10 | <0,001 |

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, M±SD — среднее значение±стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

**Таблица 3**

Динамика лабораторных показателей

| Показатель, Me [Q25; Q75], (n=93) | Визит 1 | Визит 2 | p |
|---|---|---|---|
| Общий ХС (ммоль/л) | 5,89 [5,2; 6,15] | 5, 7 [5,13; 6,4] | 0,740 |
| Общий кальций (ммоль/л) | 2,39 [2,32; 2,49] | 2,39 [2,32; 2,49] | 0,801 |
| ОЩФ (Ед/л) | 156 [83; 188] | 67 [56; 79] | <0,001 |
| СТх (нг/мл) | 0,34 [0,181; 0,434] | 0,400 [0,284; 0,550] | <0,05 |

Примечание: СТх — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, ХС — холестерин, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза.

в одном измеряемом участке скелета на 12,9%, (p<0,001), при этом отмечалось снижение числа женщин с нормальной МПК на 11% и рост числа пациенток с остеопенией на 7,9% (p<0,01), по сравнению с 1 визитом, тогда как частота ОП со временем достоверно не изменилась (рисунок 1).

На 1 визите было выявлено 3 низкоэнергетического перелома (3,2%) (1 — лучевая кость, 1 — голеностопный сустав, 1 — компрессионный перелом тела позвонка). На 2 визите количество рентгенологически подтвержденных переломов увеличилось до 12,9%: компрессионные переломы тел позвонков отмечены у 5, лучевых костей у 3, перелом шейки бедра у 1, голеней у 2, ребер у 1 женщины.

Среди обследуемых пациенток за период, прошедший с 1 визита, инициирован прием антиостеопорозной терапии: бисфосфонаты у 14 человек, деносумаб у 7 человек, препараты витамина D начала принимать 61 женщина, препараты кальция — 28 человек.

## Обсуждение

В настоящем фрагменте ретроспективно-проспективного исследования проведена оценка динамики показателей сосудистой жесткости, субклинического АС и МПК, а также факторов ССР и риска ОП у женщин за 10-летний период. Из литературных источников известно о негативном влиянии увеличения возраста и наступления менопаузы как на факторы ССР (избыточная масса тела, висцеральное ожирение, АГ, гиперхолестеринемия, повышение маркеров хронического воспаления [18]), так и на состояние сосудистой стенки и костной ткани [19-21].

Все включенные в исследование пациентки уже на базовом визите находились в постменопаузе. Среди показателей сосудистой жесткости отмечено увеличение только ИА, в то время как СРПВ оставалась неизменной. Показатели субклинического АС (ТКИМ и количество АСБ) достоверно увеличились за период наблюдения. Khan ZA, et al., оценивая СРПВ и ТКИМ у женщин в пременопаузе, в период перехода в менопаузу и постменопаузе, показали, что сосудистая жесткость (СРПВ) увеличивалась интенсивно в пременопаузе, а в постменопаузе изменялась незначительно, в то время как ТКИМ в разные периоды гормональной перестройки у женщин претерпевала более существенные изменения в период перехода к менопаузе и в постменопаузе [19]. В других исследованиях также была продемонстрирована целесообразность раннего измерения артериальной жесткости для стратификации ССР и прогнозирования манифестации заболевания у бессимптомных лиц [22].

Ухудшение параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки у пациенток в настоящем исследовании, очевидно связано не только с возрастом и длительностью менопаузы, но и с увеличением частоты возникновения АГ и гиперхолестеринемии. Тем не менее, сохранение СРПВ на прежнем уровне можно объяснить доказанным положительным влиянием на эластичность сосудистой стенки антигипертензивной и гиполипидемической терапии, инициированной в период между визитами. Наши результаты согласуются с данными крупного метаанализа 15 рандомизированных исследований, целью которого было изучение влияния различных классов антигипертензивных препаратов на параметры сосудистой жесткости, где было показано не только сохранение, но и достоверное снижение СРПВ на фоне терапии антагонистами кальция, β-адреноблокаторами и диуретиками при длительной, а ингибиторов АПФ также и при краткосрочной терапии [23].

Кроме того, отечественные исследователи отмечали, что у больных с АГ высокого и очень высокого ССР добавление к антигипертензивной терапии гиполипидемического препарата из группы

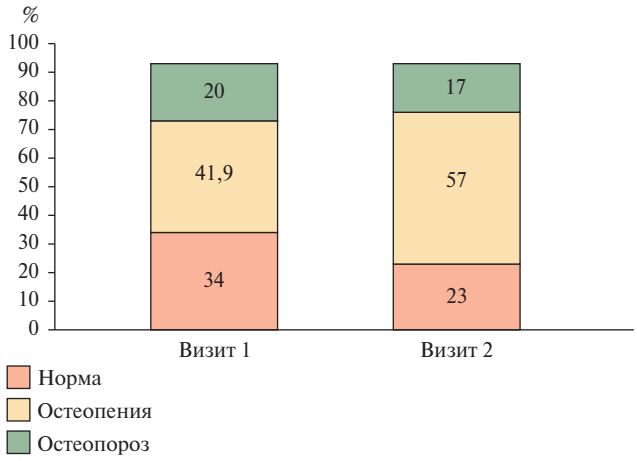



*Рис. 1* Состояние МПК на 1 и 2 визитах.
Примечание: МПК — минеральная плотность кости.

статинов сопровождается более выраженным снижением ИА и СРПВ [24]. В нашем исследовании отмечалось увеличение среднего показателя ИА, при этом стоит отметить, что у ряда пациенток, находящихся на антигипертензивной терапии, он снижался, что согласуется с данными зарубежных авторов, отметивших, помимо нормализации артериального давления, положительное влияние на ИА препаратов из групп ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и антагонистов кальция [25].

Однако ранее было показано, что эффект отражения пульсовой волны — ИА, отличается от показателя сосудистой жесткости, выраженного как СРПВ, и что эти два показателя не являются эквивалентными. ИА отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и характер микроциркуляции и более устойчив к антигипертензивным препаратам [26].

За период наблюдения были отмечены и достоверные изменения показателей субклинического атеросклероза: увеличение ТКИМ и степени стеноза сонных артерий, количества АСБ и доли пациенток с наличием бляшек.

В исследовании Khan ZA, et al. в общей когорте был отмечен рост ТКИМ, однако прогрессирование субклинического АС не зависело от менопаузального статуса и динамика ТКИМ была одинаковой у женщин в пременопаузе, в перименопаузе и постменопаузе [19]. Японские авторы в популяционном исследовании оценили динамику АСБ у 972 женщин ⩾40 лет независимо от их менопаузального статуса через 1 и 2 декады и выявили увеличение доли женщин, у которых появились АСБ на 13,4 и 11,6%, соответственно [27].

За период наблюдения состояние костной массы изменилось, что привело к снижению числа женщин с нормальной МПК и увеличению количества пациенток с остеопенией, тогда как частота ОП в ис-

следуемой когорте оставалась прежней. При этом стоит отметить, что достоверное снижение МПК выявлялось в проксимальном отделе и шейке бедра, в то время как МПК в позвоночнике не изменилась. Этот эффект можно объяснить особенностями структуры и физиологии костной ткани в различных участках скелета: трабекулярной — в позвоночнике, кортикальной — в шейке бедра. Как известно, скорость костного ремоделирования выше в трабекулярной кости, по сравнению с кортикальной, что объясняет более быструю потерю костной массы с наступлением менопаузы и лучший ответ на антиостеопорозную терапию в позвоночнике [28].

**Ограничения исследования.** В исследование не включали женщин в перименопаузальном периоде, поэтому невозможно было проследить, когда начинается изменение сосудистой жесткости. Не учитывали факт кальцификации АСБ на базовом визите, что не позволило в дальнейшем изучить различия в ассоциациях между МПК и различными видами АСБ. Оценка изменений изучаемых показателей проводилась без учета принимаемой антигипертензивной, гиполипидемической и антиостеопорозной терапии.

## Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал значимые изменения как показателей сосудистой жесткости, субклинического АС, так и костной массы у женщин в постменопаузе за 10-летний период наблюдения. Были отмечены наиболее выраженные изменения показателей субклинического АС (ТКИМ и АСБ) и костной массы в ПОБ. В то же время показатели сосудистой жесткости изменялись менее интенсивно, а МПК в позвоночнике оставалась на прежнем уровне. Вероятно, что принимаемая антигипертензивная и гиполипидемическая терапия оказывала более выраженный эффект на сосудистую жесткость, а не на морфологические изменения сосудистой стенки, а антиостеопорозная терапия больше влияла на МПК в позвоночнике, представленной метаболически активной трабекулярной костью, в сравнении с кортикальной костью, доминирующей в ПОБ.

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

## Литература/References


1. Ahmadi N, Mao SS, Hajsadeghi F, et al. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality. Osteoporos Int. 2018;29(7):1609-16. doi:10.07/s00198-018-4524-7.
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. Park J, Yoon YE, Kim KM, et al. Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. Heart. 2021;107:1040-6. doi:10.1136/heartjnl-2020-318764.
4. Zhang Y, He B, Wang H, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies. Arch Osteoporos. 2020;15(1):24. doi:10.1007/s11657-020-0691-K.
5. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. Clin Investig Arterioscler. 2020;32(1):33-42. doi:10.1016/j.arteri.2019.03.008.
6. Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):868-75. (In Russ.) Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):868-75. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
7. Qu X, Huang X, Jin F, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol. 2013;166(2):385-93. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
8. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4246-53. doi:10.1210/jc.2003-030964.
9. Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19(1):49-56. doi:10.1007/s00198-007-0438-5.
10. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, et al. The relationship of bone mineral density with the of the intima-media thickness in premenopausal women. Osteoporosis and Bone Diseases. 2020;23(4):13-8. (In Russ.) Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В. и др. Взаимосвязь минеральной плотности кости с параметрами доклинического атеросклероза у женщин среднего возраста. Остеопороз и остеопатии. 2020;23(4):13-8. doi:10.14341/osteo12698.
11. Zhu J, Guo F, Zhang J, et al. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. Minerva Med. 2019;110(1):12-7. doi:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
12. Jiang J, Fan Z, Wang Y, et al. Low Bone Mineral Density Is Not Associated with Subclinical Atherosclerosis: A Population-Based Study in Rural China. Cardiology. 2018;141(2):78-87. doi:10.1159/000493166.
13. Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int. 2009;20(1):53-60. doi:10.1007/s00198-008-0633-z.
14. Jaalkhorol M, Fujita Y, Kouda K, et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. Maturitas. 2019;119:39-45. doi:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.

15. Liu D, Chen L, Dong S. Low bone mass is associated with carotid calcification plaque in Chinese postmenopausal women: the Chongqing osteoporosis study. Climacteric. 2020;23(3):237-44. doi:10.1080/13697137.2019.1671818.
16. Campos-Obando N, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. Atherosclerosis. 2015;241(1):278-83. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
17. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
18. van Lennep JER, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2023;44:4157-73. doi:10.1093/eurheartj/ehad472.
19. Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (From the Study of Women's Health Across the Nation). Am J Cardiol. 2018;122(7):1161-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
20. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. J App Physiol. 2018;125(6):1881-7. doi:10.1152/japplphysiol.00117.2018.
21. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis concepts, conflicts and prospects. J Clin Invest. 2005;115(12):3318-25. doi:10.1172/JCI27071.
22. Bonarjee VV. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. Front Cardiovasc Med. 2018;5:1-6. doi:10.3389/fcvm.2018.00064.
23. Ong KT, Delerme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens. 2011;29:1034-42. doi:10.1097/HJH.0b013e328346a583.
24. Fedorishina OV, Protasov KV, Torunova AM. The effect of statin added to antihypertensive therapy on arterial stiffness in hypertensive patients at high cardiovascular risk. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(5):27-32. (In Russ.) Федоришина О. В., Протасов К. В., Торунова А. М. Влияние статина при добавлении к антигипертензивной терапии на показатели сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(5):27-32. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.4.
25. Ghiadoni L. The effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. Artery Res. 2016;14:1-5. doi:10.1016/j.artres.2016.02.001.
26. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. Hypertension. 2001;38:434-8. doi:10.1161/01.hyp.38.3.434.
27. Hamada M, Kajita E, Tamaki J, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Maturitas. 2020;13:40-7. doi:10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
28. Seeman E. Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(10):1218-25. doi:10.1093/gerona/glt071.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4251.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия

Зайченока М.[1,2], Мешков А.Н.[2], Киселева А.В.[2], Ершова А.И.[2], Сотникова Е.А.[2], Жарикова А.А.[2,3], Вяткин Ю.В.[2,3], Михайлина В.И.[2], Букаева А.А.[2], Покровская М.С.[2], Раменский В.Е.[2,3], Драпкина О.М.[2]

[1]ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Долгопрудный; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

**Цель.** Оценить полигенный вклад в уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и общего ХС у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХС) с помощью шкал генетического риска (ШГР); исследовать возможность предсказания направительного диагноза СГХС среди неносителей патогенных вариантов на основе данных ШГР.

**Материал и методы.** В исследовании были использованы результаты генетического тестирования популяционной выборки из Ивановской области (n=1673) и пациентов ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с диагнозом СГХС (n=353). Исследование включало три различных ШГР для ХС ЛНП и три ШГР для общего ХС.

**Результаты.** В рамках исследования оценена возможность использования ШГР для российской популяции: процент объясненной дисперсии для ШГР ХС ЛНП составил от 4,54 до 6,23%, для общего ХС — от 2,74 до 5,98%. Было показано, что значения ШГР значимо ($p<0,001$) различаются между тремя группами: популяционной выборкой из Ивановской области, пациентами с клиническим диагнозом СГХС, являющимися носителями и неносителями известных патогенных вариантов в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*. Значения ШГР также можно использовать для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом СГХС и для выявления лиц с полигенной гиперхолестеринемией.

**Заключение.** Впервые были исследованы предсказательные возможности ШГР для ХС ЛНП и общего ХС среди российских пациентов с СГХС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, шкалы генетического риска, популяционное исследование, холестерин липопротеинов низкой плотности, общий холестерин.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке Государственного задания "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы".

**Поступила** 31/10-2024
**Рецензия получена** 06/11-2024
**Принята к публикации** 10/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Зайченока М., Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Жарикова А.А., Вяткин Ю.В., Михайлина В.И., Букаева А.А., Покровская М.С., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4251. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251. EDN UYQMBM

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

[Зайченока М.* — аспирант Физтех-школы биологической и медицинской физики, аспирант лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А.В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Вяткин Ю.В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, с.н.с., ORCID: 0000-0002-9056-8796, Михайлина В.И. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Букаева А.А. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-5932-1744, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, доцент факультета биоинженерии и биоинформатики, руководитель научной группы "ИИ в биоинформатике и медицине" Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia

Zaychenoka M.[1,2], Meshkov A. N.[2], Kiseleva A. V.[2], Ershova A. I.[2], Sotnikova E. A.[2], Zharikova A. A.[2,3], Vyatkin Yu. V.[2,3], Mikhailina V. I.[2], Bukaeva A. A.[2], Pokrovskaya M. S.[2], Ramenskiy V. E.[2,3], Drapkina O. M.[2]

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

**Aim.** To evaluate the polygenic contribution to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) levels in patients with familial hypercholesterolemia (FH) based on polygenic risk scores (PRS), as well as to examine the potential of predicting referential FH diagnosis in non-carriers of pathogenic variants.

**Material and methods.** The study used the results of genetic testing of a population sample from the Ivanovo Oblast (n=1673) and patients of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with a diagnosis of FH (n=353). The study included three different PRSs for LDL-C and three PRSs for TC.

**Results.** The study evaluated the PRS feasibility for the Russian population: the percentage of variance explained by PRS ranged from 4,54% to 6,23% for LDL-C and from 2,74% to 5,98% for TC. Significant (p<0,001) differences in PRS values were shown for three groups as follows: a population sample from the Ivanovo Oblast, patients with clinical FH diagnosis who are carriers and non-carriers of known pathogenic variants in the *LDLR*, *APOB* and *PCSK9* genes. PRS data can be used for differential diagnostics of patients with clinical diagnosis of FH to unveil individuals with polygenic hypercholesterolemia.

**Conclusion.** For the first time, the predictive power of PRS for LDL-C and TC in the Russian FH patients has been studied.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, polygenic risk scores, population study, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the State Assignment "Development of a model for predicting the penetrance and expressivity of causal variants of hereditary monogenic cardiovascular diseases".

Zaychenoka M.* ORCID: 0000-0002-2798-9811, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Mikhailina V. I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Bukaeva A. A. ORCID: 0000-0002-5932-1744, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ramenskiy V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
marija.zaicenoka@gmail.com

**Received:** 31/10-2024
**Revision Received:** 06/11-2024
**Accepted:** 10/12-2024

**For citation:** Zaychenoka M., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Zharikova A. A., Vyatkin Yu. V., Mikhailina V. I., Bukaeva A. A., Pokrovskaya M. S., Ramenskiy V. E., Drapkina O. M. Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4251. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251. EDN UYQMBM

ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново), AUC — площадь под ROC-кривой, GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций), $R^2$ — коэффициент детерминации.

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска (ШГР) позволяют оценить вклад в развитие фенотипа вариантов с малым эффектом.
- ШГР для холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и общего ХС предположительно могут быть использованы для дифференциальный диагностики больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

### Что добавляют результаты исследования?

- Распределения ШГР для уровней ХС липопротеинов низкой плотности и общего ХС значимо различаются для среднестатистической популяции и выборки пациентов с гетерозиготной СГХС.
- Значения ШГР позволяют предсказывать наличие клинического диагноза "гетерозиготная СГХС" среди неносителей патогенных вариантов.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- Polygenic risk scores (PRSs) allow evaluating the contribution of variants with small effects to phenotype.
- PRS for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) possibly may be used for differential diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) patients.

### What might this study add?

- PRS distributions for LDL-C and TC significantly differ between the general population and heterozygous FH patients.
- PRS data allow predicting the heterozygous familial hypercholesterolemia in the non-carriers of pathogenic variants.

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, сопровождающимся повышением уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ранним развитием атеросклероза и его осложнений [1].

Различают гетерозиготную и гомозиготную формы заболевания, вызываемого преимущественно вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* [2]. Распространенность СГХС в разных регионах Российской Федерации составляет от 1/108 до 1/173 человека [3]. Среди пациентов с клинически диагностированной гетерозиготной СГХС удается идентифицировать ВНП, являющиеся причиной заболевания в 40-70% случаев [4]. В остальных случаях заболевание имеет полигенную природу [5]. Показано, что прогноз у лиц с клиническим диагнозом гетерозиготная СГХС и выявленными причинными вариантами в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* хуже, чем у лиц с полигенным механизмом развития гиперхолестеринемии (ГХС) [6].

Оценить вклад частых ВНП в развитие фенотипа сложно, т.к. эти ВНП по отдельности вносят лишь небольшой вклад в итоговый фенотип [7]. Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) позволяет определить вклад индивидуальных ВНП и на основе результатов GWAS разрабатывать шкалы генетического риска (ШГР) [8], которые позволяют количественно оценить полигенный вклад в развитие фенотипа [9].

В литературе описано множество различных ШГР, для которых показана связь с ГХС. Trinder M, et al. (2020) [10] в своем исследовании разработали ШГР из 28 ВНП и показали для нее значимую ассоциацию с уровнем ХС ЛНП и риском раннего развития атеросклероза в когорте из пациентов с ГХС. Khera AV, et al. (2018) [11] показали, что индивидуумы, попадающие в 8% самых высоких значений ШГР для ишемической болезни сердца (ИБС) из >6000000 ВНП, подвержены риску ее развития, схожему с риском при наличии моногенного ВНП, связанного с СГХС. Wu H, et al. (2021) [12] в своей работе представили ШГР из >8000 ВНП для ХС ЛНП для больных СГХС и показали, что у носителей известных патогенных ВНП в генах, связанных с СГХС, значения ШГР значимо ниже, чем у неносителей.

Целью настоящей работы была оценка полигенного вклада в уровни ХС ЛНП и общего ХС у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготная СГХС с помощью шкал генетического риска (ШГР), а также исследование возможности предсказания направительного диагноза СГХС среди неносителей патогенных вариантов на основе данных ШГР.

## Материал и методы

**Выборка.** В исследовании использовались две выборки:

1. Выборка из участников эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России) из Ивановской области (ЭССЕ-Иваново), состоящая из 1673 человек в возрасте 24-66 лет [13].

2. Выборка больных СГХС, состоящая из 353 человек в возрасте 18-78 лет, наблюдаемых в рамках регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии) в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [14]. Диагноз был поставлен согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, рекомендациям Европейского общества по атеросклерозу [14].

Сбор и хранение биообразцов выполняли согласно регламенту биобанкирования в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [15, 16].

Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (номера протоколов 07-03/12 от 03.07.2012 и 04-04/17 от 06.06.2017). Все участники дали письменное информированное согласие.

**Генетический анализ.** Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной крови проводилось с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для оценки качества и определения концентрации выделенной ДНК использовали флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка библиотек для секвенирования ДНК была проведена с помощью набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария).

Для каждого участника исследования было проведено секвенирование следующего поколения. Для секвенирования ДНК участников выборки ЭССЕ-Иваново была использована таргетная панель, включающая 242 гена и 2042 ВНП [13]. Секвенирование было проведено на приборе NextSeq550 (Illumina, США) с получением парноконцевых прочтений длиной 75 или 150 п.н. Все этапы секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителей.

**Биоинформатический и статистический анализ.** Парноконцевые прочтения в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [13] основанного на GATK 3.8 [17]. Аннотацию ВНП и коротких инсерций и делеций осуществляли с помощью ENSEMBL Variant Effect Predictor (v. 100) [18] и базы данных ClinVar [19]. Из выборок были удалены родственные образцы на основе анализа пакетом PLINK v. 1.90 [20]. Из пары родственников оставляли старшего по возрасту.

Для расчета ШГР использовались данные GWAS по ХС ЛНП и общему ХС из публикаций Willer CJ, et al. (2013) [21] и Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и данные ШГР Xu Y, et al. (2023) [23]. Шкалы Willer CJ, et al. (2013) [21] широко используются в литературе для изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Шкалы Selvaraj MS, et al. (2022) [22] разработаны на основе самого большого GWAS на основе данных полногеномного секвенирования — использовано >66000 образцов. Шкалы

Xu Y, et al. (2023) [23] взяты из первого атласа ШГР для мульти-омиксных данных. Для расчета ШГР использовались варианты из оригинального исследования, идентифицированные в выборках. В случае Willer CJ, et al. (2013) [21] были идентифицированы все варианты, для шкал Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и Xu Y, et al. (2023) [23] было идентифицировано от 9 до 18%. ШГР рассчитывали с помощью собственного скрипта, который на основе данных о рисковом аллеле и оценке эффекта рискового аллеля производил расчет значения шкалы как суммы произведений оценок эффекта и количества рисковых аллелей. Статистический анализ проводили, используя среду R 4.1.2 с открытым исходным кодом. Для дальнейшей работы значения ШГР приводили к среднему 0 и стандартному отклонению 1, используя Z-стандартизацию. Для оценки качества ШГР использовали коэффициент детерминации ($R^2$), полученный из линейной регрессии. Оценка предсказательной возможности бинарных признаков была проведена на основе значений площади под ROC-кривой (AUC), полученных из логистической регрессии. Различия между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров оценивали, используя тест Манна-Уитни-Вилкоксона; между тремя независимыми выборками — тест Краскела-Уоллиса, для категориальных признаков — критерий $\chi^2$. Уровень статистической значимости равнялся 0,05.

## Результаты

Клиническая характеристика участников представлена в таблице 1. Выборка пациентов с СГХС содержала меньшую долю мужчин и была значимо старше выборки ЭССЕ-Иваново. Очевидно, что уровни ХС ЛНП и общего ХС значимо различались между выборками.

Перед дальнейшим анализом была проведена оценка применимости данных ШГР к выборке ЭССЕ-Иваново. Для этого оценивали силу ассоциации значений ШГР с соответствующими фенотипами (ХС ЛНП, общий ХС) и рассчитывали значения $R^2$ (таблица 2). Полученные значения $R^2$ варьировались от 2,74% для общего ХС [23] до 6,23% для

**Таблица 1**

Клиническая характеристика участников исследования

| Показатель | ЭССЕ-Иваново (n=1673) | СГХС (n=353) | p |
|---|---|---|---|
| Мужской пол, n (%) | 624 (37,3) | 99 (28,0) | <0,001 |
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75] | 50 [40; 57] | 58 [50; 63] | <0,001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75] | 3,50 [2,73; 4,30] | 5,52 [4,63; 6,52] | <0,001 |
| Общий ХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75] | 5,65 [4,87; 6,45] | 7,9 [6,75; 8,87] | <0,001 |

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново).

**Таблица 2**

Оценка применимости ШГР к российской популяции

| ШГР | Фенотип | Количество ВНП | $R^2$, % | 95% ДИ $R^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Willer CJ, et al. (2013) [21] | ХС ЛНП | 57 | 4,54 | [2,81; 6,68] | $6,85\times10^{-21}$ |
| | Общий ХС | 73 | 5,98 | [4,01; 8,31] | $3,40\times10^{-28}$ |
| Selvaraj MS, et al. (2022) [22] | ХС ЛНП | 48 | 6,23 | [4,31; 8,56] | $2,37\times10^{-28}$ |
| | Общий ХС | 51 | 4,45 | [2,81; 6,36] | $3,27\times10^{-21}$ |
| Xu Y, et al. (2023) [23] | ХС ЛНП | 35 | 5,09 | [3,34; 7,21] | $2,68\times10^{-23}$ |
| | Общий ХС | 34 | 2,74 | [1,46; 4,41] | $1,53\times10^{-13}$ |

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, R2 — коэффициент детерминации.

**Таблица 3**

Сравнение клинических характеристик между пациентами с патогенным ВНП и без него

| Показатель | Пациенты с патогенным ВНП | Пациенты без патогенного ВНП | p |
|---|---|---|---|
| Мужчин, n (%) | 40 (34,5) | 59 (24,9) | 0,07 |
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75] | 52 [41; 62] | 58 [53; 64] | <0,001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75] | 6,24 [4,76; 7,65] | 5,45 [4,58; 6,17] | <0,001 |
| Общий ХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75] | 8,08 [6,72; 9,90] | 7,79 [6,79; 8,54] | 0,007 |
| Ишемическая болезнь сердца, % | 28,2 | 36,7 | 0,149 |
| Инфаркт, % | 19,8 | 8,6 | 0,012 |
| Липоидная дуга, % | 25,7 | 14,2 | 0,018 |
| Ксантомы сухожилий, % | 55,0 | 20,2 | <0,001 |
| Баллы согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, Me [Q25; Q75] | 11 [6; 15] | 6 [3; 8] | <0,001 |

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

**Таблица 4**

Использование данных ШГР как предиктора клинического диагноза СГХС в условиях отсутствия патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*

| ШГР | Фенотип | AUC | p |
|---|---|---|---|
| Willer CJ, et al. (2013) [21] | ХС ЛНП | 0,66 | $1,49\times10^{-9}$ |
| | Общий ХС | 0,76 | $2,34\times10^{-27}$ |
| Selvaraj MS, et al. (2022) [22] | ХС ЛНП | 0,70 | $1,01\times10^{-15}$ |
| | Общий ХС | 0,69 | $1,61\times10^{-14}$ |
| Xu Y, et al. (2023) [23] | ХС ЛНП | 0,64 | $4,45\times10^{-7}$ |
| | Общий ХС | 0,72 | $6,29\times10^{-5}$ |

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, AUC — площадь под ROC-кривой.

ХС ЛНП [22]. Для всех ШГР в таблице 2 показаны значимые ассоциации ($p<0,05$).

В дальнейшем анализе в качестве ковариат во всех моделях использовали пол и возраст. Выборки ЭССЕ-Иваново и выборка пациентов с СГХС были объединены для дальнейшего анализа, первая использовалась в качестве контрольной. В выборке пациентов с СГХС были определены носители (n=116, 32,8%) и неносители (n=237, 67,2%) патогенных ВНП в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9*. Носителей патогенных ВНП в указанных генах в выборке ЭССЕ-Иваново выявлено не было. Сравнение пациентов с патогенным ВНП и без него по клиническим характеристикам показало, что у пациентов без патогенного ВНП обнаружены значимо более низкие уровни ХС ЛНП и общего ХС, реже наблюдались

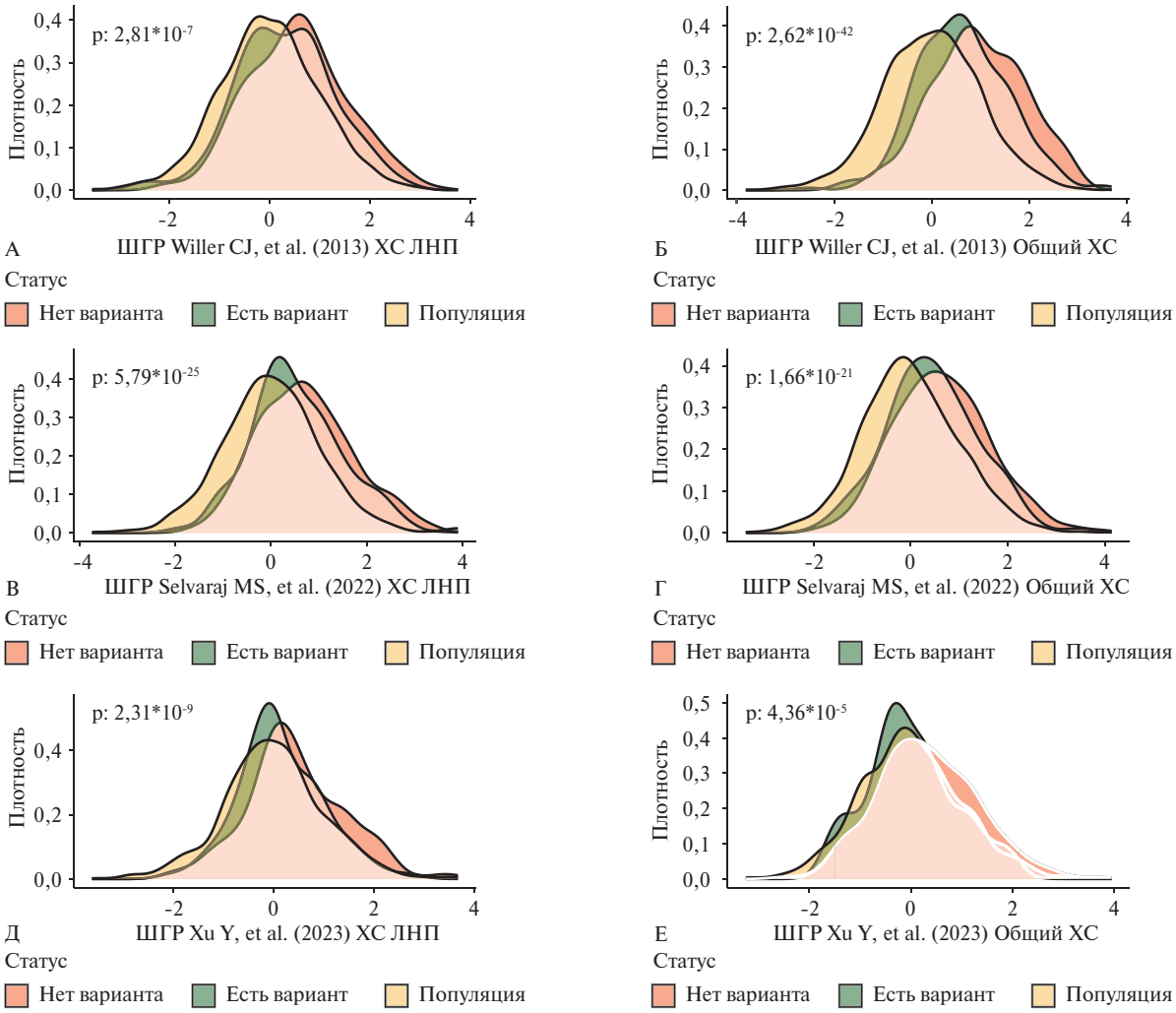



*Рис. 1* Сравнение распределений значений ШГР между контрольной группой (ЭССЕ-Иваново) и пациентами с СГХС (с патогенным ВНП и без него). Для каждой ШГР приведены p-значения теста Краскела-Уоллиса. *А*) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для ХС ЛНП; *Б*) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для общего ХС; *В*) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для ХС ЛНП; *Г*) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для общего ХС; *Д*) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для ХС ЛНП; *Е*) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для общего ХС.

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

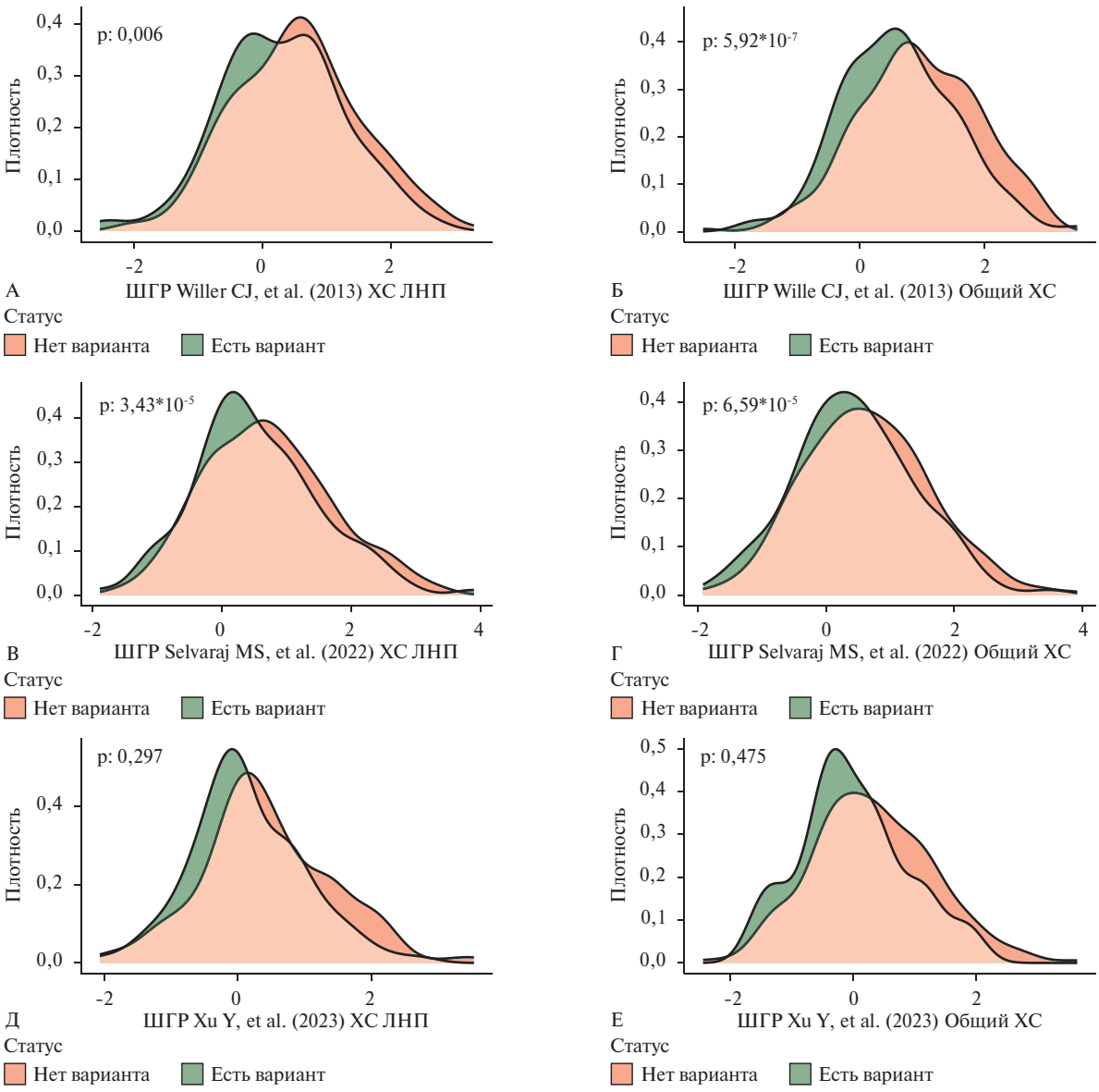



*Рис. 2* Сравнение распределений значений ШГР между двумя группами пациентов с СГХС — носителями патогенных ВНП и без них. Для каждой ШГР приведены p-значения теста Манна-Уитни-Вилкоксона. *А*) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для ХС ЛНП; *Б*) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для общего ХС; *В*) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для ХС ЛНП; *Г*) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для общего ХС; *Д*) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для ХС ЛНП; *Е*) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для общего ХС.

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

липоидная дуга и ксантомы сухожилий, у меньшей доли пациентов случался инфаркт миокарда, а также они набирали меньше баллов согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network. Более того, пациенты без патогенного ВНП были значимо старше. При этом доля мужчин и частота выявления ИБС в обеих выборках значимо не различались (таблица 3). Было проведено сравнение распределений значений ШГР в популяции, среди пациентов с СГХС с патогенным ВНП, и среди пациентов с СГХС без патогенного ВНП тестом Краскела-Уоллиса. Оказалось, что для всех ШГР значения значимо различались хотя бы для двух групп (рисунок 1). В среднем наименьшие значения были достигнуты в выборке ЭССЕ-Иваново, затем в выборке пациентов с клиническим диагнозом СГХС — носителями патогенных ВНП. Наивысшие значения в большинстве случаев достигались в выборке пациентов с клиническим диагнозом СГХС, которые не являлись носителями патогенных ВНП в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9*.

Для распределений значений ШГР между выборками пациентов с СГХС с патогенным ВНП и без него было проведено сравнение тестом Манна-Уитни-Вилкоксона. Для всех ШГР, кроме предложенной Selvaraj MS, et al. (2022) [22], было показано значимое различие ($p<0,05$) между значениями ШГР

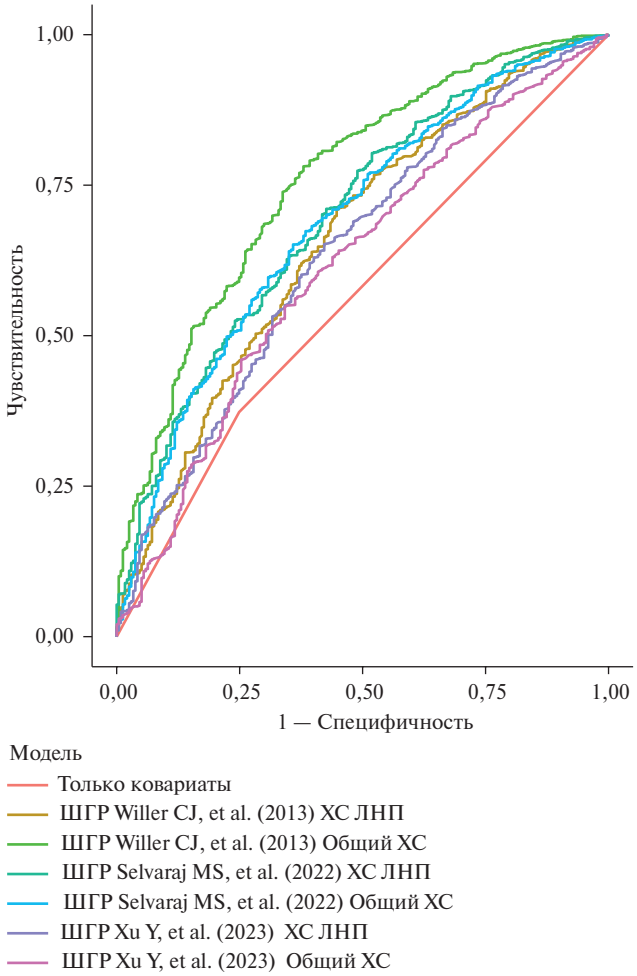



*Рис. 3* ROC-кривые для моделей предсказания клинического диагноза СГХС среди неносителей патогенных вариантов с учетом ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21], Selvaraj MS, et al. (2022) [22], Xu Y, et al. (2023) [23].

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в двух группах (рисунок 2). Рисунок 2 получен из рисунка 1 путем удаления распределений значений ШГР для Иваново для улучшения наглядности.

На основании полученных результатов можно предположить, что для неносителей известных патогенных вариантов в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9* наличие клинического диагноза СГХС можно предсказывать с помощью модели на основе значений ШГР. Для этого были использованы выборки ЭССЕ-Иваново (n=1673) и выборка пациентов с клиническим диагнозом СГХС, не являющихся носителями патогенных ВНП (n=237). В качестве ковариаты использовали пол участников исследования. AUC нулевой модели (без учета ШГР) составил 0,56. Все шкалы позволили создать модели, позволяющие значимо лучше предсказать наличие клинического диагноза СГХС среди неносителей патогенного варианта, чем модель, использующая только данные пола (таблица 4, рисунок 3).

## Обсуждение

В настоящем исследовании оценены применимость ШГР, связанных с уровнями общего ХС и ХС ЛНП, к российской популяции, а также возможность использования результатов расчета ШГР для предсказания наличия направительного диагноза гетерозиготной СГХС, обусловленной полигенной ГХС.

Вопрос применимости ШГР, разработанных на популяции, отличной от исследуемой, до сих пор остается открытым [24]. В настоящем исследовании была проведена оценка применимости 6 различных ШГР для популяционных данных из Ивановской области (ЭССЕ-Иваново) основываясь на показателе $R^2$. Значения $R^2$ не превышали 6,23% для ХС ЛНП и 5,98% для общего ХС. Данные результаты оказались несколько ниже, чем заявленные авторами двух шкал [23] и чем данные из литературы [25]. Этот факт связан как с тем, что ШГР применялись к популяции, отличной от той, на которой их разрабатывали (европейская [21, 23] или мультиэтническая [22]), так и с тем, что в случаях шкал Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и Xu Y, et al. (2023) [23] в выборке была идентифицирована лишь часть из ВНП из оригинальных исследований (от 9 до 18%).

Для трех групп в исследовании — популяционная выборка ЭССЕ-Иваново, пациенты с клиническим диагнозом СГХС носители и неносители патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* — было показано значимое различие в значениях всех исследуемых ШГР. В рамках исследования на российской выборке удалось подтвердить выводы работы Wu H, et al. [12]: четыре из шести ШГР значимо различаются по распределению значений между носителями и неносителями патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*. Важным дополнением нашей работы к исследованию Wu H, et al. (2021) [12] является использование ШГР для общего ХС, помимо ШГР для ХС ЛНП. В рамках работы было показано, что для пациентов с выявленным патогенным ВНП наблюдаются как более высокие значения ХС ЛНП и общего ХС, так и более высокая частота наличия ксантом и липоидных дуг, чем среди пациентов без выявленного ВНП. Данные находки подтверждают результаты работы Khan TZ, et al. (2020) [26]. Отсутствие значимых различий в частоте случаев ИБС может быть объяснено тем, что выборка пациентов с патогенным ВНП была значимо младше выборки пациентов без патогенного ВНП. Ограничением настоящего исследования является невозможность оценить влияние классических факторов риска сердечно-сосудистых событий на клиническое течение СГХС ввиду отсутствия данных [27]. Более того, было показано, что данные ШГР позволяют построить предиктор направительного диагноза гетерозиготная

СГХС, обусловленного полигенной ГХС, что может быть полезно для более точной оценки сердечно-сосудистого риска у таких пациентов. Известно, что в мировой практике данные ШГР часто используют для постановки диагноза "полигенная ГХС" среди людей с клиническим диагнозом СГХС, у которых патогенные ВНП не выявлены [28]. В настоящей работе удалось получить модели для предсказания направительного клинического диагноза гетерозиготная СГХС, схожие по эффективности с описанными в литературе [29].

## Заключение

Впервые в России проведено исследование применимости ШГР для общего ХС и ХС ЛНП к пациентам с клиническим диагнозом СГХС. Показано, что данные ШГР могут быть использованы для дифференциальной диагностики у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготной СГХС и более точной оценки сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейшей разработки собственных ШГР для российской популяции, которые бы позволили достичь лучших показателей качества, чем ШГР зарубежных авторов.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке Государственного задания "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы".

## Литература/References


1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
2. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. Genes. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
3. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. J Pers Med. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
4. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2439-45. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308027.
5. Tandirerung FJ. The Clinical Importance of Differentiating Monogenic Familial Hypercholesterolemia from Polygenic Hypercholesterolemia. Curr Cardiol Rep. 2022;24(11):1669-77. doi:10.1007/s11886-022-01783-5.
6. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2020;5(4):390-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5954.
7. Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3801. (In Russ.) Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801.
8. Zaichenoka M, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3871. (In Russ.) Зайченока М., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871.
9. Kiseleva AV, Soplenkova AG, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(10):3755. (In Russ.) Киселева А. В., Сопленкова А. Г., Куценко В. А. и др. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755.
10. Trinder M, Paquette M, Cermakova L, et al. Polygenic Contribution to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Risk in Monogenic Familial Hypercholesterolemia. Circ-Genom Precis Med. 2020;13(5):515-23. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002919.
11. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
12. Wu H, Forgetta V, Zhou S, et al. Polygenic Risk Score for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Risk of Ischemic Heart Disease and Enriches for Individuals With Familial Hypercholesterolemia. Circ-Genom Precis Med. 2021;14(1):e003106. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003106.
13. Ramensky VE, Ershova AI, Zaicenoka M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the ivanovo region. Front Genet. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
14. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the renaissance registry. Journal of atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;1(50):0001. (In Russ.) Чубыкина У. В., Ежов М. В., Рожкова Т. А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):0001. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.
15. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
16. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. Car-

diovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.

17. Poplin R, Ruano-Rubio V, DePristo MA, et al. Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples. bioRxiv. 2017:201178. doi:10.1101/201178.
18. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
19. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. 2014;42(1):D980-5. doi:10.1093/nar/gkt1113.
20. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. Am J Hum Genet. 2007;81(3):559-75. doi:10.1086/519795.
21. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat Genet. 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
22. Selvaraj MS, Li X, Li Z, et al. Whole genome sequence analysis of blood lipid levels in >66,000 individuals. Nat Commun. 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-33510-7.
23. Xu Y, Ritchie SC, Liang Y, et al. An atlas of genetic scores to predict multi-omic traits. Nature. 2023;616(7955):123-31. doi:10.1038/s41586-023-05844-9.
24. Albert EA, Kondratieva OA, Baranova EE, et al. Transferability of the PRS estimates for height and BMI obtained from the European ethnic groups to the Western Russian populations. Front Genet. 2023;14:1086709. doi:10.3389/fgene.2023.1086709.
25. Leal LG, Hoggart C, Jarvelin MR, et al. A polygenic biomarker to identify patients with severe hypercholesterolemia of polygenic origin. Mol Genet. 2020;8(6):e1248. doi:10.1002/mgg3.1248.
26. Khan TZ, Breen J, Neves E, et al. Prevalence of cardiovascular events in genetically confirmed versus unconfirmed familial hypercholesterolaemia. Glob Cardiol Sci Pract. 2020;2020(2):e202024. doi:10.21542/gcsp.2020.24.
27. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(22):2133-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
28. Cupido AJ, Tromp TR, Hovingh GK. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: considerations, current evidence and future perspectives. Curr Opin Lipidol. 2021;32(2):112-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000741.
29. Vanhoye X, Bardel C, Rimbert A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. Transl Res. 2023;255:119-27. doi:10.1016/j.trsl.2022.12.002.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4263.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4263
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения

Лукьянов М.М.[1], Гомова Т.А.[2], Марцевич С.Ю.[1], Шепель Р.Н.[1], Сопленкова А.Г.[1,3], Смирнов А.А.[1], Валиахметов М.Н.[2], Степанова Е.В.[2], Савищева А.А.[2], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ГУЗ ТО "Тульская областная клиническая больница". Тула; [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

**Цель.** Оценить исходы 10-летнего наблюдения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после госпитализации в различные отделения многопрофильного стационара и определить наиболее значимые прогностические факторы, ассоциированные с высоким риском смерти.

**Материал и методы.** В амбулаторно-поликлиническом регистре РЕКВАЗА-ФП Тула (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний — Фибрилляция Предсердий) Тула после выписки из многопрофильного стационара у 1159 пациентов с ФП (возраст 69,2±9,8 лет; 48,0% мужчин) оценены исходы за период 2013-2024гг (наблюдение 7,9±3,7 лет). Информация о смертельных исходах получена из Региональной информационной системы Тульской области.

**Результаты.** За 10 лет умерли 509 (43,9%) пациентов с ФП. Наибольшей была доля умерших среди перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркт миокарда (ИМ) — 55,1 и 52,9%, соответственно, при постоянной форме ФП (51,4%), в возрасте ⩾80 лет (66,4%). Высокий риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин был ассоциирован с факторами: возраст (HR — hazard ratio, отношение рисков)=1,04 и HR=1,06; p<0,001); ОНМК в анамнезе (HR=1,38; p=0,008 и HR=1,69; p=0,001); постоянная форма ФП (HR=1,36; p=0,02 и HR=1,61; p=0,009); сахарный диабет (HR=1,67; p<0,001 и HR=1,43; p=0,015); систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. (HR=1,96; p=0,001 и 1,82; p=0,035). Факторы хронической обструктивной болезни легких и сниженного уровня гемоглобина были ассоциированы с высоким риском только смерти от всех причин (HR=2,02; p=0,001 и HR=1,49; p=0,018), наличие ИМ в анамнезе — только с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (HR=1,32; p=0,043). Доля умерших была наименьшей среди выписанных из отделений кардиологического профиля (без неотложной кардиологии) — 33,7% и терапевтического профиля — 37,0%, наибольшей — из отделений неврологического профиля — 54,9%, неотложной кардиологии — 56,7%, хирургического профиля — 47,9%.

**Заключение.** За 10 лет после выписки из многопрофильного стационара умерли 43,9% пациентов с ФП. Частота смертельных исходов была наиболее высокой при ФП с перенесенными ОНМК и ИМ, при постоянной форме ФП, возрасте ⩾80 лет. Прогностически неблагоприятными факторами также являлись: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, сниженный уровень гемоглобина, систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. Наименьшая частота смертельных исходов была среди пациентов, выписанных из отделений кардиологического (без неотложной кардиологии) и терапевтического профиля, наибольшая — из отделений неотложной кардиологии, неврологического и хирургического профиля.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, проспективный регистр, мультиморбидность, исходы, смертность.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 08/11-2024
**Рецензия получена** 03/12-2024
**Принята к публикации** 22/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Лукьянов М.М., Гомова Т.А., Марцевич С.Ю., Шепель Р.Н., Сопленкова А.Г., Смирнов А.А., Валиахметов М.Н., Степанова Е.В., Савищева А.А., Драпкина О.М. Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4263. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4263. EDN UGPCWX

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

[Лукьянов М.М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Гомова Т.А. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-5588-9316, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Шепель Р.Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Сопленкова А.Г. — лаборант лаборатории биостатистики, м.н.с. института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Смирнов А.А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Валиахметов М.Н. — зам. директора учебного центра послевузовского профессионального образования врачей Тульской области, ORCID: 0000-0002-2916-4047, Степанова Е.В. — зам. главного врача, ORCID: 0009-0003-3657-740X, Савищева А.А. — главный врач, ORCID: 0000-0001-5427-7708, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Patients with atrial fibrillation after discharge from a multidisciplinary hospital: analysis of death risk and its causes based on 10-year follow-up data

Luk'yanov M. M.[1], Gomova T. A.[2], Martsevich S. Yu.[1], Shepel R. N.[1], Soplenkova A. G.[1,3], Smirnov A. A.[1], Valiakhmetov M. N.[2], Stepanova E. V.[2], Savishcheva A. A.[2], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Tula Regional Clinical Hospital. Tula; [3]Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the outcomes of 10-year follow-up of patients with atrial fibrillation (AF) after hospitalization in various departments of a multidisciplinary hospital and to determine the most significant prognostic factors associated with a high death risk.

**Material and methods.** In the outpatient registry RECVAZA-AF Tula after discharge from a multidisciplinary hospital, the outcomes for the period 2013-2024 (follow-up, 7,9±3,7 years) were assessed in 1159 patients with AF (age, 69,2±9,8 years; men, 48,0%). Information on fatal outcomes was obtained from the Regional Information System of the Tula Oblast.

**Results.** Over 10 years, 509 (43,9%) patients with AF died. The highest proportion of deaths was among those who had stroke and myocardial infarction (MI) — 55,1 and 52,9%, respectively, with permanent AF (51,4%), at the age of ⩾80 years (66,4%). High all-cause and cardiovascular death risk was associated with the following factors: age (hazard ratio (HR)=1,04 and HR=1,06; p<0,001); prior stroke (HR=1,38; p=0,008 and HR=1,69; p=0,001); permanent AF (HR=1,36; p=0,02 and HR=1,61; p=0,009); diabetes (HR=1,67; p<0,001 and HR=1,43; p=0,015); systolic blood pressure <110 mm Hg (HR=1,96; p=0,001 and 1,82; p=0,035). Chronic obstructive pulmonary disease and low hemoglobin levels were associated with a high all-cause mortality only (HR=2,02; p=0,001 and HR=1,49; p=0,018), and prior MI was associated with a cardiovascular death risk only (HR=1,32; p=0,043). The proportion of deaths was lowest among those discharged from cardiology departments (excluding emergency cardiology) — 33,7% and internal medicine departments — 37,0%, and the highest among those discharged from neurology departments — 54,9%, emergency cardiology departments — 56,7%, and surgical departments — 47,9%.

**Conclusion.** Over 10 years after discharge from a multidisciplinary hospital, 43,9% of patients with AF died. The mortality rate was highest in AF with prior stroke and MI, with permanent AF, and at an age of ⩾80 years. Prognostically unfavorable factors also included diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, low hemoglobin levels, and systolic blood pressure <110 mm Hg. The lowest mortality rate was among patients discharged from cardiology (excluding emergency cardiology) and internal medicine departments, and the highest one was among those discharged from emergency cardiology, neurology, and surgery departments.

**Keywords:** atrial fibrillation, prospective registry, multimorbidity, outcomes, mortality.

**Relationships and Activities:** none.

Luk'yanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Gomova T. A. ORCID: 0000-0002-5588-9316, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Valiakhmetov M. N. ORCID: 0000-0002-2916-4047, Stepanova E. V. ORCID: 0009-0003-3657-740X, Savishcheva A. A. ORCID: 0000-0001-5427-7708, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: loukmed@gmail.com

**Received:** 08/11-2024
**Revision Received:** 03/12-2024
**Accepted:** 22/12-2024

**For citation:** Luk'yanov M. M., Gomova T. A., Martsevich S. Yu., Shepel R. N., Soplenkova A. G., Smirnov A. A., Valiakhmetov M. N., Stepanova E. V., Savishcheva A. A., Drapkina O. M. Patients with atrial fibrillation after discharge from a multidisciplinary hospital: analysis of death risk and its causes based on 10-year follow-up data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4263. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4263. EDN UGPCWX

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЕКВАЗА-ФП Тула — РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний-Фибрилляция Предсердий Тула, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца в мире, значительно повышающее риск развития кардиоэмболического мозгового инсульта (МИ) и смертельного исхода [1, 2]. Несмотря на отмечающуюся тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), наличие ФП повышает общую и сердечно-сосудистую смертность, в особенности у пациентов с наличием и другой кардиоваскулярной патологии [1-4].

Анализ статистических данных показывает, что частота ФП увеличивается с возрастом, а также при наличии ассоциированных ССЗ и некардиальных заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа или хроническую болезнь почек (ХБП) [3-5].

Большинство пациентов с ФП характеризуется сочетанием ⩾3 ССЗ, т.е. кардиоваскулярной мультиморбидностью [5, 6]. Наличие сочетанных хронических ССЗ и хронических некардиальных заболеваний является независимым предиктором более неблагоприятного прогноза у лиц с ФП [5, 6].

Одним из наиболее эффективных способов изучения коморбидности, исходов ССЗ в реальной клинической практике являются проспективные медицинские регистры [7-13]. Данные российских

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Наличие фибрилляции предсердий (ФП), особенно у коморбидных пациентов, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Дана характеристика групп пациентов с ФП и различной смертностью за 10-летний период, определены основные факторы, определяющие риск отдаленного фатального исхода.
- Охарактеризованы группы пациентов с ФП и наиболее высокой 10-летней смертностью (>50%).
- Выявлено, что профиль госпитального отделения, где лечился коморбидный пациент с ФП, статистически значим в определении отдаленного прогноза на амбулаторном этапе.

**Key messages**

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

- The presence of atrial fibrillation (AF), especially in comorbid patients, is associated with an unfavorable prognosis.

**What might this study add?**

- The characteristics of groups of patients with AF and different mortality over a 10-year period are given; the main risk factors for remote fatal outcome are identified.
- The groups of patients with AF and the highest 10-year mortality (>50%) are characterized.
- Profile of the hospital department where a comorbid patient with AF was treated is significant in determining the remote outpatient prognosis.

амбулаторных и госпитальных проспективных регистров пациентов с ФП, в которых анализировались группы с одновременным сочетанием ⩾3 ССЗ (из числа ФП, АГ, ИБС и ХСН), указывают на высокую долю смертей от сердечно-сосудистых причин (61,8% из всех случаев смерти), более неблагоприятный прогноз при дополнительном наличии хронических некардиальных заболеваний, в т.ч. при длительном наблюдении [7]. Такие данные дают основание считать весьма информативным длительное амбулаторное наблюдение за пациентами с ФП после этапа референсной госпитализации [7-9, 11].

Из вышеизложенного следуют актуальность и практическая значимость настоящей работы по изучению отдаленных исходов у пациентов с ФП и различной сочетанной сердечно-сосудистой и некардиальной патологией.

Цель исследования — оценить исходы 10-летнего наблюдения пациентов с ФП после госпитализации в различные отделения многопрофильного стационара и определить наиболее значимые прогностические факторы, ассоциированные с высоким риском смерти.

## Материал и методы

Исходы оценены за 10 лет наблюдения больных с ФП, включенных в госпитальный проспективный регистр РЕКВАЗА-ФП Тула (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний — Фибрилляция Предсердий), Тула [9]. В этот регистр были включены все 1225 пациентов, проживающих в г. Тула либо в Тульской области, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в течение 2013г, у которых в заключительном диагнозе имелось указание на наличие ФП. Подробнее характеристика пациентов, критерии включения и невключения, а также исходы госпитального этапа лечения (в стационаре умерли 66 из 1225 пациентов) были описаны ранее [9]. На этапе госпитализации были подписаны информированные согласия на обработку персональных данных. Наблюдали 1159 пациентов с ФП, выписанных из стационара: средний возраст на период включения в регистр 69,2±9,8 лет; 556 (48,0%) мужчин. Длительность наблюдения 7,9±3,7 лет, медиана (Me) 10,2, интерквартильный размах Q25; Q75 (4,9; 10,6) лет. Информация о смертельных исходах у пациентов, включенных в регистр, была получена из Региональной информационной системы Тульской области.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения M±SD или Me и (Q25; Q75). Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных — с применением критерия $\chi^2$. Риск смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых причин оценивался методом многофакторного анализа с помощью модели Кокса. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

## Результаты

За 10 лет наблюдения умерли 509 (43,9%) пациентов. Кривая выживаемости Каплана-Мейера представлена на рисунке 1. Среди выживших и умерших средний возраст на дату включения в регистр был 67,0±9,6 и 71,9±9,3 лет, соответственно ($p<0,001$), доля мужчин — 48,0% (306) и 49,1% (250) ($p=0,49$). В группе умерших был исходно выше риск тромбоэмболических осложнений ($CHA_2DS_2$-VASc (C — Congestive Heart failure/LV dysfunction, H — Hypertension, A — Age ⩾75 years (2 ball), D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE (2 ball), V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque, A — Age 65-74 years,

S — Sex category, i.e. female gender) 4,47±1,64 и 3,69±1,45; p<0,05), по риску геморрагических осложнений группы сравнения значимо не различались (HAS-BLED (H — Hypertension, A — Abnormal renal and liver function, S — Stroke, B — Bleeding, L — Labile international normalized ratio, E — Elderly (65 years), D — Drugs or alcohol concomitantly) 2,49±1,17 и 2,48±1,27; p>0,05).

Частота различных причин смерти у умерших пациентов с ФП представлена на рисунке 2. Следует отметить, что доля умерших от сердечно-сосудистых причин была наибольшей (60%), из них половина случаев была обусловлена ИБС (30%), при этом доля случаев смерти от МИ была больше в 2,5 раза, чем доля случаев фатального инфаркта миокарда (ИМ) — 10 vs 4%. Доля умерших от ИБС без острого ИМ составила 26% (рисунок 2). Важно указать на то, что у пациентов с ФП, второй по частоте причиной смерти после ССЗ, была онкопатология (13%).

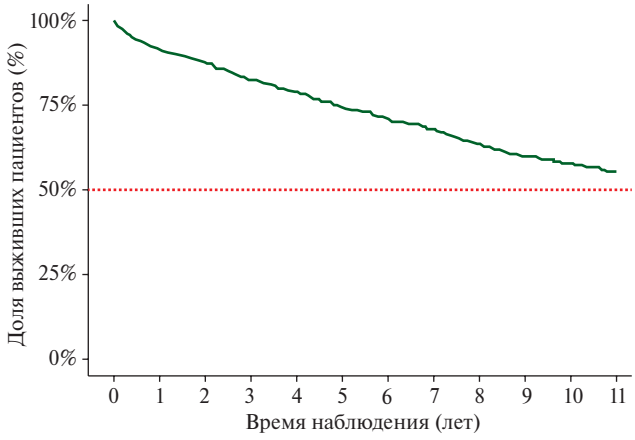



*Рис. 1* Кривая выживаемости пациентов с ФП за 10 лет наблюдения.
Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

Данные таблицы 1 указывают на то, что среди умерших в медицинском учреждении, по сравнению с умершими вне медицинского учреждения, значимо чаще причинами смерти были МИ, СД и COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Напротив, среди умерших вне медицинского учреждения достоверно чаще в качестве причины смерти указывались ИБС без острого ИМ, цереброваскулярная болезнь и онкопатология.

Среди пациентов с ФП наибольшей была доля умерших: с наличием сочетания ФП, АГ, ИБС, ХСН (46,4%), с перенесенными до включения

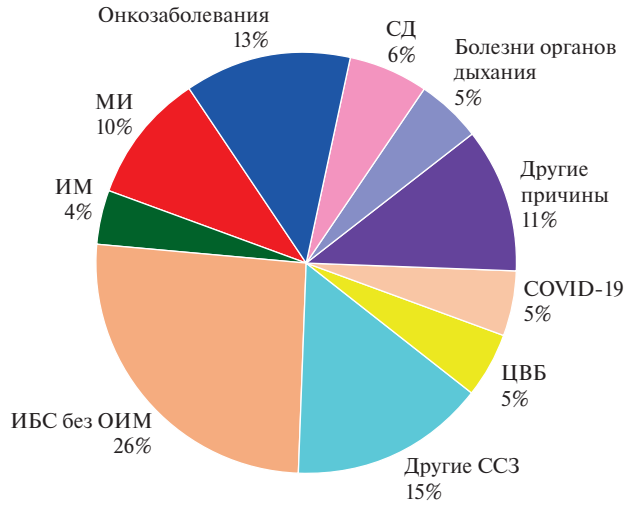



*Рис. 2* Причины смерти у пациентов с ФП за 10 лет наблюдения после выписки из стационара.
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019; РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний.

**Таблица 1**

Доля различных причин смерти пациентов с ФП
среди умерших в медицинском учреждении и вне его по данным 10 лет наблюдения

| Причины смерти, % (n) | Умершие в медицинском учреждении, n=254 | Умершие вне медицинского учреждения, n=252 | p |
|---|---|---|---|
| ИМ | 2,5 (7) | 4,0 (10) | 0,45 |
| ИБС без ОИМ | 19,3 (49) | 32,9 (83) | 0,001 |
| МИ | 17,3 (44) | 3,2 (8) | 0,001 |
| ЦВБ | 2,4 (6) | 7,9 (20) | 0,005 |
| Другие ССЗ | 11,4 (29) | 19,4 (49) | 0,01 |
| Онкопатология | 9,4 (24) | 17,1 (43) | 0,01 |
| СД 2 типа | 8,3 (21) | 4,0 (10) | 0,04 |
| Болезни органов дыхания | 5,1 (13) | 4,0 (10) | 0,53 |
| COVID-19 | 9,4 (24) | 0,4 (1) | 0,001 |
| Другие причины | 14,6 (37) | 7,1 (18) | 0,007 |

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МИ — мозговой инсульт, ОИМ — острый ИМ, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019.

**Таблица 2**

Многофакторный анализ риска смерти от всех причин за период 10 лет постгоспитального наблюдения больных с ФП с учетом профиля отделений (506 событий)

| Фактор | HR (95% ДИ) | p |
|---|---|---|
| Возраст | 1,04 (1,03-1,06) | <0,001 |
| Пол, М: n=556, Ж (реф): n=603 | 1,13 (0,94-1,36) | 0,188 |
| Пароксизмальная ФП (реф) | | |
| Персистирующая ФП | 1,06 (0,80-1,05) | 0,695 |
| Постоянная ФП | 1,36 (1,40-1,76) | 0,020 |
| ИМ в анамнезе* | 1,14 (0,93-1,39) | 0,206 |
| ОНМК (МИ и ТИА) в анамнезе* | 1,38 (1,09-1,76) | 0,008 |
| Сниженный уровень Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 1,49 (1,07-2,08) | 0,018 |
| СД 2 типа | 1,67 (1,36-2,05) | <0,001 |
| ХОБЛ | 2,02 (1,34-3,06) | 0,001 |
| ЧСС >80 уд./мин | 1,14 (0,94-1,37) | 0,184 |
| САД 110-139 мм рт.ст. (реф) | | |
| АД <110 мм рт.ст. | 1,96 (1,32-0,86) | 0,001 |
| САД ⩾140 мм рт.ст. | 1,05 (2,91-1,26) | 0,644 |
| Кардиологический профиль (реф) | | |
| Терапевтический профиль | 1,29 (0,95-1,16) | 0,102 |
| Неврологический профиль | 1,61 (1,39-1,76) | 0,005 |
| Другие отделения | 1,76 (2,25-2,24) | <0,001 |

Примечание: * — ИМ и ОНМК (МИ и ТИА) — совокупность случаев ИМ и ОНМК до госпитализации и острых случаев при референсной госпитализации. АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, реф — референс, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 3**

Многофакторный анализ риска смерти от сердечно-сосудистых причин за период 10 лет постгоспитального наблюдения больных с ФП с учетом профиля отделений (280 событий)

| Фактор | HR (95% ДИ) | p |
|---|---|---|
| Возраст | 1,06 (1,04-1,07) | <0,001 |
| Пол, М: n=556, Ж (реф): n=603 | 0,89 (0,70-1,14) | 0,371 |
| Пароксизмальная ФП (реф) | | |
| Персистирующая ФП | 1,11 (0,75-1,65) | 0,600 |
| Постоянная ФП | 1,61 (1,13-2,31) | 0,009 |
| ИМ в анамнезе* | 1,32 (1,01-1,73) | 0,043 |
| ОНМК (МИ и ТИА) в анамнезе* | 1,69 (1,24-2,29) | 0,001 |
| Сниженный уровень Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 1,39 (0,88-2,22) | 0,162 |
| СД 2 типа | 1,43 (1,07-1,90) | 0,015 |
| ХОБЛ | 1,70 (0,91-3,18) | 0,097 |
| ЧСС >80 уд./мин | 1,23 (0,96-1,58) | 0,100 |
| САД 110-139 мм рт.ст. (реф) | | |
| АД <110 мм рт.ст. | 1,82 (1,04-3,18) | 0,035 |
| САД ⩾140 мм рт.ст. | 1,02 (0,79-1,32) | 0,871 |
| Кардиологический профиль (реф) | | |
| Терапевтический профиль | 1,10 (0,72-1,70) | 0,104 |
| Неврологический профиль | 1,66 (1,08-2,53) | 0,005 |
| Другие отделения | 1,55 (1,13-2,13) | 0,007 |

Примечание: * — ИМ и ОНМК (МИ и ТИА) — совокупность случаев ИМ и ОНМК до госпитализации и острых случаев при референсной госпитализации. АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, реф — референс, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

в регистр острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (55,1%) и ИМ (52,9%). При сочетании перенесенных ОНМК и ИМ доля умерших была еще более высокой — 60,0% (24 из 40); в т.ч. при сочетании ФП, АГ, ИБС, ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе — 60,6% (20 из 33). Доля умерших за 10 лет среди пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП составила 34,7% (83 из 239) и была меньше в 1,48 раза, чем при постоянной форме — 51,4% 270 из 525, p<0,001.

Среди возрастных групп наименьшей была доля умерших среди лиц моложе 50 лет (27,5%; 51 из 185), особенно при наличии пароксизмальной формы ФП (17,8%; 8 из 45). Напротив, доля умерших была наиболее высокой в группе пациентов ⩾80 лет (66,4%; 97 из 146), особенно при наличии постоянной формы ФП (71,4%; 30 из 42). Значимых различий по этим показателям между мужчинами (45,0%; 250 из 556) и женщинами (43,0%; 259 из 344) не было (p=0,49).

Наименьшая частота смертельных исходов за 10-летний период зарегистрирована у пациентов с ФП, проходивших лечение в кардиологических отделениях (без неотложной кардиологии) — 33,7% (115 из 341), в отделениях терапевтического профиля — 37,0% (87 из 235), более высокая частота смертельных исходов отмечена среди пациентов, выписавшихся после лечения в отделениях неврологического профиля — 54,9% (101 из 184), неотложной кардиологии — 56,7% (76 из 134), а также в отделениях хирургического профиля — 47,9% (114 из 238).

По данным многофакторного анализа (таблицы 2 и 3) у больных с ФП были ассоциированы с более высоким риском смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин следующие факторы: более старший возраст (HR — hazard ratio, отношение рисков)=1,04; p<0,001 и HR=1,06; p<0,001, соответственно), постоянная форма ФП (HR=1,36; p=0,02 и HR=1,61; p=0,009), ОНМК в анамнезе (HR=1,38; p=0,008 и HR=1,69; p=0,001), СД (HR=1,67; p<0,001 и HR=1,43; p=0,015), уровень артериального давления <110 мм рт.ст. (HR=1,96; p=0,001 и HR=1,82; p=0,035).

**Таблица 4**

Многофакторный анализ риска смерти от мозгового инсульта больных с ФП за 10 лет наблюдения (59 событий)

| Фактор | HR (95% ДИ) | p |
|---|---|---|
| Возраст | 1,07 (1,04-1,11) | <0,001 |
| Пол, М: n=556, Ж (реф): n=603 | 0,80 (0,47-1,37) | 0,412 |
| ИМ в анамнезе* | 0,75 (0,43-1,32) | 0,322 |
| ОНМК (МИ и ТИА) в анамнезе* | 3,30 (1,96-5,53) | <0,001 |

Примечание: * — ИМ и ОНМК (МИ и ТИА) — совокупность случаев ИМ и ОНМК до госпитализации и острых случаев при референсной госпитализации. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, реф — референс, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 5**

Оценка риска смерти от всех причин у больных с ФП, перенесших ранее ИМ* или МИ (МИ, ОНМК)* (233 события у 439 пациентов)

| Фактор | HR (95% ДИ) | p |
|---|---|---|
| Возраст | 1,06 (1,05-1,08) | <0,001 |
| Пол, М: n=556, Ж (реф): n=603 | 1,09 (0,82-1,43) | 0,555 |
| Пароксизмальная ФП (реф) | | |
| Персистирующая ФП | 0,73 (0,50-1,08) | 0,120 |
| Постоянная ФП | 0,94 (0,65-1,34) | 0,721 |
| ИМ без МИ (реф) | | |
| МИ без ИМ | 1,11 (0,82-1,51) | 0,492 |
| ИМ и МИ | 1,04 (0,66-1,66) | 0,859 |
| Сниженный уровень Hb (муж <130 г/л, жен <120 г/л) | 0,93 (0,53-1,52) | 0,795 |
| СД 2 типа | 1,65 (1,20-2,26) | 0,0002 |
| ХОБЛ | 3,79 (1,84-7,80) | <0,001 |
| ЧСС >80 уд./мин | 1,31 (0,99-1,73) | 0,064 |

Примечание: * — случаи ИМ и ОНМК до референсной госпитализации. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, реф — референс, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

Между пациентами, госпитализированными в отделения кардиологического профиля и терапевтического профиля, значимых различий в показателях риска смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин выявлено не было (HR=1,29; p=0,102 и HR=1,10; p=0,104). Однако риск развития данных событий был значимо выше в группах пациентов с ФП, госпитализированных в отделения неврологического профиля (HR=1,61; p=0,005 и HR=1,66; p=0,005) и отделения другого профиля (HR=1,76; p<0,001 и HR =1,55; p=0,007).

Наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сниженного уровня гемоглобина (Hb) были ассоциированы с более высоким риском только смерти от всех причин (HR=2,02; p=0,001 и HR=1,49; p=0,018), а наличие ИМ в анамнезе — только с риском смерти от ССЗ (HR=1,32; p=0,043). Следует отметить, что пол пациентов не был значимо ассоциирован с риском вышеуказанных событий.

Из таблицы 4 следует, что с более высоким риском смерти от МИ был ассоциирован только факт наличия ОНМК в анамнезе (HR=3,30; p<0,001). Это свидетельствует о важности оказания должной лечебно-профилактической помощи пациентам с сочетанием ФП и ранее перенесенного ОНМК, которая должна быть направлена на снижение риска не только повторного ОНМК, но и смертельного исхода.

Результаты анализа риска смерти от всех причин у пациентов с ФП, имевших в анамнезе ИМ и/или ОНМК до даты включения в регистр (т.е. до референсной госпитализации), представлены в таблице 5. Видно, что у больных с ФП в сочетании с анамнезом перенесенных ИМ и/или ОНМК (по данным этапа включения в регистр) более высокий риск смерти от всех причин был значимо ассоциирован с более старшим возрастом (HR=1,06; p<0,001; т.е. на 6% с каждым дополнительным годом жизни), СД (HR=1,65; p=0,002), ХОБЛ (HR=3,79; p<0,001). При этом не выявлено значимой ассоциации с риском смерти следующих факторов: пола, наличия сочетания перенесенных ИМ и МИ, сниженного уровня Hb и частоты сердечных сокращений >80 уд./мин.

## Обсуждение

Полученные нами результаты 10-летнего наблюдения пациентов с ФП подтверждают данные о том, что на прогноз у этой категории больных существенно влияет совокупность сочетанной патологии (кардиальной и некардиальной) [10, 11]. При этом прогностически наиболее неблагоприятными являются перенесенные МИ и ИМ, СД 2 типа, ХОБЛ, постоянная форма ФП [10, 12].

Важно отметить, что большинство больных (86,7%), включенных в регистр РЕКВАЗА-ФП Тула, во время референсной госпитализации в многопрофильный стационар имели ⩾3 диагнозов ССЗ (включая ФП). Сочетание ФП с другими ССЗ было выявлено у 97,1% пациентов, в т.ч. с АГ у 87,5%, с ИБС у 75,1%, с ХСН у 81,4%. Среднее число этих диагнозов ССЗ (включая ФП) составило 3,4/1 больного. Доля лиц, перенесших ИМ, составила 21,1%, МИ — 23,8% [9]. Аналогичные результаты были получены ранее и в других исследованиях [10, 11]. Научную новизну и практическую значимость имеют полученные результаты при сравнительной характеристике больных с ФП в отделениях кардиологического, терапевтического, неврологического и хирургического профилей, они подчеркивают необходимость оптимизации междисциплинарного взаимодействия. Наиболее низкая частота смер-

тельных исходов среди пациентов, наблюдавшихся после госпитального лечения в отделениях кардиологического (без неотложной кардиологии) и терапевтического профилей, могла быть обусловлена как меньшей тяжестью коморбидной патологии, так и более высоким качеством назначенного лечения. В неврологическом и хирургическом отделениях кроме более тяжелого клинического состояния было ниже качество назначенной кардиоваскулярной фармакотерапии [9].

При анализе отдаленных исходов в рамках проспективных регистров больных ССЗ выявлено, что у лиц с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с пациентами с ФП без ХСН была выше доля умерших от всех причин [13].

По опубликованным в 2021г результатам нашего исследования [8] выявлено, что у пациентов с сочетанием ФП и ИБС смертность была больше в 2,9 раза, чем при отсутствии ИБС. У больных с ФП и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) за период наблюдения была выше, чем у лиц без ПИКС смертность от всех причин (в 1,4 раза). Выявлена значимая ассоциация факторов возраста, пола, наличия ИБС, перенесенного ранее ИМ с более высоким риском смерти (в 1,9 раза).

Согласно опубликованным нами ранее данным, среди всех случаев смерти пациентов с ФП на долю смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 61,8% [7]. В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) был проведен анализ причин смерти у 18113 пациентов с ФП, в котором на долю смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 37,4% всех смертей, при этом наиболее значимыми независимыми предикторами смерти от ССЗ в этой популяции были сердечная недостаточность (HR 3,02; p<0,001) и предшествующий ИМ (HR 2,05; p<0,001) [14].

По результатам 2-летнего наблюдательного исследования GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation) оценены исходы у 17162 пациентов с впервые диагностированной ФП [15]. Средний возраст составил 69,8±11,4 года, 43,8% были женщинами, а средний балл $CHA_2DS_2$-VASc был 3,3±1,6. Показатель смертности от всех причин составил 3,83 (3,62; 4,05)/100 человек. Летальные исходы чаще развивались в течение первых 4 мес. наблюдения (смертность 29%). Ранний более высокий риск смерти наблюдался независимо от типа ФП, но был выше при вновь диагностированной ФП, чем при других формах ФП (стандартизированный коэффициент смертности 1,41 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,19; 1,66] vs 1,19 [1,00; 1,41]). Уровень смертности от ССЗ, включая фатальные кровотечения, составил 1,55 (1,42; 1,70)/100 человек. Наиболее частыми причинами смерти были ХСН, внезапная смерть, острый коронарный синдром и ОНМК. Смертность от других причин была ниже (1,37 [1,25; 1,51]/100 человек), что, в основном, было обусловлено злокачественными новообразованиями, заболеваниями органов дыхания и инфекцией. С помощью многофакторного анализа установлена ассоциация более высокого риска смерти с пожилым возрастом, СД, ХСН, ОНМК в анамнезе, кровотечением в анамнезе, ХБП, курением и непароксизмальными формами ФП.

В ретроспективном наблюдательном исследовании Ţica O, et al. [16] наблюдались 1009 пациентов с ФП за период 2014-2017гг со средним возрастом 73±11 лет, 53% мужчин. Доля умерших составила 29% (291 пациент), из них от ХСН умерли 136 (47%) пациентов, преимущественно с высоким функциональным классом по NYHA (New-York Heart Association) (HR 2,45 на увеличение одного класса, 95% ДИ: 1,73-3,46; p<0,001) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (HR=1,05 на снижение 1%, 95% ДИ: 1,03-1,08; p<0,001). Умерли от сердечно-сосудистых причин 75 (26%) пациентов и имелась значимая ассоциация с АГ (HR 2,83, 95% ДИ: 1,36-5,90; p=0,005) и высокой ФВ ЛЖ (HR 1,08 на 1% увеличения, 95% ДИ: 1,05-1,11; p<0,001). Смерть от других причин у 80 (28%) пациентов была связана с клиническим ожирением (HR 2,20, 95% ДИ: 1,21-4,00; p=0,010) и высокой ФВ ЛЖ (1,10 на 1% увеличения, 95% ДИ: 1,06-1,13; p<0,001). Не отмечено значимой ассоциации между частотой смертельных исходов и формой ФП (p=0,77). У зарубежных авторов также показано, что наличие ХСН, особенно с низкой ФВ ЛЖ, ухудшает прогноз пациентов с ФП [17, 18].

По результатам крупного проспективного наблюдения пациентов с ФП (11028) в регистре EORP-AF (EURObservational Research Programme — Atrial Fibrillation) из 250 центров в 27 европейских странах [19], СД в анамнезе имелся у 2537 (23,0%). В ходе 2-летнего наблюдения СД был независимым фактором риска смерти от всех причин (HR 1,28, 95% ДИ: 1,08-1,52) и от сердечно-сосудистых причин (HR 1,41, 95% ДИ: 1,09-1,83).

В метаанализе, включавшем 71683 больных ФП из 4 исследований, коэффициент смертности составил 4,72%/год. На долю случаев смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 46% [20].

По результатам наблюдения пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах регистра РЕКВАЗА-ФП Тула выявлено, что более высокий риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин был наиболее значимо ассоциирован с возрастом, мужским полом, постоянной формой ФП, наличием ИМ и ОНМК в анамнезе, СД. При этом с ХОБЛ был ассоциирован только более высокий риск смерти от всех причин. Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежного исследования Realise AF (Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation): за 12 мес.

наблюдения показано, что по мере прогрессирования ФП от пароксизмальной до постоянной формы увеличивалась частота ССЗ и некардиальных заболеваний (ХСН, ИБС, ХОБЛ цереброваскулярных заболеваний и тромбоэмболических осложнений), а доля случаев пароксизмальной формы ФП снижалась [21].

**Ограничение исследования.** В настоящей работе не анализировалась информация о частоте развития нефатальных ИМ и МИ, числе госпитализаций по поводу ССЗ, проводившемся лечении за 10-летний период наблюдения.

## Заключение

За 10 лет наблюдения пациентов с ФП после выписки из различных отделений многопрофильного стационара умерли почти половина из них (43,9%). Наиболее высокая доля умерших (>50%) была зарегистрирована у пациентов с ФП в сочетании с анамнезом перенесенных ОНМК и ИМ, при наличии постоянной формы ФП и в возрастной группе ⩾80 лет. Прогностически неблагоприятными факторами также являлись: СД 2 типа, ХОБЛ, сниженный уровень Hb, систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. Наименьшая частота смертельных исходов за 10-летний период была у пациентов возрастной группы <50 лет (27,5%), особенно при наличии пароксизмальной формы ФП (17,8%). Имелись существенные различия доли умерших за 10 лет наблюдения в зависимости от профиля госпитального отделения, из которого выписывались пациенты: она была наиболее низкой среди пациентов, выписанных из отделений кардиологического профиля (без учета неотложной кардиологии) и терапевтического профиля, наиболее высокой — среди пациентов, выписанных из отделений неврологического и хирургического профиля, неотложной кардиологии. Анализ данных о том, в какой степени это обусловлено совокупной тяжестью сочетанной патологии, а в какой — различиями качества оказания лечебно-профилактической помощи отдельным группам пациентов с ФП, будет являться предметом наших дальнейших публикаций.

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

## Литература/References


1. Isabelle CG, Michiel R, Karina VB, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 2024;45(3):3314-414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. 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.
5. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(3):3996. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996.
6. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
7. Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреенко Е. Ю., Марцевич С. Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
8. Loukianov MM, Martsevich SYu, Andrenko EYu, et al. Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):702-13. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Андреенко Е. Ю. и др. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):702-13. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-03.
9. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of

Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF — Tula Registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):495-505. (In Russ.) Валиахметов М. Н., Гомова Т. А., Лукьянов М. М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.

10. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of Registry of Cardiovascular Diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
11. Yakusevich VV, Yakusevich VVl, Martsevich SYu, et al. Patients with atrial fibrillation in outpatient practice: clinical characteristics and outcomes over a 10-year observation period (data from the REQUAZA AF registry — Yaroslavl). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(5):486-94. (In Russ.) Якусевич В. В., Якусевич В.Вл., Марцевич С. Ю. и др. Пациенты с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной практике: клиническая характеристика и исходы за 10-летний период наблюдения (данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):486-94. doi:10.20996/1819-6446-2023-2945.
12. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Outpatient registry of cardiovascular diseases (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risk and outcomes in patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):470-80. (In Russ.) Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Амбулаторно-поликлинический Регистр КардиоВАскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):470-80. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480.
13. Loukianov MM, Martsevich SY, Mareev YV, et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):816-24. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мареев Ю. В. и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):816824. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-05.
14. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with Atrial fibrillation: A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. Circulation. 2013;128(20):2192-201. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
15. Bassand J-P, Acetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. Eur Heart J. 2016;37(38):2882-9. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
16. Țica O, Țica O, Bunting KV, et al. Post-mortem examination of high mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation. BMC Med. 2022;20:331. doi:10.1186/s12916-022-02533-8.
17. Chung S, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Stroke and Systemic Embolism and Other Adverse Outcomes of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Patients With Atrial Fibrillation (from the COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation [CODE-AF]). Am J Cardiol. 2020;125(1):68-75. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.035.
18. Cottin Y, Maalem Ben Messaoud B, Monin A, et al. Temporal relationship between atrial fibrillation and heart failure development analysis from a nationwide database. J Clin Med. 2021;10(21):5101. doi:10.3390/jcm10215101.
19. Ding WY, Kotalczyk A, Boriani G, et al. Impact of diabetes on the management and outcomes in atrial fibrillation: an analysis from the ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry. Eur J Internal Med. 2022;103:41-9. doi:10.1016/j.ejim.2022.04.026.
20. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
21. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2012;5(4):632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4269.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА

Лукьянов М.М.[1], Марцевич С.Ю.[1], Якушин С.С.[2], Андреенко Е.Ю.[1], Переверзева К.Г.[2], Козминский А.Н.[2], Правкина Е.А.[2], Кляшторный В.Г.[1], Драпкина О.М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

**Цель.** Оценить в рамках амбулаторно-поликлинического регистра исходы за 10 лет наблюдения и риски развития неблагоприятных событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Материал и методы.** В амбулаторно-поликлиническом регистре РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний) на базе 3 поликлиник г. Рязань наблюдались 3690 пациентов с ССЗ (возраст 66,1±12,9 лет; 28,0% мужчин). За 2012-2023гг (наблюдение 8,2±3,3 лет) оценены исходы: смерть, инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), госпитализация по поводу ССЗ. Информация об исходах получена из медицинской документации, опросов, электронных баз данных.

**Результаты.** За 10 лет умерли 1595 (43,2%) пациентов, из них от ССЗ — 51%, от онкопатологии — 12%. Наибольшей была доля умерших среди пациентов с наличием до включения в регистр анамнеза МИ (69,7%) и ИМ (61,5%), сочетания артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП) — 79%, возраста ⩾80 лет — 85,9%. Наиболее высокий риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин был ассоциирован с возрастом (HR — hazard ratio (отношение рисков)=1,06 и HR=1,07; p<0,001); мужским полом (HR=1,70 и HR=1,62; p<0,001); МИ в анамнезе (HR=1,86 и HR=2,13; p<0,001); сахарным диабетом 2 типа (HR=1,55 и HR=1,67; p<0,001); сниженным уровнем гемоглобина (HR=1,66 и HR=1,72; p<0,001); курением (HR=1,51; p=0,001 и HR=1,72; p=0,003), соответственно. Риск развития ИМ в наибольшей степени был ассоциирован с мужским полом и анамнезом ИМ (HR=1,77 и HR=2,61; p<0,001), риск развития МИ — с ФП и анамнезом МИ (HR=1,65 и 3,78; p<0,001), с систолическим артериальным давлением <110 мм рт.ст. (HR=2,72; p=0,01). Госпитализация по поводу ССЗ не чаще 1 раза/2 года была ассоциирована с более низким риском смерти (в 1,9 раза), с более высоким риском (в 1,6 раза) — при большей частоте.

**Заключение.** За 10 лет наблюдения умерли 43,2% пациентов с ССЗ. Наиболее высокая частота смертельных исходов была при анамнезе перенесенных МИ и ИМ, сахарного диабета, при сочетании АГ, ИБС, ХСН и ФП, сниженном уровне гемоглобина. Госпитализация по поводу ССЗ не чаще 1 раза/2 года была прогностически благоприятна, но при большей ее частоте ассоциировалась с повышением риска смерти.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, проспективный регистр, мультиморбидность, исходы, оценка риска смерти.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 11/11-2024
**Рецензия получена** 20/11-2024
**Принята к публикации** 28/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Андреенко Е.Ю., Переверзева К.Г., Козминский А.Н., Правкина Е.А., Кляшторный В.Г., Драпкина О.М. Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4269. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269. EDN ROSGNE

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

[Лукьянов М.М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Андреенко Е.Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Переверзева К.Г. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Козминский А.Н. — к.м.н., ассистент центра симуляционного обучения и аккредитации, ORCID: 0009-0005-7143-7992, Правкина Е.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-7114-435X, Кляшторный В.Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry

Luk'yanov M. M.[1], Martsevich S. Yu.[1], Yakushin S. S.[2], Andreenko E. Yu.[1], Pereverzeva K. G.[2], Kozminsky A. N.[2], Pravkina E. A.[2], Klyashtorny V. G.[1], Drapkina O. M.[1]

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

**Aim.** To evaluate outcomes over 10-year follow-up and risks of adverse events in patients with cardiovascular disease (CVD) within the outpatient registry.

**Material and methods.** In the RECVAZA outpatient registry based on 3 Ryazan clinics, 3690 patients with CVD (age, 66,1±12,9 years; men, 28,0%) were observed. For 2012-2023 (follow-up, 8,2±3,3 years), the following outcomes were assessed: death, myocardial infarction (MI), stroke, hospitalization for CVD. Information on outcomes was obtained from medical records, surveys, electronic databases.

**Results.** Over 10 years, 1595 patients (43,2%) died, 51% of whom died from CVD and 12% from cancer. The highest proportion of deaths was among patients with prior stroke (69,7%) and MI (61,5%) before inclusion in the registry, a combination of hypertension (HTN), coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF) — 79%, age ⩾80 years — 85,9%. The highest all-cause and cardiovascular death risk was associated with age (hazard ratio (HR))=1,06 and HR=1,07; p<0,001); male sex (HR=1,70 and HR=1,62; p<0,001); prior stroke (HR=1,86 and HR=2,13; p<0,001); type 2 diabetes (HR=1,55 and HR=1,67; p<0,001); low hemoglobin level (HR=1,66 and HR=1,72; p<0,001); smoking (HR=1,51; p=0,001 and HR=1,72; p=0,003), respectively. The risk of MI was associated to the greatest extent with male sex and prior MI (HR=1,77 and HR=2,61; p<0,001), while the risk of stroke — with AF and prior stroke (HR=1,65 and 3,78; p<0,001) and systolic blood pressure <110 mm Hg (HR=2,72; p=0,01). Hospitalization for CVD no more than once per 2 years was associated with a lower risk of death (1,9 times), a higher frequency — with a higher risk (1,6 times).

**Conclusion.** Over 10-year follow-up, 43,2% of patients with CVD died. The highest death rate was in patients with a history of stroke and MI, diabetes, with a combination of HTN, CAD, HF and AF, low hemoglobin levels. Hospitalization for CVD no more than once per 2 years was prognostically favorable, but with a higher frequency it was associated with an increased risk of death.

**Keywords:** cardiovascular diseases, prospective registry, multimorbidity, outcomes, death risk assessment.

**Relationships and Activities:** none.

Luk'yanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S.Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Andreenko E.Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Kozminsky A. N. ORCID: 0009-0005-7143-7992, Pravkina E. A. ORCID: 0000-0001-7114-435X, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: loukmed@gmail.com

**Received:** 11/11-2024
**Revision Received:** 20/11-2024
**Accepted:** 28/11-2024

**For citation:** Luk'yanov M. M., Martsevich S.Yu., Yakushin S. S., Andreenko E.Yu., Pereverzeva K. G., Kozminsky A. N., Pravkina E. A., Klyashtorny V. G., Drapkina O. M. Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4269. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269. EDN ROSGNE

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, HR — hazard ratio (отношение рисков).

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у коморбидных пациентов, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

### Что добавляют результаты исследования?

- Дана характеристика групп пациентов с ССЗ и различной долей умерших за 10-летний период, определены основные факторы, определяющие риск фатального исхода.
- Охарактеризованы группы пациентов с ССЗ и наиболее высокой долей умерших за 10 лет наблюдения.
- Выявлено, что госпитализация по поводу ССЗ не чаще 1 раза/2 года ассоциирована с меньшим риском смерти за 10 лет, а более частая — с более высоким.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- The presence of cardiovascular diseases (CVD), especially in comorbid patients, is associated with an unfavorable prognosis.

### What might this study add?

- The characteristics of groups of patients with CVD and different proportions of deaths over a 10-year period are given; the main risk factors of a fatal outcome are identified.
- The groups of patients with CVD and with the highest proportion of deaths over 10-year follow-up are characterized.
- Hospitalization for CVD no more than once per 2 years is associated with a lower death risk over 10 years, and more frequent hospitalization is associated with a higher risk.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на существенные достижения в совершенствовании их профилактики, диагностики и лечения, остаются одной из наиболее частых причин смерти населения от неинфекционных заболеваний[1] [1-3]. Важной составляющей в разработке новых подходов к решению данной проблемы является оценка отдаленных исходов, результатов длительного наблюдения пациентов с ССЗ в условиях клинической практики, причем наиболее объективными методами для этого являются рандомизированные контролируемые исследования и медицинские регистры, созданные в строгом соответствии с требованиями доказательной медицины. Следует отметить, что создание медицинских регистров является предпочтительным методом для наиболее репрезентативной оценки клинической практики [4, 5].

Обобщение данных 10-летнего наблюдения является более информативным и практически значимым, чем оценка менее длительного периода, с точки зрения определения долгосрочного прогноза, риска развития фатальных и жизнеугрожающих осложнений, поскольку включает большее число событий и позволяет с большей точностью осуществить многофакторный статистический анализ, создавать прогностические модели и шкалы [6-8]. Принципиально важной задачей является выявление в условиях амбулаторно-поликлинической практики групп пациентов с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода, в т.ч. с учетом фактора мультиморбидности [9-11].

Цель исследования — оценить в рамках амбулаторно-поликлинического регистра исходы за 10 лет наблюдения и риски развития неблагоприятных событий у больных с ССЗ.

## Материал и методы

В амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний) включены 3690 больных артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012г, сентябре-ноябре 2012г и январе-феврале 2013г, соответственно. Среди включенных в регистр были 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщин. Средний возраст пациентов — 66,1±12,9 лет. Более детально дизайн исследования был изложен ранее [12, 13].

Длительность наблюдения пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА, составила 8,2±3,3 года (медиана (Me) 10,2 года; интерквартильный размах (Q25; Q75) 5,9; 10,5). Доля наблюдавшихся не <10 лет (с учетом умерших в более ранние сроки) составила 58,2%. Данные о жизненном статусе удалось получить у 97,5%) участников, не удалось — в 2,5% случаев.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде M±SD или Me (Q25; Q75). Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных — с применением критерия $\chi^2$. Риск развития анализируемых неблагоприятных событий (смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), риск развития комбинированной СС конечной точки (смерть от СС причин, нефатальный ИМ, нефатальный МИ, операции реваскуляризации) оценивались методом многофакторного анализа путем создания модели Кокса с определением показателей отношения рисков (HR — hazard ratio) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки риска госпитализаций по поводу ССЗ применяли регрессию Пуассона с оценкой показателя отношения частоты развития событий (Incidence Rate Ratio, IRR). В многофакторные модели включались только факторы, имевшие значимую ассоциацию по отношению хотя бы к одному из вышеперечисленных событий. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

## Результаты

За 10 лет наблюдения умерло 1595 (43,2%) из 3690 пациентов. Среди всех случаев смерти доля умерших от сердечно-сосудистых причин составила 51%, в т.ч. наиболее часто регистрировались причины смерти в виде цереброваскулярной болезни — 17% и ИБС без острого ИМ — 12% (рисунок 1). При этом следует отметить, что мозговой инсульт (МИ) был причиной смерти в 1,4 раза чаще, чем ИМ (10 vs 7%, p=0,002). Другие хронические неинфекционные заболевания (болезни органов дыхания, сахарный диабет (СД) 2 типа, онкопатология) были зарегистрированы в качестве причины смерти в 18% случаев, из них наиболее часто — онкологические заболевания (12%).

Наибольшей была доля умерших при сочетании АГ, ИБС, ХСН, ФП (67,0%; 331 из 494 человек, при перенесенных до включения в регистр ОНМК (69,7%; 248 из 356 человек) и ИМ (61,5%; 259 из 421). При сочетании критериев данных когорт доля умерших была еще более высокой: АГ, ИБС, ХСН, ФП + ИМ в анамнезе — 79,0% (83 из 105 пациентов); АГ, ИБС, ХСН, ФП + ОНМК в анамнезе — 84,3% (70 из 83 пациентов); ИМ и ОНМК в анамнезе — 83,8% (62 из 74 пациентов); АГ, ИБС, ХСН, ФП + ИМ и ОНМК в анамнезе — 90,0% (27 из 30 пациентов).

Частота смертельных исходов была наименьшей среди пациентов, имевших на дату включения в регистр только АГ без сочетания с другими ССЗ (ИБС, ХСН, ФП, ОНМК) — 21,9% (157 из 716). Среди возрастных групп наименьшей была

[1] World Health Organization Mortality Database. http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/. Published 2024. Accessed October 15, 2024.

**Таблица 1**

Параметры регрессии Кокса для события "смерть от всех причин" (1595 событий)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,063 | <0,001 | 1,057 | 1,068 |
| Пол (женский — реф) | 1,698 | <0,001 | 1,508 | 1,912 |
| Отягощенная наследственность ССЗ | 1,248 | 0,013 | 1,047 | 1,486 |
| ФП | 1,396 | <0,001 | 1,234 | 1,580 |
| ИМ в анамнезе | 1,208 | 0,009 | 1,049 | 1,390 |
| МИ в анамнезе | 1,864 | <0,001 | 1,611 | 2,156 |
| Сниженный Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 1,656 | <0,001 | 1,400 | 1,959 |
| Повышенный Hb (мужчины >180 г/л, женщины >160 г/л) | 1,433 | 0,030 | 1,036 | 1,982 |
| ЧСС ⩾80 уд./мин | 1,213 | 0,001 | 1,084 | 1,357 |
| СД 2 типа | 1,555 | <0,001 | 1,379 | 1,753 |
| ХОБЛ | 1,354 | <0,001 | 1,154 | 1,588 |
| СКФ <45 мл/мин/1,73 м$^2$ | 1,294 | 0,018 | 1,044 | 1,604 |
| Курение (не курил/отказ от курения — реф) | 1,509 | 0,001 | 1,194 | 1,907 |
| Стенокардия 3-4 ФК | 1,219 | 0,001 | 1,081 | 1,374 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, реф — референс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 2**

Параметры регрессии Кокса для события "смерть от ССЗ" (760 событий)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,069 | <0,001 | 1,060 | 1,077 |
| Пол (женский — реф) | 1,618 | <0,001 | 1,364 | 1,919 |
| Отягощенная наследственность ССЗ | 1,505 | 0,003 | 1,147 | 1,975 |
| ХСН 3-4 ФК | 1,199 | 0,042 | 1,006 | 1,429 |
| ФП | 1,426 | <0,001 | 1,197 | 1,699 |
| ИМ в анамнезе | 1,386 | 0,001 | 1,145 | 1,676 |
| МИ в анамнезе | 2,131 | <0,001 | 1,759 | 2,582 |
| Сниженный Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 1,676 | <0,001 | 1,320 | 2,127 |
| ЧСС ⩾80 уд./мин | 1,188 | 0,038 | 1,010 | 1,398 |
| СД 2 типа | 1,666 | <0,001 | 1,406 | 1,975 |
| Курение (не курил/отказ от курения — реф) | 1,716 | 0,003 | 1,195 | 2,464 |
| Стенокардия 3-4 ФК | 1,317 | 0,003 | 1,098 | 1,579 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, реф — референс, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

доля умерших среди лиц моложе 50 лет (14,1%; 49 из 347), наибольшей — в группе ⩾80 лет (85,9%; 516 из 601). Доля умерших среди мужчин (48,0%; 502 из 1046) была значимо выше (p<0,001), чем среди женщин (41,3%; 1093 из 2644), несмотря на то, что средний возраст мужчин на дату включения в регистр был меньше на 4,2 года (63,2±13,2 vs 67,4±12,5 лет; p<0,001).

На рисунке 2 представлена кривая выживаемости кривая Каплана-Мейера, которая имеет почти линейный характер в течение периода наблюдения.

В таблице 1 приведены параметры регрессии Кокса для события "смерть от всех причин", из которых следует, что риск данного события был значимо выше при наличии каждого из 14 факторов, включенных в модель, особенно при наличии факторов мужского пола (в 1,7 раза), сниженного уровня гемоглобина (Hb) (в 1,66 раза), МИ в анамнезе (в 1,86 раза), СД (в 1,55 раза) и курения (в 1,51 раза).

С более высоким риском смерти от ССЗ были ассоциированы 12 из 16 факторов, указанных в таблице 2. В наибольшей степени риск данного события был выше у мужчин (в 1,62 раза), при наличии МИ в анамнезе (в 2,13 раза), сниженного Hb (в 1,68 раза) и СД 2 типа (в 1,67 раза).

Из данных таблицы 3 следует, что с более высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки были значимо ассоциированы все 14 факторов модели, в особенности

**Таблица 3**

Параметры регрессии Кокса для комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный МИ, операции реваскуляризации; 1070 событий)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,049 | <0,001 | 1,042 | 1,056 |
| Пол (женский — реф) | 1,720 | <0,001 | 1,492 | 1,982 |
| Отягощенная наследственность ССЗ | 1,262 | 0,017 | 1,042 | 1,530 |
| ХСН 3-4 ФК | 1,200 | 0,018 | 1,032 | 1,396 |
| ФП | 1,419 | <0,001 | 1,219 | 1,651 |
| ИМ в анамнезе | 1,460 | <0,001 | 1,239 | 1,722 |
| МИ в анамнезе | 2,091 | <0,001 | 1,766 | 2,477 |
| Сниженный Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 1,530 | <0,001 | 1,241 | 1,885 |
| Повышенный Hb (мужчины >180 г/л, женщины >160 г/л) | 1,479 | 0,042 | 1,014 | 2,157 |
| ЧСС ⩾80 уд./мин | 1,234 | 0,003 | 1,075 | 1,415 |
| СД 2 типа | 1,481 | <0,001 | 1,280 | 1,713 |
| ХОБЛ | 1,249 | 0,028 | 1,024 | 1,524 |
| Курение (не курил/отказ от курения — реф) | 1,390 | 0,019 | 1,054 | 1,833 |
| Стенокардия 3-4 ФК | 1,243 | 0,005 | 1,068 | 1,446 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, реф — референс, СС — сердечно-сосудистая(-ые), СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 4**

Параметры регрессии Кокса для события "ИМ" (193 события, из них 156 нефатальных)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,012 | 0,091 | 0,998 | 1,025 |
| Пол (женский — реф) | 1,769 | <0,001 | 1,299 | 2,408 |
| ИМ в анамнезе | 2,611 | <0,001 | 1,835 | 3,714 |
| СД 2 типа | 1,650 | 0,003 | 1,189 | 2,291 |
| Стенокардия 3-4 ФК | 1,423 | 0,053 | 0,996 | 2,035 |
| СКФ <45 мл/мин/1,73 м$^2$ | 1,718 | 0,079 | 0,939 | 3,143 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, реф — референс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 5**

Параметры регрессии Кокса для события "МИ" (280 событий, из них 210 нефатальных)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,045 | <0,001 | 1,033 | 1,057 |
| Пол (женский — реф) | 1,454 | 0,005 | 1,117 | 1,894 |
| МИ в анамнезе | 3,781 | <0,001 | 2,854 | 5,010 |
| СД 2 типа | 1,447 | 0,010 | 1,091 | 1,917 |
| ФП | 1,654 | <0,001 | 1,246 | 2,194 |
| Повышенный Hb (мужчины >180 г/л, женщины >160 г/л) | 1,954 | 0,026 | 1,082 | 3,529 |
| ЧСС ⩾80 уд./мин | 1,578 | 0,001 | 1,219 | 2,043 |
| САД (110-139 мм рт.ст. — реф) | | | | |
| <110 мм рт.ст. | 2,719 | 0,013 | 1,231 | 6,005 |
| ⩾140 мм рт.ст. | 1,186 | 0,230 | 0,898 | 1,568 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МИ — мозговой инсульт, реф — референс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков).

риск данного события был выше у мужчин (в 1,72 раза), при наличии МИ в анамнезе (в 2,1 раза), сниженного Hb (в 1,53 раза) и СД 2 типа (в 1,48 раза).

С более высоким риском развития ИМ были значимо ассоциированы 3 из 6 факторов, указанных в таблице 4, риск был выше у мужчин (в 1,77

**Таблица 6**

Параметры регрессии Пуассона для числа госпитализаций у пациентов с ССЗ (2939 событий)

| Фактор | IRR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 0,994 | 0,001 | 0,990 | 0,997 |
| Пол (женский — реф) | 1,164 | <0,001 | 1,071 | 1,266 |
| Стенокардия 3-4 ФК | 1,490 | <0,001 | 1,360 | 1,633 |
| ХСН 3-4 ФК | 1,254 | <0,001 | 1,143 | 1,376 |
| ФП | 1,591 | <0,001 | 1,449 | 1,747 |
| ИМ в анамнезе | 1,421 | <0,001 | 1,283 | 1,574 |
| МИ в анамнезе | 0,684 | <0,001 | 0,587 | 0,797 |
| СД 2 типа | 0,976 | 0,611 | 0,890 | 1,071 |
| Сниженный Hb (мужчины <130 г/л, женщины <120 г/л) | 0,738 | <0,001 | 0,636 | 0,858 |
| Образование (высшее — реф) | | | | |
| Не высшее | 0,938 | 0,154 | 0,859 | 1,024 |
| Общий холестерин (⩽5 ммоль/л — реф) | | | | |
| >5,0-6,5 ммоль/л | 0,950 | 0,255 | 0,869 | 1,038 |
| >6,5-8,0 ммоль/л | 1,437 | <0,001 | 1,281 | 1,611 |
| >8,0 ммоль/л | 1,599 | <0,001 | 1,275 | 2,006 |
| ХОБЛ | 1,238 | 0,001 | 1,092 | 1,404 |
| СКФ <45 мл/мин/1,73 м$^2$ | 0,930 | 0,418 | 0,779 | 1,109 |
| САД (110-139 мм рт.ст. — реф) | | | | |
| <110 мм рт.ст. | 1,031 | 0,864 | 0,730 | 1,455 |
| ⩾140 мм рт.ст. | 1,082 | 0,060 | 0,967 | 1,175 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, реф — референс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, Hb — гемоглобин, IRR — Incidence Rate Ratio (отношение частоты развития событий).

**Таблица 7**

Оценка ассоциации риска смерти от всех причин
и наличия госпитализаций по поводу ССЗ за 10 лет наблюдения (1595 событий)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,08 | <0,001 | 1,074 | 1,085 |
| Пол (женский — реф) | 1,72 | <0,001 | 1,55 | 1,92 |
| Наличие госпитализаций | 0,63 | <0,001 | 0,57 | 0,71 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, реф — референс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HR — hazard ratio (отношение рисков).

**Таблица 8**

Оценка ассоциации риска смерти от всех причин
и частоты госпитализаций по поводу ССЗ за 10 лет наблюдения (1595 событий)

| Фактор | HR | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, на 1 год | 1,08 | <0,001 | 1,074 | 1,085 |
| Пол (женский — реф) | 1,69 | <0,001 | 1,52 | 1,89 |
| Частота госпитализаций (0 — реф) | | | | |
| ⩽1 раза/2 года | 0,52 | <0,001 | 0,46 | 0,58 |
| >1 раза/2 года | 1,64 | <0,001 | 1,36 | 1,97 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДИ — доверительный интервал, реф — референс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HR — hazard ratio (отношение рисков).

раза), при наличии в анамнезе ИМ (в 2,61 раза) и СД 2 типа (в 1,65 раза).

Риск развития МИ был значимо выше при наличии 5 из 8 факторов модели, представленной в таблице 5: МИ в анамнезе (в 3,78 раза), ФП (в 1,65 раза), частота сердечных сокращений ⩾80 уд./мин (в 1,58 раза), повышенный уровень Hb (в 1,96 раза) и уровень систолического артериального давления <110 мм рт.ст. (в 2,72 раза).

Из 3690 пациентов 1292 (35,0%) были госпитализированы по поводу ССЗ за период наблюдения, общее число госпитализаций составило 2939, т.е. повторными были 1647 (56,0%) из них, при этом однократно госпитализировались 17,9% от числа

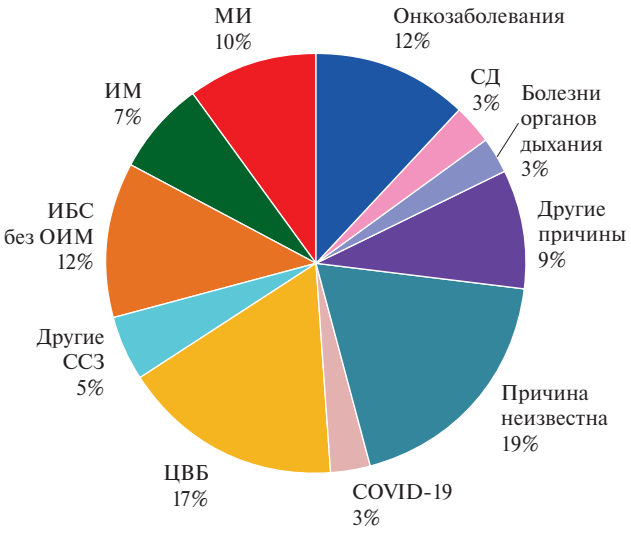



*Рис. 1* Причины смерти у 1595 умерших больных из 3690, включенных в регистр РЕКВАЗА.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019; РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний.

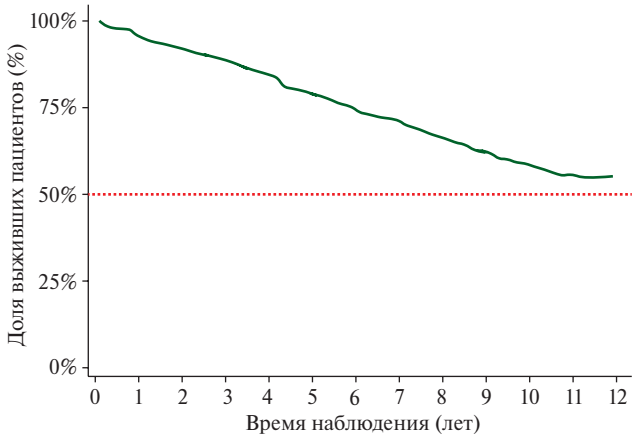



*Рис. 2* Кривая выживаемости пациентов с ССЗ за период наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний.

включенных в регистр, ⩾2 раз — 17,1%. С более высоким риском госпитализации по поводу ССЗ были значимо ассоциированы 10 из 14 факторов, указанных в таблице 6. Важно отметить, что 7 из этих 10 факторов были значимо ассоциированы с более высоким риском госпитализации по поводу ССЗ, причем в наибольшей степени: ФП — на 59%; стенокардия 3-4 функционального класса (ФК) на 49%; ИМ в анамнезе на 42%; гиперхолестеринемия >8 ммоль/л на 60%. В то же время, 3 из 10 факторов были значимо ассоциированы с меньшим риском госпитализации: возраст (на 0,6% с каждым годом жизни), ОНМК в анамнезе (на 32%) и сниженный уровень Hb (на 26%). Принципиальным является противоречие, заключающееся в том, что эти 3 фактора ассоциированы с более высоким риском смерти, но одновременно с меньшими шансами на госпитализацию по поводу ССЗ.

Важно отметить, что доля умерших среди негоспитализировавшихся пациентов составила 47,4% (1137 из 2398 человек) и была выше, чем среди госпитализировавшихся однократно — 42,8% (270 из 631) и повторно — 28,4% (188 из 661); различия были значимы (p=0,038 и p<0,001, соответственно).

Из данных многофакторного анализа (таблица 7) следует, что наличие госпитализации по поводу ССЗ было значимо ассоциировано с более низким риском смерти от всех причин (на 36,7%). Принципиально важно подчеркнуть, что при частоте госпитализаций <1 раза/2 года риск смерти был ниже, чем у негоспитализировавшихся, на 48,3%, но при частоте >1 раза/2 года риск смерти от всех причин был выше на 63,7% (таблица 8).

## Обсуждение

Многие системы оценки риска ССЗ, включая SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [7], Framingham [14], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) [15] и др., используются для относительно здоровых лиц, а не при наличии ССЗ или высоком/очень высоком риске, связанном с другими причинами, такими как СД или хроническая болезнь почек, требующем коррекции этих состояний. Лица с ССЗ или СД относятся к категории высокого риска [3]. В медицинской литературе ограничены данные о создании проспективных регистров, комплексно включавших больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП, в рамках которых изучались исходы и влияние на риск развития сердечно-сосудистых событий факторов анамнеза, особенностей клинического течения ССЗ и их сочетаний, сопутствующей патологии [16].

В регистре РЕКВАЗА, включавшем пациентов с диагнозами АГ, ИБС, ХСН и ФП, оценены исходы за 10 лет наблюдения. Наибольшей была доля умерших при наличии до включения в регистр: анамнеза МИ и ИМ, сочетания АГ, ИБС, ХСН, ФП. Риск развития МИ в наибольшей степени был ассоциирован с ФП и анамнезом МИ, риск ИМ — с мужским полом и анамнезом ИМ, что согласуется с данными многочисленных исследований. В частности, известно, что в отдалённые сроки после МИ сохраняется высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также повышен риск смерти. По данным Dhamoon MS, et al. (2007), у пациентов после первичного МИ риск развития повторного события был больше в 9 раз, а риск ИМ и сердечно-сосудистой смерти — в 2-3 раза [17]. Известно, что

ФП сопряжена с возрастанием риска смерти, нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, повышает риск смерти в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин [18]. Основные риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП включают высокий риск развития МИ и системных тромбоэмболий, ассоциированных с высокой летальностью [19]. По данным проспективных регистров частота значимых сердечно-сосудистых осложнений в течение года после перенесенного ИМ составляет ~20%, а в последующие 3 года — еще 20% [20, 21]. По результатам настоящего исследования доля умерших с наличием сочетания АГ, ИБС, ХСН, ФП составила 67,0%, а при сочетании критериев данной когорты с ИМ или МИ была еще более высокой (79,0 и 83,8%, соответственно); при сочетании АГ, ИБС, ХСН, ФП, перенесенных ИМ и ОНМК — 90,0%. У мультиморбидных пациентов с ССЗ, в частности с ИБС, к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам относятся МИ и ИМ, особенно сочетание перенесенных МИ и ИМ в анамнезе [9]. Сочетание нескольких ССЗ значимо утяжеляет прогноз больных, как было показано в ряде исследований, однако в большинстве работ изучали сочетание не >2-3 ССЗ с менее длительным сроком наблюдения [22, 23]. Риск смерти у коморбидных пациентов существенно выше, чем у лиц с наличием только одного заболевания. Это обусловлено, в частности тем, что существующие болезни взаимно отягощают друг друга, повышают риск возникновения новых заболеваний, а в итоге имеется более высокий суммарный риск фатальных и нефатальных осложнений [2].

Согласно результатам настоящей работы, наиболее высокий риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин был ассоциирован с такими факторами, как возраст, мужской пол, курение, МИ в анамнезе, СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сниженный уровень Hb, из которых только курение и сниженный уровень Hb являются модифицируемыми и поэтому требуют особого внимания с точки зрения возможности снижения суммарного риска неблагоприятного исхода. У курящих с ССЗ риск смерти больше на 50%, а в среднем продолжительность жизни меньше на 10 лет [1]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований СД 2 типа ассоциирован с 2-кратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. По результатам настоящего исследования СД был ассоциирован с повышением риска развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки в 1,48 раза. По данным многочисленных исследований наличие ХОБЛ неблагоприятно влияет на исходы у пациентов с ССЗ. У пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу ХСН, ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, был выше риск летального исхода по сравнению с пациентами без ХОБЛ [25]. При обострениях ХОБЛ не только утяжеляются респираторные симптомы и картина заболевания, но и возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [26].

В настоящем исследовании было показано, что сниженный уровень Hb повышает риск смерти от всех причин в 1,66 раза, риск смерти от ССЗ — в 1,68 раза, риск развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки — в 1,53 раза, в то время как повышенный уровень Hb ассоциируется с повышением риска развития МИ в 1,96 раза. Эти результаты сходны с данными других авторов. В проспективном 3-летнем исследовании, включавшем 197 152 больных ССЗ, наблюдалась U-образная зависимость между уровнем Hb и частотой смертельных исходов от всех причин. HR составило 1,76 и 1,7, соответственно, при низком и высоком уровнях Hb [27]. В другом проспективном 25-летнем когортном исследовании, выполненном на репрезентативной выборке населения Японии без исходных клинических проявлений ССЗ (n=7217), было показано, что риск смерти от ССЗ был повышен как у лиц с низким уровнем, так и с высоким уровнем Hb (HR 1,40; 95% ДИ: 1,08-1,82 и HR 1,49; 95% ДИ: 1,14-1,96, соответственно). При анализе сердечно-сосудистых причин смерти наиболее выраженные U-образные ассоциации были получены для смерти от МИ [28].

В настоящем исследовании выявлено, что при частоте госпитализаций по поводу ССЗ <1 раза/2 года риск смерти был ниже, чем у негоспитализировавшихся, на 48,3%, но при частоте >1 раза/2 года риск смерти от всех причин был выше на 63,7%. Ранее проведенные исследования свидетельствуют о том, что госпитализации по поводу ССЗ, в частности по поводу сердечной недостаточности (СН), ассоциированы с более высоким риском смерти пациентов при краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном наблюдении [29, 30]. Однако эти данные неоднозначны, в большинстве работ не оценивается число предыдущих госпитализаций по поводу СН, они ограничены относительно небольшими группами пациентов. В этом контексте важны данные метаанализа [31], включившего 143 867 пациентов с ХСН, у которых авторы выявили связь между повторными госпитализациями и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых и от всех причин. В исследовании, проведённом в Швеции, были проанализированы данные 3878 пациентов с ХСН. Выявлено, что по сравнению с пациентами без повторных госпитализаций по поводу ХСН более высокий риск смерти от ССЗ и от всех причин был у лиц с наличием ⩾2 госпитализаций [32].

В исследовании Akita K, et al. [33] у 1730 пациентов с острой СН было установлено, что на-

личие в анамнезе повторных предшествовавших госпитализаций было независимым фактором риска смерти от всех причин по сравнению с однократной предыдущей госпитализацией в анамнезе (HR=1,53; 95% ДИ: 1,10-2,13) или отсутствием предыдущих госпитализаций (HR=1,37, 95% ДИ: 1,01-1,85). Наличие в анамнезе одной госпитализации не было значимым фактором риска смерти от всех причин (HR=0,89, 95% ДИ: 0,66-1,20) [33].

Важным резервом для снижения риска неблагоприятных событий являются оптимизация алгоритма госпитализации пациентов с ССЗ, в т.ч. и плановой, повышение преемственности между амбулаторно-поликлиническим и госпитальным этапами оказания медицинской помощи.

Оценка риска неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ необходима для определения тактики лечебно-профилактической помощи на индивидуальном уровне. Если оценка пользы от прекращения курения, снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления у отдельных пациентов достаточно проста на основании рестратификации риска по шкалам SCORE и SCORE2, то принятие персонализированных решений о лечении и профилактических вмешательствах и оценка их потенциальной пользы у больных с ССЗ более сложны и требуют комплексного подхода. Выявление пациентов, которые получат наибольшую пользу от коррекции тактики лечебно-профилактической помощи и максимальное снижение суммарного риска неблагоприятного исхода, имеет приоритетное значение для правильного распределения усилий и ресурсов здравоохранения [2].

**Ограничения исследования.** В модели не включались факторы назначения различных групп лекарственных препаратов, анализ ассоциации которых с исходами будет представлен в последующей публикации.

## Заключение

За 10 лет наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА умерли 43,2% пациентов с ССЗ, при этом среди когорт с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода (перенесенные ИМ и МИ, сердечно-сосудистая мультиморбидность, фоновые СД и ХОБЛ) доля умерших от всех причин и от сердечно-сосудистых причин была наибольшей (61,5-90%). Риск смерти был наиболее высоким при наличии таких факторов, как мужской пол, перенесенные ИМ и МИ, фоновые СД и ХОБЛ, сниженный уровень Hb, курение, а также старший возраст.

Большинство факторов, ассоциированных с повышенным риском неблагоприятного исхода, было ассоциировано и с более высоким риском госпитализации по поводу ССЗ. Однако несколько факторов неблагоприятного прогноза (возраст, перенесенный МИ, сниженный уровень Hb, ФП, стенокардия 3-4 ФК, ХСН 3-4 ФК), напротив, ассоциировались с меньшим риском госпитализации. Кроме того, прогностически неблагоприятные факторы наличия СД 2 типа и сниженных значений скорости клубочковой фильтрации не были значимо ассоциированы с риском госпитализации. Госпитализация по поводу ССЗ не чаще 1 раза/2 года была прогностически благоприятна, но при большей ее частоте ассоциировалась с повышением риска смерти. Выявление на амбулаторно-поликлиническом этапе групп пациентов с ССЗ, имеющих наиболее высокий риск неблагоприятного исхода, оптимизация алгоритма определения показаний к профильной госпитализации являются существенным резервом улучшения прогноза и снижения частоты смертельных исходов у данной категории больных.

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

## Литература/References

1. 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.
2. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation. Gidelines. M.: ROPNIZ, OOO "Siliceya-Poligraf", 2023, 44 p. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2023, 44 с. ISBN: 978-5-6049087-8-5. doi:10.15829/ROPNIZ-m1-2023. EDN OCKJVC.
5. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П.,

Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
9. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024; 23(3):3996. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996.
10. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
11. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2017;67(658):235236. doi:10.3399/bjgp17X690857.
12. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
13. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Outpatient registry of cardiovascular diseases (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):470-80. (In Russ.) Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10(5):470-80. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480.
14. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation. 2002;105:310-5. doi:10.1161/hc0302.102575.
16. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):53-62. (In Russ.) Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):53-62. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.
17. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke. Stroke. 2007; 38:1752-8. doi:10.1161/STROKEAHA.106.480988.
18. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J. 2013;34:1061-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
19. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke. 1996;27:1760-4. doi:10.1161/01.str.27.10.1760.
20. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018;4(1):25-35. doi:10.1093/ehjcvp/pvx009.
21. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
22. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOZ IBS register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-6.
23. Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):2443. (In Russ.) Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):2443. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443.
24. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:22152222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
25. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. Circulation. 2006; 114(1_supplement):I-430-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943.
26. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(1):51-7. doi:10.1164/rccm.201711-2239OC.

27. Graham FJ, Friday JM, Pellicori P, et al. Assessment of haemoglobin and serum markers of iron deficiency in people with cardiovascular disease. Heart. 2023;109(17):1294-301. doi:10.1136/heartjnl-2022-322145.
28. Kawashima M, Hisamatsu T, Harada A, et al. Relationship Between Hemoglobin Concentration and Cardiovascular Disease Mortality in a 25-Year Follow-up Study. Circ J. 2024;88(5):742-50. doi:10.1253/circj.CJ-23-0725.
29. Fluck D, Murray P, Robin J, et al. Early emergency readmission frequency as an indicator of short-, medium- and long-term mortality post-discharge from hospital. Intern Emerg Med. 2021;16(6):1497-505. doi:10.1007/s11739-020-02599-3.
30. Huusko J, Tuominen S, Studer R, et al. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2406-17. doi:10.1002/ehf2.12792.
31. Ketabi M, Mohammadi Z, Fereidouni Z, et al. The Effect of Recurrent Heart Failure Hospitalizations on the Risk of Cardiovascular and all-Cause Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Cardiol Rep. 2024;26(10):1113-12. doi:10.1007/s11886-024-02112-8.
32. Lindmark K, Boman K, Stålhammar J, et al. Recurrent heart failure hospitalizations increase the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with heart failure in Sweden: a real-world study. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2144-53. doi:10.1002/ehf2.13296.
33. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. Circ J. 2019;83(6):1261-8. doi:10.1253/circj.CJ-18-1087.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4271.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4271
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса у пациента молодого возраста с миокардиальным мостиком. Клинический случай

Новохатская Е. А., Лимонова А. С., Ершова А. И., Драпкина О. М.

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

**Введение.** Преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) может возникать на фоне различных состояний, включая ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатии различного генеза, клапанные патологии, изменение частоты сердечных сокращений, острую тромбоэмболию легочной артерии, анестезию, изменения внутригрудного давления, травмы грудной клетки, новообразования и др. Впервые выявленная полная БЛНПГ в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями расценивается как острый коронарный синдром и требует незамедлительной госпитализации.

**Результаты.** Представлен клинический случай бессимптомной преходящей полной БЛНПГ у мужчины 36 лет без гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного русла, с выявленным миокардиальным мостиком в среднем сегменте передней межжелудочковой ветви, стенозирующем просвет до 30%.

**Заключение.** С учетом выявленных в ходе инструментального обследования данных, изучалась вероятность возникновения преходящей полной БЛНПГ на фоне компрессии передней межжелудочковой ветви миокардиальным мостиком, а также вероятность тахи-индуциированных преходящих БЛНПГ.

**Ключевые слова:** преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса, клинический случай, миокардиальный мостик, сердечная память, синдром Шатерье.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

**Поступила** 12/11-2024
**Рецензия получена** 15/11-2024
**Принята к публикации** 01/12-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Новохатская Е. А., Лимонова А. С., Ершова А. И., Драпкина О. М. Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса у пациента молодого возраста с миокардиальным мостиком. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4271. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4271. EDN ZVICGN

## Transient left bundle branch block in a young patient with a myocardial bridge: a case report

Novokhatskaya E. A., Limonova A. S., Ershova A. I., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Introduction.** Transient complete left bundle branch block (LBBB) may occur against the background of various conditions, including coronary artery disease, cardiomyopathy of various origins, valvular diseases, heart rate abnormalities, acute pulmonary embolism, anesthesia, intrathoracic pressure changes, chest trauma, tumors, etc. Newly diagnosed complete LBBB in combination with the corresponding clinical manifestations is regarded as an acute coronary syndrome and requires immediate hospitalization.

**Results.** A case of asymptomatic transient complete LBBB in a 36-year-old man without hemodynamically significant coronary atherosclerosis, with a myocardial bridge in the middle segment of left anterior descending artery with stenosis of 30%.

**Conclusion.** Taking into account the paraclinical data, we studied the probability of transient complete LBBB against the background of left anterior descending artery myocardial bridging, as well as the probability of tachycardia-induced transient LBBB.

**Keywords:** transient complete left bundle branch block, case report, myocardial bridge, cardiac memory, Chatterjee phenomenon.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

Novokhatskaya E. A.* ORCID: 0000-0002-9354-3383, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: lisabet244@gmail.com

**Received:** 12/11-2024
**Revision Received:** 15/11-2024
**Accepted:** 01/12-2024

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: lisabet244@gmail.com

[Новохатская Е. А.* — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-9354-3383, Лимонова А. С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, 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].

**For citation:** Novokhatskaya E. A., Limonova A. S., Ershova A. I., Drapkina O. M. Transient left bundle branch block in a young patient with a myocardial bridge: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4271. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4271. EDN ZVICGN

АД — артериальное давление, КМД — коронарная микрососудистая дисфункция, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — миокардиальный мостик, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Ключевые моменты**

- Описан клинический случай пациента молодого возраста с бессимптомной преходящей полной блокадой левой ножки пучка Гиса, явившейся причиной повторных экстренных госпитализаций. Значимого коронарного атеросклероза выявлено не было.
- Определение этиологии бессимптомной полной блокады левой ножки пучка Гиса у молодых пациентов без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет оптимизировать тактику ведения таких пациентов. С социально-экономической точки зрения это способствует снижению частоты повторных необоснованных госпитализаций и объема дополнительных обследований.

**Key messages**

- A case of a young patient with asymptomatic transient complete left bundle branch block, which was the cause of repeated emergency hospitalizations, is described. No significant coronary atherosclerosis was detected.
- Determination of the etiology of asymptomatic complete left bundle branch block in young patients without significant coronary atherosclerosis is of great clinical importance, since it optimizes the management of such patients. From a socio-economic point of view, this helps to reduce the frequency of repeated unjustified hospitalizations and the volume of additional examinations.

## Введение

Согласно статистическим данным, в России ежегодно выполняется до 500 тыс. коронароангиографий (КАГ). При этом необходимость в реваскуляризации миокарда возникает лишь в 50% случаев [1]. Наличие преходящей полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на электрокардиограмме (ЭКГ) затрудняет диагностику ишемии миокарда, т.к. подобные нарушения внутрижелудочковой проводимости могут маскировать или имитировать острый инфаркт миокарда [2]. Преходящие БЛНПГ также усложняют диагностику ишемии, поскольку впоследствии нормально проводимые циклы могут демонстрировать нарушения процессов реполяризации, известные как феномен "сердечной памяти" [3-5].

Установлено, что полная БЛНПГ может развиваться не только в результате органических поражений миокарда, таких как ишемия или фиброзирующия изменения, но и под воздействием различных экстракардиальных факторов и функциональных состояний. К таким состояниям относятся электролитные нарушения, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, а также эффекты, вызванные неадекватной физической активностью или стрессовыми ситуациями [3].

Определение причин преходящей БЛНПГ у молодых пациентов без явных органических заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет важное социально-экономическое значение, т.к. позволит существенно снизить риск гипердиагностики различных состояний, потенциально влияющих на прогноз и качество жизни. Кроме того, это может способствовать уменьшению частоты и продолжительности госпитализаций, а также снижению необходимости в использовании дорогостоящих инвазивных методов исследования [5].

## Клинический случай

### Информация о пациенте

Пациенту М. 37 лет, с артериальной гипертензией в анамнезе, было предложено принять участие в исследовании "Изучение интероцепции сердца у здоровых людей и пациентов с сердечно-сосудистой патологией", проводимом в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Из анамнеза известно, что с 2023г страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст. С июня 2023г регулярно принимает антигипертензивную терапию в виде лерканидипина 10 мг/сут. без достижения целевых уровней АД. Не курит 5 лет, стаж курения ~20 лет, до 20 сигарет/сут. Индекс массы тела на момент осмотра 34,7 кг/м$^2$. Семейный анамнез: отец (67 лет) и мать (65 лет) страдают сахарным диабетом 2 типа. В течение последних месяцев в анамнезе острая респираторная вирусная инфекция, тонзиллитов, лихорадки не было.

Однако в сентябре 2024г в связи с выявленной полной БЛНПГ при плановом прохождении ЭКГ (рисунок 1), пациент был госпитализирован с направительным диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) (таблица 1). На момент госпитализации пациент жалоб не предъявлял. В анализах крови уровень тропонина I составил 0,023 нг/мл (без динамики), уровень NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) — 44 пг/мл, D-димера — 196 нг/мл. Для оценки структурно-функционального состояния сердца проведена эхокардиография (ЭхоКГ): выявлена незначительная дилатация обоих предсердий. Конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) — 106 мл, конечно-систолический объем ЛЖ — 41 мл. Локальная сократимость ЛЖ не нарушена. Фракция выброса (ФВ) — 61%. Межжелудочковая перегородка (МЖП) — 1,1 см. Асинхрония МЖП. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена.

С целью исключения транзиторной ишемии была проведена стресс-ЭхоКГ на фоне приема лерканидипина 10 мг/сут., по результатам которой: исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 уд./мин, на фоне субмаксимальной ЧСС (156 уд./мин) уровень АД до 174/81 мм рт.ст., зон гипокинезии в ответ на нагрузку не выявлено, сохранялась асинхрония МЖП. Во время всего исследования регистрировалась полная БЛНПГ, ФВ — 72%. Однако проба была выполнена не по стандартному протоколу, ввиду чего интерпретация результатов затруднительна. Для оценки степени поражения коронарного русла была выполнена КАГ, по результатам которой стенозов коронарных артерий (КА) не выявлено: отмечалась неровность контуров диагональной, огибающей, правой КА. В среднем сегменте передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) выявлен миокардиальный мостик (ММ), стенозирующий просвет артерии в систолу на 30%. По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей атеросклеротических изменений не выявлено. Таким образом, острое повреждение миокарда ишемического и воспалительного генеза, тромбоэмболия легочной артерии, электролитные нарушения были исключены. На ЭКГ в течение всей госпитализации сохранялась полная БЛНПГ.

18.09.2024 при регистрации ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 75 уд./мин. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V4 (рисунок 2). Учитывая отсутствие клинической симптоматики и исключение других причин инверсий зубца Т, изменения были расценены как проявление феномена "сердечной памяти". Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение кардиолога на терапии валсартан 80 мг/сут., амлодипин 5 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут.

В октябре 2024г выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), суточное мониторирование АД, по результатам которых в течение суток выявлены множественные бессимптомные эпизоды преходящей полной БЛНПГ, возникающие преимущественно на фоне ЧСС: 75-85 уд./мин, единичные эпизоды блокады на фоне 100-120 уд./мин (рисунок 3).

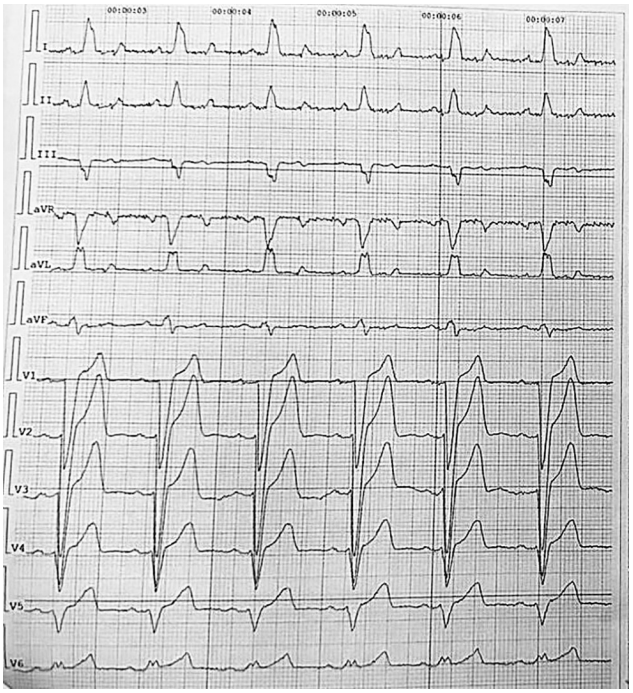



*Рис. 1* ЭКГ с преходящей полной БЛНПГ.
Примечание: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма.

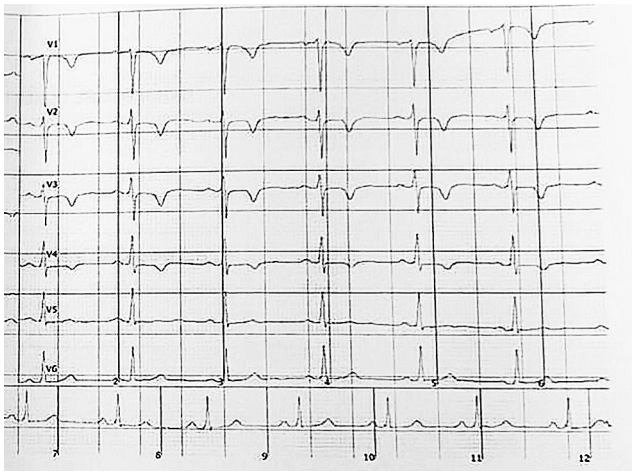



*Рис. 2* Инверсия зубца Т в передних отведениях. Феномен "сердечной памяти".

Известно, что в мае 2023г, в возрасте 36 лет, пациент планово обратился в поликлинику для прохождения диспансеризации, жалоб на момент осмотра не предъявлял. При осмотре зарегистрировано повышение АД до 150/90 мм рт.ст., на ЭКГ впервые выявлена полная БЛНПГ, в связи с чем

**Таблица 1**

Временна́я шкала

| | |
|---|---|
| 16.05.2023 | • **Амбулаторно на ЭКГ — впервые выявленная полная БЛНПГ на фоне ЧСС 72 уд./мин.** АД 150/100 мм рт.ст.<br>• **Экстренная госпитализация.**<br>• **Тропонин I** (полуколичественный метод) — 0,006 нг/мл (0-0,29 нг/мл). **NT-proBNP** — 44,3 пг/мл (0-125 пг/мл). **D-димер** — 196 нг/мл (<243 нг/мг). **ЭхоКГ:** Полости сердца не расширены. Локальная сократимость ЛЖ не нарушена. ФВ 62%. МЖП — 1,2 см. Парадоксальное движение МЖП. Диастолическая дисфункция 1 типа. |
| 23.05.2023 | • **МСКТ КА:** протяженный (26 мм) ММ в среднем сегменте ПМЖВ глубиной до 3 мм, стенозирование в диастолу до 50%. |
| 20.06.2024 | • **ЭКГ:** ритм синусовый с ЧСС 65 уд./мин. Зубец Т отрицательный в отведениях III, V1-V3. БЛНПГ не выявлена. |
| 09.09.2024 | • **Амбулаторно ЭКГ:** ритм синусовый с ЧСС 102 уд./мин. Полная БЛНПГ на фоне ЧСС 68 уд./мин. **Экстренная госпитализация с направительным диагнозом "ОКС".**<br>• **ЭхоКГ:** ЛП 40×48 мм. ПП 32×41 мм. Локальная сократимость ЛЖ не нарушена. ФВ 61%. МЖП — 1,1 см. Асинхрония МЖП. ТЗСЛЖ 1,1 мм. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена.<br>• **Тропонин I** — 0,023 нг/мл (в динамике 0,024 нг/мл) (0-0,29 нг/мл). **NT-proBNP** — 44,21 пг/мл (0-125 пг/мл). **D-димер** — 63 нг/мл (<243 нг/мг). **ХС общий** — 6,1 ммоль/л. **ХС ЛНП** — 3,86 ммоль/л. **СРБ** — 0,77 мг/л (<5 мг/л).<br>• **УЗДГ БЦА:** Умеренные начальные признаки атеросклеротических изменений БЦА.<br>• **Стресс-ЭхоКГ:** исходная ЧСС 74 уд./мин, на фоне субмаксимальной ЧСС (156 уд./мин) уровень АД до 174/81 мм рт.ст., зон гипокинезии в ответ на нагрузку не выявлено, сохранялась асинхрония МЖП. Во время всего исследования полная БЛНПГ, ФВ 72%. |
| 17.09.2024 | • **ЭКГ:** ритм синусовый с ЧСС 68 уд./мин. Полная БЛНПГ.<br>• **КАГ:** КА — неровность контуров. ПМЖВ — в среднем сегменте ММ, стенозирующий просвет артерии в систолу на 30%. |
| 18.09.2024 | • **ЭКГ:** ритм синусовый с ЧСС 75 уд./мин. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V4. |
| 18.10.2024 | • **ХМ-ЭКГ:** ритм: синусовый с ЧСС 54-80-155 уд./мин. Нарушение проводимости сердца: преходящая полная БЛНПГ. Эпизодов элевации/депрессии сегмента ST не обнаружено. Пауз >3,0 сек не зарегистрировано.<br>• **ЭхоКГ:** ЛП 4,8×6,2 см. ПП 4,5×5,6 см. ТЗСЛЖ 0,9 см. Толщина МЖП 1,0 см. Гипертрофия ЛЖ — МЖП в области выносящего тракта. ФВ 67%. Дилатация обоих предсердий. МР 2 ст. ТР 2 ст. |

Примечание: АД — артериальное давление, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — миокардиальный мостик, МР — митральная регургитация, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография. ОКС — острый коронарный синдром, ПП — правое предсердие, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТР — трикуспидальная регургитация, УЗДГ БЦА — ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

был экстренно госпитализирован в городскую клиническую больницу. Проводилась дифференциальная диагностика изменений на ЭКГ с ОКС и другими возможными причинами диффузных нарушений процессов реполяризации. Поскольку пациент ангинозных болей или иных клинических проявлений, подозрительных в отношении ишемии миокарда не отмечал, уровни маркеров острого повреждения миокарда (тропонин I) были в пределах референсного диапазона, по данным ЭхоКГ зон нарушений локальной и диффузной сократимости выявлено не было, диагноз ОКС был исключен (таблица 1). Препараты, вызывающие нарушения процессов реполяризации, ранее не назначались, электролиты, показатели общего анализа крови, скорости оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка были в норме, данных за острый воспалительный процесс получено не было. Пациент был выписан под наблюдение врача-кардиолога с рекомендациями по приему гипотензивной терапии в виде лизиноприла.

Амбулаторно была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА — выявлен протяженный (26 мм) ММ в среднем сегменте ПМЖВ глубиной до 3 мм, со стенозированием в диастолу до 50%.

В июне 2024г на ЭКГ впервые отметили инверсию зубца Т в отведениях III, V1-V3, предложена госпитализация с целью исключения ишемии миокарда, от которой пациент отказался, продолжено динамическое наблюдение. Аналогичная картина сохранялась на ЭКГ до сентября 2024г.

**Результаты физикального осмотра**

Объективно: пациент повышенного питания. Общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Температура 36,7° С. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны ритмичные, звучные. Шумов нет. Перкуторно размеры сердца в норме. ЧСС 87 уд./мин. АД 145/80 мм рт.ст. на обеих руках. Живот мягкий безболезненный. Печень у края рёберной дуги. Периферических отёков нет. Пульсация на периферических артериях сохранена.

**Динамика и исходы**

Проведено повторное ЭхоКГ исследование (18.10.2024): ЭхоКГ-картина без отрицательной динамики. С учетом выявленных структурных изменений пациенту рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и сцинтиграфии с нагрузкой в плановом порядке с целью исключения миокардиального фиброза, а также на-

рушения перфузии миокарда на фоне физических нагрузок.

## Обсуждение

Тактика ведения и прогностическое значение различаются в зависимости от нозологической формы заболевания, а учитывая высокую частоту стенозирующего коронарного атеросклероза, важно определить, ассоциирована ли полная БЛНПГ с поражением КА или с другим структурным заболеванием сердца. Основываясь на данных анамнеза (отсутствие клинической симптоматики), данных лабораторных (нормальный уровень электролитов, маркеров воспаления) и инструментальных исследований (отсутствие выраженных структурных изменений по данным ЭхоКГ, гемодинамически значимого поражения КА по результатам КАГ), у пациента были исключены значимый атеросклероз КА и другие возможные функциональные изменения как потенциальные причины возникновения преходящей БЛНПГ.

Принимая во внимание выявленную структурную аномалию строения ПМЖВ, была проанализирована литература на тему возможной связи возникновения преходящей БЛНПГ с ММ. ММ — это врожденная патология, при которой сегмент эпикардиальной артерии проходит внутримышечно, в большинстве случаев поражая ПМЖВ [6]. Хотя наличие ММ носит преимущественно доброкачественный характер, его наличие может быть причиной развития ишемии миокарда [7, 8], дисфункции ЛЖ и нарушения проводимости, в т.ч. преходящей БЛНПГ [4, 7]. Известно, что ~85% коронарного кровотока осуществляется в диастолу, в то время как для ММ характерно систолическое сжатие артерии, что клинически, казалось бы, не имеет большого значения [6, 8]. Однако на фоне дополнительных патофизиологических факторов, которые будут рассмотрены далее, возникает динамическая систоло-диастолическая компрессия туннелированной артерии, что потенциально приводит к транзиторной ишемии миокарда и является причиной вышеуказанных изменений на ЭКГ [6, 8].

Согласно общепринятой классификации, выявленный у представленного пациента ММ расценивается как глубокий (⩾2 мм), протяженный (⩾25 мм), и потенциально способный вызывать клинические проявления ишемии миокарда [6, 8]. Это имеет большое значение, поскольку ММ данной локализации может затрагивать как септальные ветви, кровоснабжающие проводящую систему сердца и переднюю часть МЖП, так и диагональные артерии с развитием нарушений перфузии в области передней стенки ЛЖ и верхушки [9]. Хотя глубина залегания и является определяющим фактором, гемодинамическое воздействие ММ зависит также от ориентации мостика относительно волокон миокарда и наличия рыхлой соединительной или жировой ткани вокруг артерии [8].

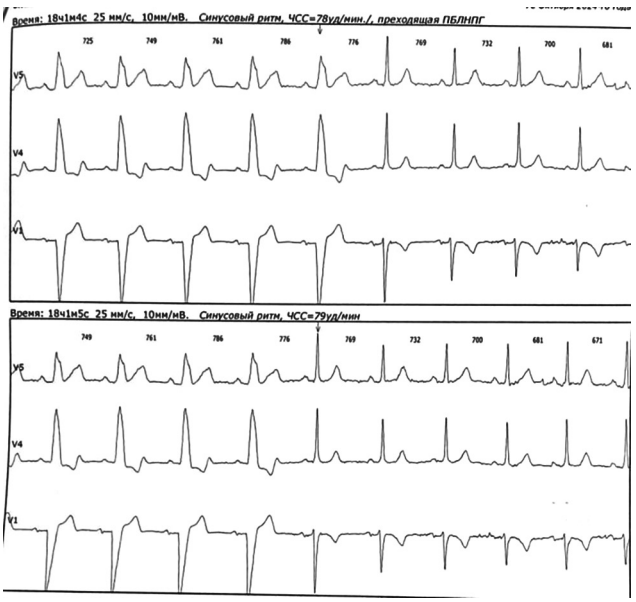



*Рис. 3* Преходящая БЛНПГ по данным ХМ-ЭКГ.
Примечание: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Рассмотрим дополнительные клинические и патофизиологические факторы, которые могли вызвать или усугубить симптомы ишемии миокарда. Так, на фоне развития артериальной гипертонии и гипертрофии ЛЖ, возможно усиление диастолической дисфункции ЛЖ с компрессией артерий, в т.ч. в диастолу, что приводит к ухудшению перфузии миокарда [6, 7].

Увеличение коронарной вазоконстрикции и ухудшение перфузии миокарда возможно также на фоне тахикардии. За счет активации симпатической нервной системы на фоне физических нагрузок или эмоционального стресса, сокращается время диастолического расслабления миокарда, в результате чего может возникать частотно-индуцированная БЛПНГ [3, 5, 6]. Данный механизм подробно изучался во время теста на толерантность к физической нагрузке. Исследования показали, что БЛНПГ, возникшая на фоне физической нагрузки, может быть предиктором более высокого риска серьезных сердечных событий (19%) и смерти (29%) по сравнению с соответствующими контрольными группами (10 и 25%) [3, 5].

При подробном анализе результатов ХМ-ЭКГ обследованного нами пациента убедительных данных за развитие преходящей полной БЛНПГ на фоне повышения ЧСС получено не было. Хотя эпизоды БЛНПГ были зарегистрированы исключительно в период бодрствования пациента, основная их часть возникала при ЧСС 75-85 уд./мин, и четкой связи с повышенной физической активностью вы-

явлено не было. Также отсутствовала связь возникновения блокады с повышением уровня АД.

Стоит обратить внимание на расхождение данных о степени компрессии ММ по результатам проведенных нашему пациенту МСКТ КА (стеноз до 50% в диастолу) и КАГ (стеноз до 30% в систолу). Это подчеркивает необходимость критической оценки методов визуализации. В литературе именно КАГ является золотым стандартом диагностики ММ [8]. МСКТ КА в целом имеет высокую точность для обнаружения стенозов КА, однако при определенных условиях (трудности с задержкой дыхания, избыточный вес, тахикардия) качество полученных изображений по данным МСКТ КА снижается. Согласно литературным данным и результатам метаанализов, чувствительность МСКТ КА составляет >90%, а специфичность ⩾80% [10]. Таким образом, при обсуждении интерпретации данного клинического случая мы основываемся на данных КАГ, как более информативном методе.

Учитывая гемодинамически незначимый стеноз по данным проведенной КАГ, вероятно имеют место дополнительные факторы, играющие роль в развитии транзиторной БЛНПГ у нашего пациента. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов от 2024г, у значительной части пациентов, которым проводится КАГ по поводу стенокардии, обструкции эпикардиальных КА нет [7]. При этом у 10-30% пациентов выявляется значимая ишемия миокарда при проведении стресс-теста, вызванная структурными или функциональными изменениями в коронарном микроциркуляторном русле (в т.ч. наличие ММ) и/или аномальной вазоконстрикцией КА [8, 9]. Развитию коронарной микрососудистой дисфункции (КМД) способствуют курение, возраст, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [11]. КМД и вазоспастическая стенокардия могут сосуществовать, что связано с худшим прогнозом. Учитывая неинформативность ранее проведенной стрессЭхоКГ, для оценки наличия ишемических нарушений миокарда в зонах перфузии интрамиокардиальным сегментом ПМЖВ и оценки резервного кровотока, нашему пациенту было рекомендовано проведение нагрузочного визуализационного теста с целью верификации ишемии в области перфузии интрамиокардиальным сегментом ПМЖВ (стресс-ЭхоКГ/позитронно-эмиссионная компьютерная томография) [6, 7].

В описанном в литературе проспективном нерандомизированном исследовании, целью которого было выявление факторов риска развития полной БЛНПГ, описано включение 93 пациентов (49,5% мужчины) с полной БЛНПГ на ЭКГ, выявленной на скрининговых осмотрах. Указанные пациенты не имели врожденных или приобретенных пороков, гипертрофических кардиомиопатий, опухолей сердца. Из 93 пациентов — 23 (25,8%) не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последующем у 16 (69,6%) из этих 23 пациентов при проведении МРТ сердца с гадолинием были обнаружены признаки перенесенного ранее миокардита, который и был, по мнению исследователей, причиной развития полной БЛНПГ [12]. Возникновение бессимптомной полной БЛНПГ у пациентов с перенесенным миокардитом описывают и другие авторы, основываясь на картине диффузного поражения миокарда, подтвержденного биопсией у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ [13]. У обследуемого нами пациента с учётом отсутствия воспалительных изменений в крови и клиники, а также указаний на перенесенные инфекционные заболевания в анамнезе, не было чётких данных за активно протекающий миокардит. Однако для уточнения наличия фиброзных изменений миокарда, пациенту было рекомендовано проведение МРТ сердца.

При выборе тактики ведения таких пациентов, с целью оценки целесообразности повторных госпитализаций, можно обратиться к рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов от 2024г [7]. В настоящее время изолированное выявление полной БЛНПГ у пациентов низкого риска без соответствующей клинической картины не трактуется как проявление ишемии миокарда и не является поводом для экстренной госпитализации [2, 14]. У представленного пациента предтестовая вероятность обструктивной ишемической болезни сердца очень низкая (⩽5%), в таких случаях рекомендуется рассмотреть возможность отсрочки инвазивных диагностических исследований [7]. Однако на момент повторной госпитализации, по данным амбулаторного МСКТ КА от 2023г, был описан стеноз ПМЖВ до 50% в диастолу, что в соответствии с пороговыми значениями (40%) является гемодинамически значимым поражением. Также обратим внимание на неоднократно предлагаемые пациенту госпитализации при регистрации на ЭКГ стойких глубоких отрицательных зубцов Т. У пациентов с преходящей полной БЛНПГ необходимо проводить дифференциальную диагностику на предмет выявления синдрома Шатерье и исключения других причин инверсий зубца Т. Данный феномен включает в себя изменения реполяризации миокарда после эпизодов нарушения внутрижелудочковой проводимости и возникает в т.ч. у людей, не имеющих явных гемодинамических или структурных аномалий или ишемии миокарда [3, 5, 14]. Лежащие в основе синдрома Шатерье внутри-

клеточные механизмы на данный момент до конца не изучены. Существующие данные указывают на потерю внутриклеточного калия с модификацией специфических калиевых каналов и изменения в процессе фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) [15], что приводит к изменению реполяризации.

В литературе описаны случаи преходящей полной БЛНПГ у детей, у которых были исключены структурные патологии сердца на основании МРТ и ишемия миокарда по результатам стресс-ЭхоКГ. Авторы обсуждают вклад генетических особенностей, однако на текущий момент сведений для обсуждения однозначного вклада выявленных мутаций в развитие данного нарушения проводимости недостаточно [16].

В настоящее время трудно однозначно оценить причину развития преходящей полной БЛНПГ у представленного пациента. Вероятно, имеет место сочетание влияния ММ и КМД на развитие транзиторной ишемии миокарда, на фоне чего у пациента отмечается возникновение преходящей полной БЛНПГ с с последующими проявлениями феномена "сердечной памяти" [4, 6, 8, 17].

В случае, когда при наличии ММ развивается клиника стенокардии, рекомендована стандартная антиангинальная медикаментозная терапия, включающаачя препараты с отрицательными ино- и хронотропным эффектами, такими как β-адреноблокаторы или антагонисты кальциевых каналов, либо их комбинацией [6, 8]. Данные группы препаратов обладают отрицательным ино- и хронотропным эффектами, в связи с чем на фоне урежения ЧСС отмечается улучшение перфузии миокарда в диастолу [6, 18]. В случаях, рефрактерных к фармакотерапии, используется чрескожное коронарное вмешательство (стентирование данного сегмента артерии) или аортокоронарное шунтирование, а также проведение миотомий. Вид оперативного вмешательства зависит в т.ч. от локализации ММ и наличия атеросклеротического поражения артерий [6, 8].

## Заключение

Рассмотрен случай возникновения у пациента молодого возраста бессимптомной преходящей полной БЛНПГ, что служило поводом для неоднократных госпитализаций.

Были проанализированы наиболее вероятные причины возникновения данного феномена у нашего пациента. Нельзя исключить сочетанное влияние компрессии КА ММ и КМД. В связи с невозможностью в настоящее время исключить наличие КМД, рекомендованы коррекция факторов риска (снижение веса, достижение целевых уровней АД), прием антигипертензивной терапии, включая блокаторы рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторы и антагонисты кальциевых каналов. При выборе тактики ведения таких пациентов важно учитывать не только результаты инструментальных исследований, но и анамнестические данные. Это позволит предотвратить необоснованные госпитализации и снизить нагрузку на систему здравоохранения.

**Информированное согласие.** От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

**Отношения и деятельность.** Данная работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, https://rscf.ru/project/22-15-00507.

## Литература/References

1. Chepurnenko SA, Shavkuta GV, Chepurnenko MS. Vasospastic angina followed by acute coronary syndrome and myocardial infarction: a case report. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(4):3951. (In Russ.) Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Чепурненко М. С. Вазоспастическая стенокардия с переходом в острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (клинический случай). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3951. doi:10.15829/1728-8800-2024-3951.
2. Robert AB, Xavier R, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
3. Bazoukis G, Tsimos K, Korantzopoulos P. Episodic Left Bundle Branch Block-A Comprehensive Review of the Literature. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016;21(2):117-25. doi:10.1111/anec.12361.
4. Ibarrola M. Multiple myocardial bridges associated with left-ventricular dysfunction, intermittent left bundle branch block, and cardiac memory: A case report. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019;24(2):e12594. doi:10.1111/anec.12594.
5. Seibolt L, Maestas C, Lazkani M, et al. Rate-related left bundle branch block and cardiac memory in a patient with bradycardia: Case report and literature review. Clin Cardiol. 2018;41(8):1097-102. doi:10.1002/clc.22997.
6. Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, et al. Left Anterior Descending Artery Myocardial Bridging: A Clinical Approach. J Am Coll Cardiol. 2016;68(25):2887-99. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.973.
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
8. Sternheim D, Power DA, Samtani R, et al. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(22):2196-212. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.859.
9. Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, et al. Prevalence, anatomical and topographical features and clinical significance of myocardial "bridges": a retrospective study. Doktor.Ru. 2023;22(8):17-22. (In Russ.) Мирзоев Н. Т., Шуленин К. С.,

Кутелев Г. Г. и др. Распространенность, анатомо-топографические особенности и клиническое значение миокардиальных "мостиков": ретроспективное исследование. Доктор.Ру. 2023;22(8):17-22. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-8-17-22.
10. Achenbach S. Coronary CT angiography-future directions. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(5):432-8. doi:10.21037/cdt.2017.06.10.
11. Trisvetova E. L. Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(2):186-96. (In Russ.) Трисветова Е. Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(2):186-96. doi:10.20996/1819-6446-2023-04-02.
12. Vozhdaeva ZI, Sysuenkova EV, Glukhova VL, et al. His left bundle branch block — prevalence and risk factors for electrical and mechanical dyssynchrony. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):33-8. (In Russ.) Вождаева З. И., Сысуенкова Е. В., Глухова В. Л. и др. Блокада левой ножки пучка гиса — частота встречаемости и факторы риска развития электрической и механической диссинхронии. Российский кардиологический журнал. 2016;(12):33-8. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-33-38.
13. Breithardt G, Breithardt OA. Left bundle branch block, an old-new entity. J Cardiovasc Transl Res. 2012;5(2):107-16. doi:10.1007/s12265-011-9344-5.
14. Atlas P, Yahini JH, Eshchar Y, et al. "Coronary" T waves in the presence of complete left bundle-branch block: a normal variant? Isr J Med Sci. 1977;13(10):1028-30. PMID: 591296.
15. Seyfidinova SG. Chatterjee phenomenon. Health and Ecology Issues. 2018;(3):74-9. (In Russ.) Сейфидинова С. Г. Синдром Шатерье. Проблемы здоровья и экологии. 2018;(3):74-9. doi:10.51523/2708-6011.2018-15-3-15.
16. Kohli U, Sriram CS, Nayak HM. Isolated left bundle branch block in the young: case reports and review of literature. Pacing Clin Electrophysiol. 2021;44(8):1466-73. doi:10.1111/pace.14243.
17. Lin KS, Kurnick A, Goel R, et al. Myocardial Bridging of Mid-left Anterior Descending Artery (LAD) Presenting As Transient Left Bundle Branch Block During Nuclear Stress Test. Cureus. 2024;16(2):e54654. doi:10.7759/cureus.54654.
18. Lee SJ, McCulloch C, Mangat I, et al. Isolated bundle branch block and left ventricular dysfunction. J Card Fail. 2003;9(2):87-92. doi:10.1054/jcaf.2003.19.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4225.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4225
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования в клинической практике

Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.

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

Обзор литературы посвящен свободно циркулирующим микроРНК (малым некодирующим молекулам рибонуклеиновой кислоты) плазмы и сыворотки крови, возможности их применения в качестве новых биомаркеров ишемической болезни сердца (ИБС) на различных этапах развития заболевания. Результаты исследований демонстрируют отличающиеся уровни экспрессии микроРНК в плазме и сыворотке крови у больных ИБС и без нее. В связи с этим представляется перспективным применение определения уровня экспрессии микроРНК для малоинвазивной диагностики ИБС, а также дальнейшего прогноза прогрессирования заболевания. В результате проведения обзора литературы сформирован список микроРНК — потенциальных биомаркеров ИБС.

**Ключевые слова:** микроРНК, ишемическая болезнь сердца, плазма, сыворотка, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 03/10-2024
**Рецензия получена** 13/10-2024
**Принята к публикации** 06/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4225. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4225. EDN VFFOUA

## MicroRNA as biomarkers of coronary artery disease in real-world practice

Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The literature review is devoted to circulating microRNA (small non-coding ribonucleic acid molecules) of blood plasma and serum, and potential of their use as new biomarkers of coronary artery disease (CAD) at various stages. The study results demonstrate different levels of plasma and serum microRNA expression in patients with and without CAD. In this regard, determination of microRNA expression level for minimally invasive diagnosis of CAD seems promising, as well as further prognosis of disease progression. A list of microRNAs as potential biomarkers of CAD has been compiled.

**Keywords:** microRNA, coronary artery disease, plasma, serum, myocardial infarction, unstable angina.

**Relationships and Activities:** none.

Mikhailina V. I.* ORCID: 0000-0002-5375-7328, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
spandex2007@mail.ru

**Received:** 03/10-2024
**Revision Received:** 13/10-2024
**Accepted:** 06/11-2024

**For citation:** Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Drapkina O. M. MicroRNA as biomarkers of coronary artery disease in real-world practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4225. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4225. EDN VFFOUA

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция ЛВП — липопротеины высокой плотности, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, МСКТ-ангиография — мультиспиральная компьютерная томография-ангиография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, MACE — major adverse cardiovascular events (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), NGS — next generation sequencing (секвенирование следующего поколения).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В. И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, 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].

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Ранняя диагностика заболевания — надежный инструмент профилактики сердечно-сосудистых осложнений.
- Свободно циркулирующие микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) активно претендуют на звание нового класса биомаркеров ишемической болезни сердца (ИБС).

**Что добавляют результаты исследования?**

- Сформирован список из 45 микроРНК, ассоциированных с ИБС.
- Показано, что только 8 микроРНК (hsa-miR-21, hsa-miR-126, hsa-miR-27a, hsa-miR-146a, hsa-miR-222, hsa-miR-17, hsa-miR-133a и hsa-miR-203) были описаны больше, чем в одном исследовании в качестве биомаркеров ИБС.

**Key messages**

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

- Early diagnosis of the disease is a reliable tool for cardiovascular prevention.
- Circulating microRNAs (small non-coding ribonucleic acid molecules) are potential new class of biomarkers for coronary artery disease (CAD).

**What might this study add?**

- A list of 45 microRNAs associated with CAD has been compiled.
- Only 8 miRNAs (hsa-miR-21, hsa-miR-126, hsa-miR-27a, hsa-miR-146a, hsa-miR-222, hsa-miR-17, hsa-miR-133a and hsa-miR-203) have been described in more than one study as biomarkers of CAD.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остаётся одной из основных причин смерти и инвалидизации населения России [1]. В 2022г в России от инфаркта миокарда (ИМ) умерли >50 тыс. человек, что составляет ~28% от всех заболевших ИМ [2]. Ранняя диагностика заболевания — надежный инструмент профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на многие достижения в кардиологии, поиск новых биомаркеров по-прежнему остается актуальной научной задачей. Тропонин I, С-реактивный белок, креатинкиназа-МВ — маркеры острого состояния и стадии порой необратимых последствий. Методы молекулярной генетики открывают широкие возможности на самых ранних этапах выявить заболевания еще до наступления фатальных событий и стратифицировать индивидуальный сердечно-сосудистый риск.

Свободно циркулирующие микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) активно претендуют на звание нового класса биомаркеров различных заболеваний, в т.ч. ИБС [3]. МикроРНК — это некодирующие РНК ~19-25 нуклеотидов, влияющие на функционирование до 60% генов на посттранскрипционном уровне при помощи РНК-интерференции [4]. За синтез микроРНК чаще всего ответственны специальные гены, расположенные по всему геному, за исключением некоторых микроРНК, которые транскрибируются совместно с её геном-мишенью, что подразумевает сопряженную экспрессию [5, 6]. В кровотоке внеклеточные микроРНК защищены от деградации, поскольку они включены в микровезикулы или экзосомы, связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) или белком AGO2 [7]. МикроРНК принимают участие в физиологических и патологических процессах, в т.ч. в воспалительных процессах стенки сосудов, метаболизме липидов и формировании атеросклеротических бляшек (АСБ) [8].

Возлагаются большие надежды на создание новых лекарственных препаратов, где микроРНК выступит таргетным доставщиком действующего вещества непосредственно в зону воспаления стенки сосуда и образования АСБ, без негативного влияния на другие органы и ткани организма [9]. Помимо этого, сама микроРНК также может быть потенциальной терапевтической мишенью. Функциональные микроРНК в составе ЛВП доставляются в различные ткани организма, что сопряжено со снижением сосудистого воспаления [10].

Существует ряд факторов, влияющих на уровни экспрессии микроРНК: географические/этнические различия [11], возраст и пол [12], одномоментное использование в исследовании разных биологических материалов. Например, сыворотка содержит более высокую концентрацию РНК, чем плазма [13]. Кроме того, зрелые последовательности микроРНК могут экспрессироваться как с 5'-конца (например, miR-142-5p) так и с 3'-конца (например, miR-142-3p)[1]. Отсутствие во многих исследованиях индентификаторов -5p и -3p ограничивает возможность корректного сравнения результатов этих исследований и оценки их воспроизводимости.

На сегодняшний день в результатах исследований микроРНК отсутствует стандартизация преаналитических и постаналитических факторов, та-

[1] MicroRNA database (miRBase). http://www.mirbase.org/ (13.09.2024).

ких как сбор, обработка и хранение биообразцов, а также методов выделения, анализа уровней экспрессии и нормализации микроРНК [14, 15]. Для количественной оценки микроРНК применяются различные методы обнаружения, такие как количественная полимеразная цепная реакция (кПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией, микрочипы и секвенирование следующего поколения (NGS, next generation sequencing).

Целью настоящего обзора является анализ литературы, посвященной оценке потенциальной возможности использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических маркеров ИБС.

## Методологические подходы

Обзор литературы проведен в базах Google Scholar, Pub Med и eLIBRARY, учитывая возможность открытого доступа к полному тексту публикаций. Поиск осуществлялся на русском и английском языках, по ключевым словам, "микроРНК+ИБС" и "microRNA+CAD (coronary heart disease)" соответственно. В анализ включались оригинальные статьи, результаты которых были опубликованы за последние 5 лет в период 2019-2024гг, содержали четкое описание критериев включения в группы больных ИБС и контроля, и были проведены с использованием плазмы или сыворотки крови. Дополнительный критерий отбора статей — применение в исследовании методов визуализации коронарного атеросклероза для уточнения диагноза ИБС. Кроме того, критерием исключения был возраст участников исследования <18 лет.

## Результаты

Всего согласно запросам в базах данных было 989 публикаций, 26 из которых соответствовали критериям включения. Описание включенных в анализ работ представлено в таблице 1. В обзор вошли результаты 3-х проспективных исследований [39-41], с количеством участников (n=200), (n=51) и (n=137), соответственно. Дизайн остальных работ соответствовал формату "случай-контроль", с размером выборки до 100 пациентов включительно — 10 работ [20, 24, 26, 29, 30, 33-35, 37, 38], >100 человек — 13 [16-19, 21-23, 25, 27, 28, 31, 32, 36].

Визуализация коронарного атеросклероза чаще всего проходила при помощи коронароангиографии (КАГ), а в работе Zhu GF, et al. (2019) использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [16]; мультиспиральная компьютерная томография-ангиография (МСКТ-ангиография) была применена в 4-х работах [35, 37, 39, 41].

Группы контроля были представлены пациентами с интактными коронарными артериями со степенью стеноза <50% по результатам инструментальных обследований или пациентами без клинических признаков ИБС по данным анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ) и/или эхокардиографии.

Уровни циркулирующих микроРНК измеряли в плазме или сыворотке в группе контроля и у пациентов с ИБС для последующего сравнения полученных данных. Для предварительного отбора кандидатных микроРНК, ассоциированных с развитием ИБС, определяли экспрессию микроРНК: в основном, с помощью кПЦР в реальном времени с использованием обратной транскриптазы. В нескольких работах использовались помимо этого использовали NGS [24, 29, 39] и микрочипы [31]. Целью представленных исследований было определение возможности использования циркулирующих микроРНК в качестве надежных прогностических и/или диагностических биомаркеров различных форм ИБС: стабильной ИБС, ИМ, нестабильной стенокардии (НС).

Все проанализированные работы были разделены на три подгруппы в зависимости от выбранной формы ИБС: диагностика ИМ или НС, диагностика стабильной ИБС; кроме того, были выделены ряд работ для оценки риска развития ИБС и серьезных нежелательных кардиальных событий — риск MACE (major adverse cardiovascular events). Учитывая разносторонность как самих полученных результатов, так и целей представленных работ, данное разделение весьма условно и выполнено с целью удобства восприятия информации, касающейся потенциально возможного применения микроРНК в клинической практике.

Роль различных микроРНК в патогенезе ИБС многогранна, и одни и те же микроРНК могут быть маркерами и стабильной ИБС, и острого коронарного синдрома (ОКС), в зависимости от уровня их экспрессии и множества других факторов, таких как сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, сахарный диабет и т.д.), медикаментозное лечение, уровень физической активности, наличие вредных привычек и др. [42]. Ранняя диагностика ИБС может предотвратить MACE при своевременной коррекции образа жизни и подборе необходимой гиполипидемической, антиагрегантной и антиангинальной терапии.

В ходе анализа литературных источников всего было выявлено 45 микроРНК. К сожалению, во многих работах не указано, какая зрелая микроРНК была использована в исследовании, а именно с какого из двух концов исходной прекурсорной микроРНК была образована анализируемая микроРНК. В таблице 2 представлены микроРНК, для которых была показана ассоциация с ИБС больше, чем в 1 исследовании. В группе "диагностических биомаркеров" было выявлено 4 наиболее часто встречаемых микроРНК: в 4-х исследованиях hsa-miR-21 — [16, 18, 21, 35] и hsa-miR-126 — [20, 25, 35, 38], 3 микроРНК встретились трижды

**Таблица 1**

Исследования, посвященные изучению экспрессии микроРНК у пациентов с ИБС и без ИБС

| Исследование | Количество выявленных микроРНК | Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС | Размер выборки | Описание выборки | Биоматериал | Метод визуализации коронарного атеросклероза: 1 — КАГ, 2 — ВСУЗИ, 3 — МСКТ-ангиография |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Диагностика ИМ или НС | | | | | | |
| Zhu GF, et al. (2019) [16] | 2 | miR-21, miR-146a (↑) | 310 | Пациенты с ИБС (стеноз ⩾50%) (n=203); контрольная группа без ИБС (с коронарным стенозом <50%) (n=107) | плазма | 2 |
| Драганова А. С., и др. (2019) [17] | 1 | miR-27a (↑) | 140 | Пациенты с ОКС (n=40), без ИБС (без атеросклероза) (n=20), со стабильной ИБС (n=80) | сыворотка | 1 |
| Kumar D, et al. (2020) [18] | 2 | miR-133b (↓); miR-21 (↑) | 147 | Пациенты с ИБС (ИМ и НС) (n=78), предатеросклерозом (n=15); контрольная группа здоровых участников (n=54) | плазма | 1 |
| Pan X, et al. (2020) [19] | 1 | miR-130 (↑) | 120 | Пациенты с ИМ (n=80); контрольная группа здоровых участников (n=40) | плазма | 1 |
| Zhong Z, et al. (2020) [20] | 8 | miR-126-5p, miR-20a-5p, miR-22-3p, miR-29a-3p, miR-30e-5p, miR-93-5p (↑); miR-3184-3p, miR-671-3p (↓) | 50; 100 | Пациенты с ИБС (стеноз ⩾50%) (n=40); контрольная группа здоровых участников (n=10). ПЦР проведена для пациентов с ИБС (n=80) и контрольной группы (n=20) | плазма | 1 |
| Zhelankin AV, et al. (2021) [21] | 3 | miR-21-5p, miR-146a-5p (↑); miR-17-5p (↓) | 136 | Пациенты с ОКС (n=50), из них 26 с НС и 24 с ИМ (13 с ИМпST и 11 с ИМбпST); 26 со стабильной ИБС; ГБ: 30 с гипертонией без ИБС; контрольная группа здоровых участников (n=30) | плазма | 1 |
| Ding H, et al. (2022) [22] | 1 | miR-96-5p (↓) | 221 | Пациенты с ИМ (n=159); контрольная группа здоровых участников (n=62) | сыворотка | |
| Yu X, et al. (2022) [23] | 2 | miR-221, miR-222 (↑) | 338 | Пациенты с ОКС (n=267), из них с НС (n=191) и с ИМ (n=76); контрольная группа (с коронарным стенозом <50%) (n=71) | плазма | 1 |
| Volodko O, et al. (2023) [24] | 1 | miR-483-5p (↓) | 99 | Пациенты с ИМпST (n=22), с ИМбпST (n=26), с хронической ИБС (n=28); контрольная группа без ИБС (n=23), у которых не было в анамнезе ИБС или заболевания миокарда, не было предыдущего коронарного вмешательства и в настоящее время КАГ показала проходимость КА | сыворотка | 1 |
| Ozuynuk-Ertugrul AS, et al. (2024) [25] | 2 | miR-126-3p, miR-210-3p (↓) | 171 | Пациенты со стабильной стенокардией (n=48), НС (n=46), ИМ (n=36); контрольная группа без ИБС (⩽30% стеноза; n=55) | сыворотка | 1 |
| Диагностика стабильной ИБС | | | | | | |
| Gorur A, et al. (2019) [26] | 8 | miR-144-3p, miR-185-5p, miR-133a-5p, miR-222-5p (↑); miR-199a-5p, miR-135a-3p, miR-17-5p, miR-222-3p (↓) | 89 | Пациенты с ИБС (стеноз ⩾70%) (n=46); контрольная группа без ИБС (n=43) | плазма | 1 |
| Li H, et al. (2019) [27] | 1 | miR-378 (↓) | 267 | Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=215); контрольная группа здоровых участников (коронарный стеноз <50%) (n=52) | плазма | 1 |
| Zehtabian SH, et al. (2019) [28] | 1 | miR-206 (↑) | 130 | Пациенты с ИБС (1, 2, 3 пораженных сосуда с последующим АКШ) (n=100); контрольная группа здоровых участников (n=30) | плазма | 1 |
| Zhu L, et al. (2019) [29] | 2 | miR-182-5p (↑); miR-5187-5p (↓) | 65 | Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=27); контрольная группа (стеноз <50%) (n=38) | плазма | |
| Полякова Е. А. и др. (2019) [30] | 1 | miR-203 (↑) | 49 | Пациенты с ИБС (стеноз >60% для ствола левой КА и >70% для всех остальных КА) (n=29); контрольная группа (без ИБС) (n=20) | сыворотка | 1 |

**Таблица 1. Продолжение**

| Исследование | Количество выявленных микроРНК | Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС | Размер выборки | Описание выборки | Биоматериал | Метод визуализации коронарного атеросклероза: 1 — КАГ, 2 — ВСУЗИ, 3 — МСКТ-ангиография |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhang X, et al. (2020) [31] | 7 | ebv-miR-BART12, ebv-miR-BART16, let-7i-5p, miR-130a-3p, miR-26a-5p, miR-3149, miR-3152–3p, miR-32-3p (↑); miR-149-3p (↓) | 109 | Пациенты с тяжелой ИБС (стеноз >70%) (n=40); контрольная группа (без ИБС: с нормальной коронарной ангиограммой и без атеросклеротического заболевания сосудов) (n=69) | плазма | 1 |
| Mishra S, et al. (2021) [32] | 1 | miR-122 (↑) | 138 | Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=78); контрольная группа (без ИБС) (n=60) | сыворотка | 1 |
| Polyakova EA, et al. (2021) [33] | 3 | miR-203, miR-27a, miR-133a (↑) | 100 | Пациенты с ИБС (со значительным стенозом 1-2 КА и плановым АКШ) (n=40), с ИБС (с многососудистым поражением (⩾3 пораженных КА) и плановым АКШ) (n=40); контрольная группа (без клинических и ангиографических признаков ИБС) (n=20) | сыворотка | 1 |
| Hosseinpor S, et al. (2022) [34] | 2 | miR-27a (↑); miR-146a (↓) | 60 | Пациенты мужского пола с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа здоровых мужчин (n=30) | плазма | 1 |
| Ekedi AVNB, et al. (2023) [35] | 4 | miR-126-3p, miR-21-5p, miR-29b-3p, miR-223-3p (↓) | 62 | Пациенты со стабильной ИБС (с твердыми и мягкими АСБ) (n=45); контрольная группа (без АСБ) (n=17) | плазма | 3 |
| Choudhury RR, et al. (2024) [36] | 1 | miR-128-3p (↓) | 124 | Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=89); контрольная группа (стеноз <10%) (n=35) | сыворотка | 1 |
| Iusupova A. O. и др. (2024) [37] | 1 | miR-34a (↑) | 94 | Пациенты с ИБС (по данным КАГ или МСКТ КА) (n=64), с необструктивным поражением КА (стенозы <50%) (n=20), с гемодинамически значимыми стенозами (n=44); контрольная группа здоровых участников (n=30) | плазма | 1 и 3 |
| Киселева А. В. и др. (2024) [38] | 2 | miR-126-5p, miR-23a-3p (↓) | 43 | Пациенты с ХОКА с хорошим (n=13) и плохим (n=10) коллатеральным кровообращением; контрольная группа (без значимого стенозирования КА: <50%) (n=20) | плазма | 1 |
| Прогноз развития ИБС | | | | | | |
| de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39] | 10 | значимых различий выявлено не было | 200 | Пациенты с коронарной КТ-ангиографией (n=200), в т.ч. со стенозом ⩾50% и ИБС (n=56), со стенозом <50% и без ИБС (n=144) | плазма | 3 |
| Wang X, et al. (2020) [40] | 4;1 | miR-10a-5p, miR-126-3p, miR-210-3p, miR-423-3p (↓); miR-423-3p (↓) | 78; 51 | Пациенты с ИБС (n=39); контрольная группа здоровых участников (n=39). Валидационная когорта: пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа здоровых участников (n=21) | сыворотка, мононуклеарные клетки | 1 |
| Риск MACE | | | | | | |
| Wu J, et al. (2024) [41] | 1 | miR-299-3p (↑) | 137 | Пациенты с ИБС (на основе ЭКГ, оценки кальцификации КА или коронарной КТ-ангиографии (n=75); контрольная группа без ИБС (стеснение или боль в груди) (n=62) | сыворотка | 3 |

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСБ — атеросклеротические бляшки, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, МСКТ-ангиография — мультиспиральная компьютерная томография-ангиография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдромом, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, MACE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events), ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — пониженный уровень экспрессии.

hsa-miR-27a — в [17, 33, 34], hsa-miR-146a — в [16, 21, 34] соответственно, а hsa-miR-222 — в двух исследованиях [23, 26]; при этом и miR-222-3p, и miR-222-5p описаны в работе [26]. Кроме того, 3 микроРНК были описаны каждая в двух исследованиях: hsa-miR-17 [21, 26], hsa-miR-133a [26, 33], hsa-miR-203 [30, 33]. В группе "прогностических биомаркеров" повторяющихся микроРНК среди 3-х представленных работ не выявлено. Стоит отметить исследование de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39], в которое были включены микроРНК, описанные в группе "диагностических биомаркеров" — miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-222-3p, и работу Wang X, et al. (2020) [40], где встречается miR-126-3p.

В исследованиях [16-25] были описаны микроРНК, оценивая экспрессию которых, авторы работ попытались улучшить диагностику острых состояний, таких как ИМ или НС. В группу диагностики стабильной ИБС было включено 13 работ [26-38]. При дальнейшем обсуждении микроРНК были сгруппированы по основному идентификатору (например, hsa-miR-21). При цитировании работ использовалось оригинальное обозначение микроРНК из каждого конкретного исследования (например, miR-21, miR-21-5p, miR-21-3p).

**Диагностические биомаркеры**

**hsa-miR-21.** miR-21 участвует в воспалительных процессах, повреждая эндотелиальные клетки и изменяя нормальную морфологию стенки сосуда, что приводит к развитию атеросклероза [43]. Также miR-21 может способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и развитию коллатерального кровообращения в коронарном русле [44].

Повышенный уровень miR-21-5p был описан в работе [21], а также miR-21 в статьях [16, 18], тогда как пониженный уровень miR-21-5p был описан в работе [35] у больных ИБС по сравнению с группами пациентов без ИБС.

В работе Zhelankin AV, et al. (2021) [21] продемонстрировали, что уровень miR-21-5p в плазме был значимо выше в группе пациентов с ОКС (ИМ, НС) по сравнению с контрольной группой и группой пациентов со стабильной ИБС. В свою очередь уровень miR-21-5p был значимо выше у пациентов со стабильной ИБС, чем у пациентов группы контроля [21].

В то же время в работе Ekedi AVNB, et al. (2023) [35] уровень miR-21-5p в плазме был значимо ниже у пациентов со стабильной ИБС, чем у пациентов без ИБС. Стоит отметить, что коронарный атеросклероз в данной работе был визуализирован при помощи МСКТ-ангиографии.

В работе Zhu GF, et al. (2019) [16] miR-21 была выше в общей группе пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Группа ИБС была представлена пациентами с ИМ, НС, и со стабильным течением ИБС. И лишь пациенты с ИМ значимо имели более высокий уровень miR-21 в плазме по сравнению со здоровыми лицами, в отличие от групп с НС и стабильной ИБС [16].

Kumar D, et al. (2020) [18] продемонстрировали в своей работе, что уровень экспрессии miR-21 в плазме был повышен в 2,46 раза при ОКС (ИМ и НС), в 1,90 раза при стабильной ИБС и в 1,12 раза у пациентов с начальными атеросклеротическими изменениями по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о том, что miR-21 может быть индикатором прогрессирования коронарного атеросклероза и ИБС по мнению авторов данной работы.

Таким образом, видим противоречивые результаты об экспрессии miR-21 в плазме у больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами, однако в работах [16, 18, 21] прослеживается тенденция к использованию miR-21 для выявления пациентов с ОКС.

**hsa-miR-126.** Биологическая функция miR-126 заключается в репарации эндотелиальных клеток и регуляции ангиогенеза [43]. В исследовании [20] уровень miR-126-5p в плазме был значимо выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС, тогда как в работе [38] наоборот — ниже. В исследовании Ozuynuk-Ertugrul AS, et al. (2024) уровни экспрессии miR-126-3p в сыворотке были ниже в группах ИМ и НС по сравнению с группой без ИБС, при этом отсутствовала значимая разница в экспрессии между группой стабильной ИБС и без ИБС [25], и в работе Ekedi AVNB, et al. (2023) уровень miR-126-3p только уже в плазме был ниже у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС [35].

В работе Zhong Z, et al. (2020) уровень экспрессии miR-126-5p был значимо выше в каждой из подгрупп: ИМ с подъёмом и без подъема сегмента ST, НС, стабильная ИБС в сравнении с группой пациентов без ИБС, однако значимой разницы в экспрессии этой микроРНК между подгруппами не наблюдалось [20].

В исследовании Киселевой А. В. и др. (2024), экспрессия hsa-miR-126-5p у пациентов с ИБС и хронической окклюзией коронарных артерий (КА) была снижена по сравнению с группой контроля [38].

Итак, видим разнонаправленную экспрессию в плазме miR-126-5p [20, 38], тогда как направление экспрессии miR-126-3p в работах [25, 35] в сыворотке и плазме, соответственно, совпадало: уровень экспрессии miR-126-3p ниже в группах ИБС, чем в группах контроля. Эти данные указывают на необходимость расширенного изучения miR-126 для будущего использования в клинической практике.

**hsa-miR-27a.** miR-27a регулирует работу генов *LDLR*, *LRP6*, *LDLRAP1*, детерминирующих гомеостаз ХС [46], а также играет важную роль в ангиогенезе, воспалении, окислительном стрессе [47].

Уровень miR-27a был выше в группах с ИБС, чем в группах контроля, во всех трех работах [17, 33, 34],

**Таблица 2**

МикроРНК, показавшие связь с ИБС более чем в одном исследовании

| МикроРНК | Идентификатор в статье | Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС | Биоматериал | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|
| miR-21 | miR-21 | ↑ | плазма | [16] |
| | miR-21-5p | ↑ | плазма | [21] |
| | miR-21 | ↑ | плазма | [18] |
| | miR-21-5p | ↓ | плазма | [35] |
| miR-126 | miR-126-5p | ↑ | плазма | [20] |
| | miR-126-3p | ↓ | сыворотка | [25] |
| | miR-126-5p | ↓ | плазма | [38] |
| | miR-126-3p | ↓ | плазма | [35] |
| miR-27a | miR-27a | ↑ | сыворотка | [17] |
| | miR-27a | ↑ | сыворотка | [33] |
| | miR-27a | ↑ | плазма | [34] |
| miR-146a | miR-146a | ↑ | плазма | [16] |
| | miR-146a-5p | ↑ | плазма | [21] |
| | miR-146a | ↓ | плазма | [34] |
| miR-222 | miR-222-5p | ↑ | плазма | [26] |
| | miR-222-3p | ↓ | плазма | [26] |
| | miR-222 | ↑ | плазма | [23] |
| miR-17 | miR-17-5p | ↓ | плазма | [26] |
| | miR-17-5p | ↓ | плазма | [21] |
| miR-133a | miR-133a-5p | ↑ | плазма | [26] |
| | miR-133a | ↑ | сыворотка | [33] |
| miR-203 | miR-203 | ↑ | сыворотка | [30] |
| | miR-203 | ↑ | сыворотка | [33] |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — пониженный уровень экспрессии.

несмотря на то, что в работе [34] была использована плазма, а в работах [13, 33] — сыворотка.

Целью исследования Драгановой А. С. и др. (2019) [17] было оценить возможность использования miR-27a в качестве диагностического маркера ОКС без подъёма сегмента ST. Результаты этой работы показали, что по уровню экспрессии miR-27a значимых различий между больными с ОКС без подъема сегмента ST и пациентами со стабильным течением ИБС не было. В то же время оказалось, что miR-27a можно использовать для оценки тяжести поражения коронарного русла, т.к. уровень ее экспрессии в сыворотке у больных с многососудистым поражением сердца в группе со стабильной ИБС и в группе с ОКС без подъёма сегмента ST был выше, чем в группе пациентов с одно- или двухсосудистым поражением. Более того, в группе пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии miR-27a и общим количеством имплантированных стентов [17].

К подобным результатам пришли в работе [33], где пациенты с поражением ⩾3 КА, направленные на плановую операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), имели значимо более высокую экспрессию miR-27a в сыворотке, чем пациенты с поражением 1-2 КА, также направленные на плановую операцию АКШ.

В работе Hosseinpor S, et al. (2022) было установлено отсутствие значимых различий по уровню экспрессии miR-27a между больными с поражёнными двумя КА и контрольной группой, при этом была выявлена значимая разница в уровне miR-27a у пациентов с тремя поражёнными КА по сравнению с контролем [34].

Таким образом, miR-27a обоснованно претендует на роль диагностического биомаркера тяжёлой ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, тогда как вопрос возможного применения miR-27a для оценки прогрессирования коронарного атеросклероза и контроля ИБС пока остаётся открытым.

**hsa-miR-146a.** miR-146a участвует в воспалительных процессах, сопровождающих образование АСБ в сосудах [43]. miR-146a была исследована в работах [16, 21, 34], в качестве биоматериала во всех работах использована плазма, однако экспрессия носила разнонаправленный характер.

В работе Zhelankin AV, et al. (2021) [21] уровень miR-146a-5p был значительно выше в группе паци-

ентов с ОКС, чем в группе контроля. Группа ОКС была представлена пациентами с НС с ИМ с подъёмом и без подъёма сегмента ST. Повышенный уровень miR-146a-5p плазмы можно считать общим биомаркером ОКС, т.к. ни положительный, ни отрицательный результат тропонинового теста, а также ни наличие, ни отсутствие подъёма сегмента ST на ЭКГ не повлияли на уровень ее экспрессии в группе пациентов с ОКС. Также высокий уровень экспрессии miR-146a-5p наблюдался у пациентов с ОКС в сравнении с пациентами со стабильной ИБС, и у пациентов со стабильной ИБС в сравнении со здоровыми лицами [21].

В работах [16, 34] отсутствовало точное описание, какая микроРНК miR-146a была проанализирована, что делает невозможным сравнение полученных данных этих публикаций с вышеуказанной работой [21]. Так, экспрессия miR-146a была снижена у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с контрольной группой в работе [34]. Однако Zhu GF, et al. (2019) в своём исследовании показали, что уровень экспрессии miR-146a был значительно выше в общей группе с ИБС, представленной как больными со стабильной ИБС, так и пациентами с ОКС, чем у группы контроля [16]. Уровень miR-146a, а также miR-21, описание которой представлено выше в настоящем обзоре, были значительно выше у пациентов с мягкими бляшками, оцененными при помощи ВСУЗИ, чем у больных с фиброзными и кальцинированными бляшками. Полученные результаты в работе [16] согласуются с результатами работы [21].

**hsa-miR-222.** Описана роль miR-222 в прогрессировании атеросклероза КА, а также в эндотелиальной дисфункции и неоваскуляризации [45]. Yu X, et al. (2022) [23] в своей работе продемонстрировали, что уровень экспрессии miR-222 в плазме значимо выше у пациентов с ОКС, чем в группе контроля, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии этой микроРНК между пациентами с НС и ИМ выявлено не было. В исследовании Gorur A, et al. (2019) [26] было установлено, что уровень экспрессии плазменной miR-222-5p в группе со стабильной ИБС значимо выше, чем в группе без ИБС, тогда как уровень плазменной miR-222-3p наоборот значимо ниже у пациентов с ИБС, чем без нее.

Сравнение полученных результатов в исследованиях [23, 26], не представляется возможным, т.к. в исследовании [23] отсутствует уточнение: с какого конца была экспрессирована зрелая последовательность изучаемой микроРНК: с 5'-конца (например, miR-222-5p) или с 3'-конца (например, miR-222-3p). В перспективе miR-222 может быть использована в качестве биомаркера ИБС.

**Прогностические биомаркеры**

Отдельного внимания заслуживает проспективное исследование Wang X, et al. (2020) [40]. В нашем списке анализируемых исследований эта работа выделяется поставленной задачей: выявить не только диагностическую способность miR-423-3p распознавать пациентов с уже имеющейся ИБС, но и прогнозировать с их помощью развитие сердечно-сосудистых событий. Иными словами, miR-423-3p, ранее ассоциированная с развитием рака легких, также является предиктором и ИБС с высокой воспроизводимостью.

В исследовании [40] микроРНК в сыворотке определялись с помощью секвенирования малых РНК и кПЦР в общей популяции из 2812 человек. Валидационная когорта: пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа из здоровых участников (n=21). Конечными точками служили острый или повторный ИМ и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Из 48 кандидатов 5 микроРНК (miR-10a-5p, miR-126-3p, miR-210-3p, miR-92a-3p, miR-423-3p) показали ассоциацию с риском развития ИБС и могут влиять на прогноз у пациентов с ИБС в общей популяции [40].

В исследовании de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39] было продемонстрировано, что уровни 10 микроРНК (let-7g-5p, miR-15b-5p, miR-21-5p, miR-24-3p, miR-29b-3p, miR-130a-3p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-222-3p, miR-663a) достоверно не различались у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом (стеноз >50% хотя бы одной КА) по данным МСКТ-ангиографии по сравнению с пациентами с незначимым коронарным атеросклерозом. В исследование были включены пациенты с подозрением на стабильную ИБС, при этом ОКС любой формы был исключён [39].

Целью исследования Wu J, et al. (2024) стало не только определить возможность по уровню экспрессии miR-299-3p выявлять пациентов с ИБС, но и оценить риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), таких как рецидивирующая стенокардия, операция по реваскуляризации, сердечная недостаточность и тяжёлая аритмия. По сравнению с контрольной группой, уровень экспрессии miR-299-3p сыворотки в группе ИБС был значимо повышен. Таким образом, miR-299-3p был важным индикатором для выявления пациентов с ИБС и пациентов с MACE [41].

## Заключение

Настоящий обзор раскрывает потенциальные возможности использования микроРНК в качестве прогностических и диагностических биомаркеров различных форм ИБС и стратификатора сердечно-сосудистого риска. В совокупности с хорошо известными методами обследования, микроРНК могут значительно улучшить выявление лиц с ИБС. Ограничения, препятствующие в настоящее время внедрению в клиническую практику микроРНК в качестве новых надежных биомаркеров ИБС: не-

большие размеры выборок и низкая воспроизводимость данных за счет отсутствия единых методологических подходов к пробоподготовке и анализу уровней экспрессии микроРНК. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках с длительными интервалами наблюдения и с учетом всех факторов, потенциально влияющих на экспрессию микроРНК.

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

## Литература/References


1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Vaisman DSh, Enina EN. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(7):3975. (In Russ.) Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3975. doi:10.15829/1728-8800-2024-3975.
3. Vasiliev SV, Akselrod AS, Zhelankin AV, et al. Circulating miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-320a-3p in patients with atrial fibrillation in combination with hypertension and coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2814. (In Russ.) Васильев С. В., Аксельрод А. С., Желанкин А. В. и др. Циркулирующие микроРНК-21-5р, микроРНК146а-5р, микроРНК320а-3р у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2814. doi:10.15829/1728-8800-2022-2814.
4. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116:281-97.
5. Hangauer MJ, Vaughn IW, McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs. PLoS Genet. 2013;9(6):e1003569. doi:10.1371/journal.pgen.1003569.
6. Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. Semin Liver Dis. 2015;35(1):3-11. doi:10.1055/s-0034-1397344.
7. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:402. doi:10.3389/fendo.2018.00402.
8. Korobov GA, Sazonova MA, Sobenin IA, et al. Ischemic Heart Disease: the regulation by micro RNA. 2011;6(2):5-9. (In Russ.) Коробов Г. А., Сазонова М. А., Собенин И. А. и др. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК. Кардиологический вестник. 2011;6(2):5-9.
9. Gadde S, Rayner KJ. Nanomedicine Meets microRNA: Current Advances in RNA-Based Nanotherapies for Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(9):e73-9. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307481.
10. Michell DL, Vickers KC. HDL and microRNA therapeutics in cardiovascular disease. Pharmacol Ther. 2016;168:43-52. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.09.001.
11. Rawlings-Goss RA, Campbell MC, Tishkoff SA. Global population-specific variation in miRNA associated with cancer risk and clinical biomarkers. BMC Med Genomics. 2014;7:53. doi:10.1186/1755-8794-7-53.
12. Meder B, Backes C, Haas J, et al. Influence of the confounding factors age and sex on microRNA profiles from peripheral blood. Clin Chem. 2014;60(9):1200-8. doi:10.1373/clinchem.2014.224238.
13. Wang K, Yuan Y, Cho JH, et al. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. PLoS One. 2012;7(7):e41561. doi:10.1371/journal.pone.0041561.
14. Matias-Garcia PR, Wilson R, Mussack V, et al. Impact of long-term storage and freeze-thawing on eight circulating microRNAs in plasma samples. PLoS One. 2020;15(1):e0227648. doi:10.1371/journal.pone.0227648.
15. Chan SF, Cheng H, Goh KK, et al. Preanalytic Methodological Considerations and Sample Quality Control of Circulating miRNAs. J Mol Diagn. 2023;25(7):438-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2023.03.005.
16. Zhu GF, Chu T, Ruan Z, et al. Inflammation-Related MicroRNAs Are Associated with Plaque Stability Calculated by IVUS in Coronary Heart Disease Patients. J Interv Cardiol. 2019;2019:9723129. doi:10.1155/2019/9723129.
17. Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA, et al. Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):70-5. (In Russ.) Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А. и др. Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):70-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-70-75.
18. Kumar D, Narang R, Sreenivas V, et al. Circulatory miR-133b and miR-21 as Novel Biomarkers in Early Prediction and Diagnosis of Coronary Artery Disease. Genes (Basel). 2020;11(2):164. doi:10.3390/genes11020164.
19. Pan X, He Y, Chen Z, et al. Circulating miR-130 is a potential bio signature for early prognosis of acute myocardial infarction. J Thorac Dis. 2020;12(12):7320-5. doi:10.21037/jtd-20-3207.
20. Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing. J Clin Lab Anal. 2020;34(1):e23020. doi:10.1002/jcla.23020.
21. Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. Biomolecules. 2021;11(7):962. doi:10.3390/biom11070962.
22. Ding H, Chen W, Chen X. Serum miR-96-5p is a novel and non-invasive marker of acute myocardial infarction associated with coronary artery disease. Bioengineered. 2022;13(2):3930-43. doi:10.1080/21655979.2022.2031392.
23. Yu X, Xu JF, Song M, et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. Angiology. 2022;73(6):579-87. doi:10.1177/00033197211034286.
24. Volodko O, Volinsky N, Yarkoni M, et al. Characterization of Systemic and Culprit-Coronary Artery miR-483-5p Expression in Chronic CAD and Acute Myocardial Infarction Male Patients. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8551. doi:10.3390/ijms24108551.

25. Ozuynuk-Ertugrul AS, Ekici B, Erkan AF, et al. Alteration of circulating miRNAs during myocardial infarction and association with lipid levels. Lab Med. 2024;55(3):361-72. doi:10.1093/labmed/lmad094.
26. Gorur A, Celik A, Yildirim DD, et al. Investigation of possible effects of microRNAs involved in regulation of lipid metabolism in the pathogenesis of atherosclerosis. Mol Biol Rep. 2019;46(1):909-20. doi:10.1007/s11033-018-4547-3.
27. Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. Biosci Rep. 2019;39(5):BSR20182016. doi:10.1042/BSR20182016.
28. Zehtabian SH, Alibakhshi R, Seyedena SY, et al. Relationship between microRNA-206 plasma levels with the severity of coronary artery conflicts in patients with coronary artery disease. Bratisl Lek Listy. 2019;120(8):581-5. doi:10.4149/BLL_2019_095.
29. Zhu L, Chen T, Ye W, et al. Circulating miR-182-5p and miR-5187-5p as biomarkers for the diagnosis of unprotected left main coronary artery disease. J Thorac Dis. 2019;11(5):1799-808. doi:10.21037/jtd.2019.05.24.
30. Polyakova EA, Zaraisky MI, Belyaeva OD, et al. Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity. Doctor.Ru. 2019;10(165):6-10. (In Russ.) Полякова Е. А., Зарайский М. И., Беляева О. Д. и др. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением. Доктор.Ру. 2019;10(165):6-10. doi:10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10.
31. Zhang X, Cai H, Zhu M, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for severe coronary artery disease. Medicine (Baltimore). 2020;99(17):e19971. doi:10.1097/MD.0000000000019971.
32. Mishra S, Rizvi A, Pradhan A, et al. Circulating microRNA-126 &122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2021;153:106536. doi:10.1016/j.prostaglandins.2021.106536.
33. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. Int J Cardiol. 2021;322:9-15. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.04.
34. Hosseinpor S, Khalvati B, Safari F, et al. The association of plasma levels of miR-146a, miR-27a, miR-34a, and miR-149 with coronary artery disease. Mol Biol Rep. 2022;49(5):3559-67. doi:10.1007/s11033-022-07196-5.
35. Ekedi AVNB, Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, et al. Evaluation of microRNA Expression Features in Patients with Various Types of Arterial Damage: Thoracic Aortic Aneurysm and Coronary Atherosclerosis. J Pers Med. 2023;13(7):1161. doi:10.3390/jpm13071161.
36. Choudhury RR, Gupta H, Bhushan S, et al. Role of miR-128-3p and miR-195-5p as biomarkers of coronary artery disease in Indians: a pilot study. Sci Rep. 2024;14(1):11881. doi:10.1038/s41598-024-61077-4.
37. Iusupova AO, Slepova OA, Pakhtusov NN, et al. Assessment of the Level of Matrix Metalloproteinases, VEGF and MicroRNA-34a in Patients With Non-obstructive and Obstructive Lesions of the Coronary Arteries. Kardiologiia. 2024;64(4):14-21. (In Russ.) Юсупова А. О., Слепова О. А., Пахтусов Н. Н. и др. Оценка уровня матриксных металлопротеиназ, VEGF и микроРНК-34а у больных с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий. Кардиология. 2024;64(4):14-21. doi:10.18087/cardio.2024.4.n2622.
38. Kiseleva AV, Vasilyev DK, Soplenkova 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 микроРНК плазмы крови 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.
39. de Gonzalo-Calvo D, Vilades D, Martínez-Camblor P, et al. Circulating microRNAs in suspected stable coronary artery disease: A coronary computed tomography angiography study. J Intern Med. 2019;286(3):341-55. doi:10.1111/joim.12921.
40. Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population — Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study. Circ J. 2020;84(7):1155-62. doi:10.1253/circj.CJ-19-1181.
41. Wu J, Wu S, Liu D, et al. Clinical Significance of MicroRNA-299-3p in Coronary Artery Disease Based on Bioinformatics Analysis. Cell Biochem Biophys. 2024;82(4):3453-62. doi:10.1007/s12013-024-01431-5.
42. Karlin H, Sooda M, Larson M, et al. Plasma Extracellular MicroRNAs Associated With Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-Aged and Older Adults. J Am Heart Assoc. 2024;13(12):e033674. doi:10.1161/JAHA.123.033674.
43. Fazmin IT, Achercouk Z, Edling CE, et al. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. Biomolecules. 2020;10(10):1354. doi:10.3390/biom10101354.
44. Hutcheson R, Chaplin J, Hutcheson B, et al. miR-21 normalizes vascular smooth muscle proliferation and improves coronary collateral growth in metabolic syndrome. FASEB J. 2014;28(9):4088-99. doi:10.1096/fj.14-251223.
45. Xue Y, Wei Z, Ding H, et al. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1α in the progression of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015;241:671-81.
46. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. Atherosclerosis. 2015;242(2):595-604. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
47. Chen W, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;222(2):314-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4275.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4275
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Полнофеномные исследования ассоциаций как исследовательский инструмент для выявления новых патогенетических связей

Машкина Н. А., Ершова А. И., Копылова О. В., Драпкина О. М.

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

Накопление биообразцов, связанных с большими массивами клинических данных (данные электронных медицинских карт, эпидемиологических и других крупномасштабных исследований), сделало возможным проведение исследований, направленных на изучение ассоциаций между генетическими вариантами и фенотипами, в частности полнофеномных исследований ассоциаций (PheWAS), изначально разработанных для проверки одного или нескольких генетических вариантов, связанных с заболеванием или клиническим симптомом, на предмет ассоциаций с другими фенотипами. PheWAS позволяют выявлять новые генетические и фенотипические ассоциации, дифференцировать истинную плейотропию и клиническую коморбидность, выделять новые подтипы заболеваний, а также находить новые мишени для лекарств. Будущие усилия, направленные на интеграцию широкого и надежного сбора фенотипических данных, а также усовершенствование инструментов для проведения PheWAS создадут ценный ресурс для более эффективного анализа генома и фенома, что приведет к новым открытиям в персонализированной медицине.

**Ключевые слова:** полнофеномные исследования ассоциаций, геном, фенотип, феном, вариант нуклеотидной последовательности.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 12/11-2024
**Рецензия получена** 20/11-2024
**Принята к публикации** 27/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Машкина Н. А., Ершова А. И., Копылова О. В., Драпкина О. М. Полнофеномные исследования ассоциаций как исследовательский инструмент для выявления новых патогенетических связей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4275. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4275. EDN XMWWLS

## Phenome-wide association studies as a research tool for identifying new pathogenetic links

Mashkina N. A., Ershova A. I., Kopylova O. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The accumulation of biospecimens associated with large-scale clinical data (data from electronic medical records, epidemiological and other large-scale studies) has made it possible to conduct studies aimed at studying associations between genetic variants and phenotypes, in particular, phenome-wide association studies (PheWAS). It was originally designed to test one or more genetic variants associated with a disease or clinical symptom for associations with other phenotypes. PheWAS can identify novel genetic and phenotypic associations, differentiate true pleiotropy and clinical comorbidity, identify new disease subtypes, and identify new drug targets. Future efforts to integrate broad and robust phenotypic data collection and improve PheWAS tools will provide a valuable resource for more efficient genome-phenome analysis, leading to new discoveries in personalized medicine.

**Keywords:** Phenome-wide association studies, genome, phenotype, phenome, sequence variant.

**Relationships and Activities:** none.

Mashkina N. A. ORCID: 0000-0003-1489-9670, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sivoksana@yandex.ru

**Received:** 12/11-2024
**Revision Received:** 20/11-2024
**Accepted:** 27/12-2024

**For citation:** Mashkina N. A., Ershova A. I., Kopylova O. V., Drapkina O. M. Phenome-wide association studies as a research tool for identifying new pathogenetic links. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4275. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4275. EDN XMWWLS

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

[Машкина Н. А. — аспирант, ORCID: 0000-0003-1489-9670, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Копылова О. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, директор, руководитель отдела фундаментальных прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, МКБ — международная классификация болезней, МР — менделевская рандомизация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ШГР — шкала генетического риска, ФП — фибрилляция предсердий, ЭМК — электронная медицинская карта, CLARITE — Cleaning to Analysis: Reproducibility-based Interface for Traits and Exposures (От очистки до анализа: интерфейс для признаков и воздействий на основе воспроизводимости), GWAS — Genome-wide association studies (полногеномные исследования ассоциаций), PheWAS — Phenome-wide association studies (полнофеномные исследования ассоциаций), UKBiobank — биобанк Великобритании.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Метод полнофеномных исследований ассоциаций (Phenome-wide association studies, PheWAS) стал устоявшимся и активно развивающимся подходом для выявления связи между генетическими вариантами нуклеотидной последовательности и широким спектром фенотипических признаков.
- На сегодняшний день PheWAS считается одним из наиболее ценных методологических подходов в изучении патогенетических взаимосвязей.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Представлены методология и основные этапы проведения полнофеномных исследований ассоциаций.
- Обобщен широкий спектр научно-практических задач, которые могут быть решены с использованием PheWAS: репликация ранее выявленных ассоциаций, выявление новых ассоциаций генотип-фенотип и плейотропности вариантов нуклеотидной последовательности, изучение новых патогенетических связей и коморбидности, поиск новых подходов к лечению и профилактике, изучение безопасности лекарственных средств.

**Key messages**

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

- Phenome-wide association studies (PheWAS) have become an established and actively developing approach to identify associations between genetic sequence variants and a wide range of phenotypic traits.
- Today, PheWAS is considered one of the most valuable methodological approaches in studying pathogenetic relationships.

**What might this study add?**

- The methodology and main stages of conducting phenome-wide association studies are presented.
- There are following scientific and practical problems that can be solved using PheWAS: replication of previously identified associations; identification of new genotype-phenotype associations and pleiotropy of nucleotide sequence variants; study of new pathogenetic relationships and comorbidity; search for new approaches to treatment and prevention; study of drug safety.

## Введение

Секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в больших когортах людей с созданием баз данных, содержащих качественную и обширную клиническую аннотацию, позволило перейти к исследованиям, направленным на изучение причинно-следственных связей в патогенезе развития заболеваний на качественно новый уровень. С момента своего появления в 2010г технология полнофеномных исследований ассоциаций (Phenome-wide association studies, PheWAS) стала устоявшимся и активно развивающимся подходом для выявления связи между генетическими вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) и широким спектром фенотипических признаков (включая молекулярные, биохимические, клеточные показатели, а также клинические диагнозы, синдромы, симптомы и исходы) [1, 2]. Если полногеномные исследования ассоциаций (Genome-wide association studies, GWAS) начинаются с выбора интересующего фенотипа и систематически анализируют ВНП по всему геному на предмет ассоциации с фенотипом (GWAS может идентифицировать множественные генетические ассоциации с фенотипом в сложных или полигенных признаках), то PheWAS начинаются с интересующего ВНП (или сочетаний ВНП) и систематически анализируют множество фенотипов на предмет ассоциации с генотипом [3]. Совокупность фенотипов организма представляет собой феном [1].

Обычно PheWAS проводят на больших выборках, включающих тысячи, десятки и даже сотни тысяч участников, что позволяет выявить статистически значимые ассоциации. Для проведения PheWAS, помимо генетических данных, используется информация из электронных медицинских карт (ЭМК) или баз данных крупномасштабных исследований, которая группируется в исследуемые фенотипы. Появлению технологии PheWAS во многом способствовало развитие биобанкирования в мире, основой для многих опубликованных качественно проведенных PheWAS стали базы данных Биобанка Великобритании (UKBiobank) (≈500 тыс. чел.), биобанков Сети электронных медицинских карт и геномики (Electronic Medical Records & Genomics, eMERGE Network) (≈100 тыс. чел.) и др. [4].

PheWAS позволяют реплицировать ранее выявленные ассоциации генотип-фенотип, выявлять новые ассоциации генотип-фенотип, идентифицировать плейотропные эффекты ВНП или множественные независимые фенотипы, связанные с одним ВНП [1]. Идентификация генетической плейотропии дает существенное представление об общей генетической этиологии нескольких заболеваний. Сопряженные с менделевской рандомизацией (МР) PheWAS служат полезным инструментом для выявления потенциальных причинно-следственных связей между фенотипами [5]. На сегодняшний день PheWAS считается одним из наиболее ценных методологических подходов в изучении патогенетических взаимосвязей. Исследования методом PheWAS способствуют разработке персонализированных подходов к лечению и профилактике заболеваний, основывающихся на индивидуальных особенностях генотипа пациента [4].

Цель настоящего обзора — представить краткую информацию о методологии проведения PheWAS и пользе PheWAS для клинической и экспериментальной медицины.

## Методология исследования

Проведен поиск в электронных научных библиотеках и базах данных за период 2009-2024гг:

1. "elibrary.ru" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Полнофеномные исследования ассоциаций";
2. "pubmed.gov" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Phenome-wide association studies", "PheWAS".

## Методология PheWAS

Методология PheWAS с момента возникновения претерпела ряд изменений, что обусловлено развитием подходов к фенотипированию и возможностью включения в анализ редких ВНП, выявляемых при полноэкзомном или полногеномном секвенировании [4].

Проведение PheWAS включает в себя несколько этапов (рисунок 1) [5].

Этап 1: Контроль качества фенома.

Как и GWAS, PheWAS требуют применения поправок на множественное тестирование и обладают низкой мощностью при исследовании редких вариантов [6]. Дополнительная сложность анализа наборов данных по всему феному заключается в широте и гетерогенности фенотипов, что указывает на необходимость тщательного контроля качества их формирования. Для получения фенотипической информации широко используются ЭМК, в этом случае контроль качества направлен на корректное объединение кодов Международной классификации болезней (МКБ) в отдельные фенотипы. Опубликован ряд успешно выполненных PheWAS с использованием кодов МКБ [7, 8]. В то время как коды МКБ позволяют точно разделять фенотипы на случай-контроль, данные эпидемиологических исследований могут включать небинарные фенотипы. Такие данные должны быть глубже проанализированы, а фенотипы более четко идентифицированы по типу переменной, чтобы обеспечить корректность применения аналитических методов, таких как логистическая или линейная регрессия [9].

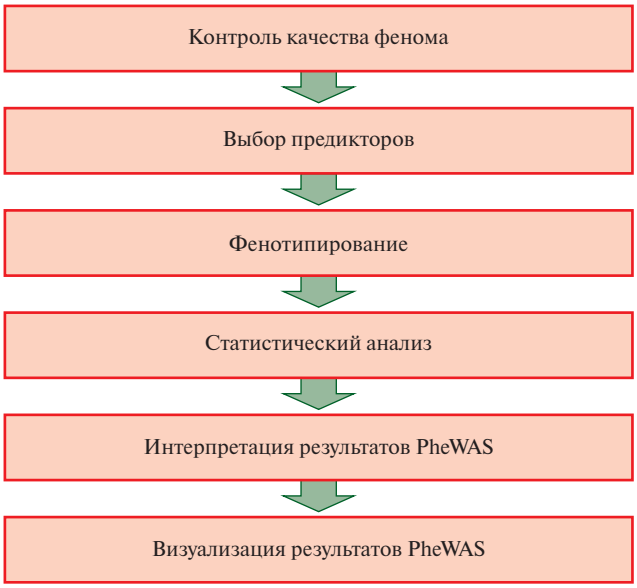



*Рис. 1* Основные этапы проведения PheWAS.
Примечание: PheWAS — Phenome-wide association studies (полнофеномные исследования ассоциаций).

Корректность классификации фенотипов является лишь одним из аспектов контроля качества, другим важным аспектом формирования базы данных для проведения PheWAS является корректность и чистота данных. Выявление пропусков данных, поиск и исправление ошибок в первичном наборе информации (например, ошибки ручного ввода (опечатки) или некорректные значения с измерительных приборов из-за кратковременных сбоев) являются важными составляющими для формирования высококачественного фенома [9].

Базы данных для PheWAS имеют различные размеры выборок для количественных признаков и различное количество случаев и контролей для бинарных признаков по многим интересующим фенотипам, что может повлиять на статистическую мощность обнаружения ассоциаций [10]. Оценка минимального размера выборки для исследуемых фенотипов повышает статистическую мощность PheWAS, а исключение из анализа фенотипов с низкой изменчивостью уменьшает эффект множественных сравнений [9]. Для бинарных признаков Verma A, et al. (2018) показали, что общее количество включенных в исследование случаев более

важно с точки зрения мощности, чем соотношение между группами "случай" и "контроль". Для частых ВНП (с частотой минорного аллеля >0,05) с пенетрантностью ⩾15% достаточно 400 участников в группе контроля и 200 участников в группе "случай", для получения практически 100%-й мощности исследования. Отметим, что при более низких пенетрантности или частоте аллея число участников резко возрастает [10].

Многомерность и большой размер феномных баз данных делают ручную проверку данных неэффективной. Кроме того, для повторения и воспроизведения результатов ранее проведенных PheWAS требуется прозрачность рабочих процессов контроля качества. Passero K, et al. в работе 2020г представили программное обеспечение CLARITE (CLeaning to Analysis: Reproducibility-based Interface for Traits and Exposures; От очистки до анализа: интерфейс для признаков и воздействий на основе воспроизводимости) для проведения воспроизводимого контроля качества фенотипов (как категориальных, так и количественных признаков), которое может быть адаптировано для применения к другим большим наборам данных с гетерогенными фенотипами [9]. CLARITE представляет собой инструмент для предварительной обработки гетерогенных и полученных из разных источников данных (биомаркеры, клинические параметры, результаты инструментальных исследований, прогноз и т.д.), в частности для очистки данных с широкими возможностями фильтрации и классификации фенотипов. Одним из достоинств CLARITE является хороший пользовательский интерфейс, предоставляющий возможности для установления ответственности и сохранения рабочих записей о принятии решений в отношении контроля качества [9].

Этап 2: Выбор предикторов

В качестве предикторов в PheWAS могут использоваться как отдельные ВНП, так и их сочетания. Используя ВНП, полученные из предыдущих GWAS, PheWAS позволяют обнаружить новые ассоциации или реплицируют известные ассоциации одного или нескольких ВНП с различными фенотипами. Хотя изначально PheWAS исследовали ассоциации между отдельными ВНП и множественными фенотипами, любая независимая переменная, включая лабораторные параметры, биомаркеры или даже заболевание или симптом, представляющие интерес, могут служить отправной точкой для проведения PheWAS. Например, хотя изменчивость экспрессии генов обычно не фиксируется в ЭМК или других больших наборах данных, можно использовать комбинации ВНП для прогнозирования экспрессии генов, а затем использовать PheWAS для поиска ассоциаций с прогнозируемой экспрессией генов по всем фенотипам человека [11].

Этап 3: Фенотипирование

Фенотипирование заключается в формировании набора исследуемых фенотипов, совокупность которых составляет феном индивидуума. Для PheWAS на основе ЭМК наиболее простым способом фенотипирования является использование системы кодирования МКБ. Для классификации кодов МКБ широко используются два подхода: организованное фенотипирование и целостное фенотипирование. Организованное фенотипирование представляет собой группирование кодов МКБ по общему этиологическому признаку в один фенотип, что приводит к меньшему количеству фенотипов с бóльшим количеством случаев, а следовательно, к увеличению статистической мощности и снижению вероятности ложноположительных результатов [5]. Wu P, et al. (2019) приняли стратегию организованного фенотипирования и объединили >75% кодов МКБ-10 в систему фекодов (PheCODE), состоящую из 1800 различных фекодов. Используя эту схему, они успешно воспроизвели несколько известных ассоциаций генотип-фенотип с сопоставимой статистической мощностью [8]. Напротив, целостное фенотипирование проверяет все коды МКБ и приводит к большему количеству фенотипов при относительно небольшом количестве случаев. Этот метод может привести к снижению мощности исследований и смещению результатов из-за корреляций между фенотипами [12].

Феномы также могут быть сформированы с использованием данных, собранных в рамках эпидемиологических исследований. С ростом числа крупномасштабных исследований и увеличением доступности больших массивов данных, в последние годы возросла возможность исследований фенотипов с помощью PheWAS за пределами бинарных клинических показателей. Подобные наборы данных могут включать лабораторные биомаркеры, антропометрические данные и многие другие фенотипы (например, социально-экономические факторы). Кроме того, указанные фенотипы включают в себя в основном количественные признаки, которые способствуют выявлению более ранних проявлений заболеваний (субклинических фенотипов) и повышению статистической мощности PheWAS. Первые PheWAS, основанные на эпидемиологических данных, были проведены с использованием сети PAGE (Population Architecture using Genomics and Epidemiology), аккумулирующей данные 8-и крупных популяционных исследований. В данном исследовании связанные фенотипы объединяли в единый класс, в итоге было идентифицировано 111 значимых ассоциаций генотип-фенотип [13]. Объединение данных из разных эпидемиологических исследований выгодно для получения большего размера выборки и увеличения статистической мощности. Однако этот подход имеет огра-

ничения, обусловленные сложностью согласования фенотипов между различными исследованиями из-за различий в определениях фенотипов [14].

В одном из исследований методом PheWAS изучали "фенотипическое влияние" генетических данных неандертальцев на современных людей с использованием данных ЭМК. Авторы анализировали ВНП, происходящие от неандертальцев, у ~28000 взрослых людей европейского происхождения и обнаружили ассоциации с неврологическими, психиатрическими, иммунологическими и дерматологическими фенотипами, а также гиперкоагуляцией и употреблением табака. В дополнение к проведению тестов на ассоциацию отдельных ВНП, в этом исследовании изучалось совокупное влияние аллелей неандертальцев на различные фенотипы, что показало связь с депрессией и актиническим кератозом. В этом исследовании подчеркивается важность использования качественных клинически аннотированных наборов данных для исследования вопросов фундаментальной науки — как в данном случае, эволюционной биологии [15].

Этап 4: Статистический анализ

PheWAS проводят с помощью линейной регрессии при непрерывных переменных и логистической регрессии при категориальных переменных с поправкой на ряд ковариат (возраст, пол и др.) и множественные сравнения (поправка Бонферрони, пермутационный тест). Разработано несколько стратегий для выполнения анализа PheWAS. Традиционный подход заключается в поиске ассоциаций с отдельными ВНП. Так, Thériault S, et al. (2019) сначала с помощью GWAS обнаружили локус (rs2069832) в гене *IL6*, ассоциированный с кальцинозом аортального клапана, а далее с помощью PheWAS выявили связь между данным локусом (отдельным ВНП) и повышенным уровнем эозинофилов, лейкоцитов, лимфоцитов, пульсовым давлением, систолическим артериальным давлением, астмой и оперативными вмешательствами на сонной артерии, что указывает на модуляцию путей, опосредуемых интерлейкином-6 [16]. Стратегия PheWAS, использующая один ВНП, обладает низкой мощностью для обнаружения фенотипических ассоциаций, поскольку один ВНП вносит небольшой вклад в несколько фенотипов. Другая стратегия заключается в поиске ассоциаций не с отдельными ВНП, а полигенным риском, рассчитанным с помощью шкал генетического риска (ШГР) для каждого участника исследования. Так, Leppert B, et al. (2020) провели PheWAS для изучения ассоциаций ШГР для 5-и психических расстройств (депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности и расстройство аутического спектра) с 23004 фенотипами из базы данных UKBiobank. Анализ позволил выявить 294 значимые фенотипические ассоциации, и оказалось, что большинство из них связаны с факторами психического здоровья [17].

Третья стратегия PheWAS заключается в применении MP с использованием данных GWAS. MP — это способ исследования, в котором ВНП используется в качестве инструментальной переменной для установления и количественной оценки причинно-следственной связи. Метод MP позволяет контролировать влияние неучтенных факторов на связь между генетическими данными и фенотипом, что обеспечивает более надежные и точные выводы [18]. Так, Reay WR, et al. (2024) сначала с помощью GWAS с участием 22274 человек идентифицировали 8 распространенных ВНП, ассоциированных с уровнем ретинола, а затем провели PheWAS с MP, где исследовался связь выявленных ВНП с 20 тыс. клинических фенотипов. Результаты PheWAS с применением MP указывают на то, что ретинол оказывает влияние на воспаление, ожирение, показатели зрения, микробиом и фенотипы состояния мозга, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии. И, напротив, уровень циркулирующего ретинола может быть причинно обусловлен такими факторами, как липиды и сывороточный креатинин [19].

На сегодняшний день разработан ряд онлайн-ресурсов и инструментов для анализа PheWAS, имеющих свои сильные и слабые стороны: каталог PheWAS, PheKB (Phenotype Knowledge Base), SPAtest (Score Test and Meta-Analysis Based on Saddlepoint Approximation), SAIGE (Scalable and accurate implementation of generalized mixed model), BioBin (automated bioinformatics tool for the multi-level collapsing of rare variants), GenAMap (software system built on principled machine learning algorithms that detect genome and phenome wide associations), PHESANT (PHEnome Scan ANalysis Tool), MR-Base (database and analytical platform for Mendelian randomization), GeneATLAS (database of associations between hundreds of traits and millions of variants using the UKBiobank cohort) и др.

Этап 5: Интерпретация результатов PheWAS

Подобно GWAS, PheWAS можно рассматривать как анализ, генерирующий гипотезы. Когда обнаруживаются значимые ассоциации генотипа и фенотипа, необходимо повторение исследования, чтобы гарантировать, что положительные результаты представляют собой достоверные ассоциации и не являются случайными выводами или артефактами из-за неконтролируемых смещений. Соответствующее повторение для подтверждения результатов PheWAS должно быть проведено на независимых популяциях. В настоящее время для подтверждения результатов, полученных при PheWAS, получил распространение и показал свою эффективность метод MP: сначала выполняют анализ PheWAS, а затем применяет MP для подтверждения значимых результатов PheWAS [5].

Wang L, et al. в 2021г представили систематический обзор 195 исследований с применением PheWAS, из которых 17 были методологическими. Среди них 137 (77,0%) содержали ⩾10 тыс. участников исследования, 164 (92,1%) использовали фенотипы из ЭМК, 14 (7,9%) — из эпидемиологических исследований, 140 (78,7%) в качестве предикторов использовали генетические варианты, 31 (17,4%) — ШГР, 88 (49,4%) — комбинации из нескольких ВНП, 10 (5,6%) — биомаркеры и 73 (41,0%) проводили репликационный анализ [5].

Этап 6: Визуализация результатов PheWAS

Для графического представления результатов PheWAS обычно используют манхэттенский график, где по оси X располагается множество фенотипов, и тепловая карта. Манхэттенский график используется для визуализации всех результатов PheWAS, а тепловой график наглядно демонстрирует коррелированные фенотипы и возможную плейотропию [5].

## Возможности PheWAS

**Репликация ранее выявленных ассоциаций**

Исследование с применением PheWAS, опубликованное в 2020г, было проведено на европейско-американской когорте из 6005 чел.: 4 из 7 ранее установленных ассоциаций генотип-фенотип было воспроизведено с p-значениями от $2,8\times10^{-6}$ до 0,011 [1]. PheWAS с использованием данных UKBiobank подтвердил сильные ранее установленные связи генотипов *APOE* с деменцией (болезнь Альцгеймера), гиперлипидемией и ишемической болезнью сердца по сравнению с референсом e3e3 гена *APOE* [20]. С помощью PheWAS на когорте из 4268 детей удалось воспроизвести многие ранее известные ассоциации, полученные в GWAS, в частности, связи между отдельными ВНП и ювенильным ревматоидным артритом, астмой, аутизмом, общим расстройством психологического развития и сахарным диабетом (СД) 1 типа [21].

В 2013г было проведено исследование для демонстрации способности PheWAS воспроизводить GWAS. Было показано, что 210 (28%) из 751 ассоциаций, выявленных в GWAS из числа исследований, содержащихся в NHGRI (National Human Genome Research Institute, Национальный исследовательский институт генома человека) GWAS-каталоге, были воспроизведены с помощью PheWAS, включая 66% тех ассоциаций, которые имели достаточную мощность для обнаружения ассоциаций [22].

**Выявление новых ассоциаций генотип-фенотип и плейотропности ВНП**

Уникальным преимуществом PheWAS является то, что они позволяют одновременно исследовать ассоциации генетических предикторов с широким спектром фенотипов (заболеваний, синдромов, симптомов и пр.). Накапливаются данные о том, что одни и те же ВНП могут быть связаны с ⩾2 фенотипами, что указывает на способность PheWAS обнаруживать генетическую плейотропию. Идентификация генетической плейотропии дает новые представления об общей генетической этиологии нескольких заболеваний [5].

PheWAS с использованием данных UKBiobank позволил выявить потенциальные связи между наличием аллеля e4 *APOE* и меньшим риском наличия ожирения, СД 2 типа, хронической обструктивной болезни легких, желчнокаменной болезни и заболеваний печени по сравнению с носителями генотипа e3/e3 гена *APOE*. Генотип *APOE* e2/e2 был связан с большой частотой периферических тромбоэмболий, аневризм, пептических язв, заболеваний шейки матки и вальгусной деформации большого пальца стопы по сравнению с носителями генотипа e3/e3 гена *APOE*. Предполагается, что именно большой размер когорты (337484 чел.) и единообразный подход к генотипированию и фенотипированию, который может обеспечить UKBiobank, позволил выявить новые ассоциации [20].

Li X, et al. (2019), исследовав 339256 биообразцов неродственных белых британцев из UKBiobank, с помощью МР успешно воспроизвели выявленную в PheWAS связь генетически детерминированного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с подагрой, артериальной гипертензией (АГ), болезнями сердца и уровнями липидов в крови и продемонстрировали существование генетической плейотропии [23].

Zheutlin AB, et al. (2019) с помощью PheWAS определили, что ШГР шизофрении связаны с другими психическими расстройствами, такими как тревожность, неврологические и личностные расстройства, суицидальное поведение и потеря памяти, что указывает на общий генетический риск среди этих фенотипов [24].

Исследования с применением PheWAS могут как доказать взаимосвязь между генотип-фенотипом, так и опровергнуть ее. Так, исследование, проведенное в 2019г на когорте из 51700 европейцев с целью изучения плейотропного эффекта ВНП генов *PCSK9*, *APOB* и *LDLR*, ассоциированных с нарушениями липидного обмена [25], только для одного из исследуемых ВНП позволило обнаружить связь с нелипидным фенотипом, миопией, однако эта связь не была воспроизведена в репликационных когортах. Таким образом, предполагаемые потенциальные связи ВНП в генах *PCSK9*, *APOB* и *LDLR* с СД или какими-либо другими нелипидными фенотипами, включая нейрокогнитивные расстройства или катаракту, выявлены не были [25].

**Изучение новых патогенетических связей и коморбидности**

PheWAS служит полезным инструментом и для выявления потенциальных причинно-следственных

связей между фенотипами, в т.ч. генетически обоснованной коморбидности. Понимание того, какие пары заболеваний, вероятно, или маловероятно, будут встречаться одновременно, может помочь выяснить потенциальные связи между сложными заболеваниями. Сосредоточившись на вариантах, имеющих известную биологическую функцию и/или клиническое значение, PheWAS способны упростить интерпретацию новых результатов путем непосредственного применения известной информации о генетических вариантах и, таким образом, раскрытия потенциальной причинно-следственной связи. Понимание коморбидности необходимо для разработки индивидуальных программ профилактики, лечения и прогнозирования заболеваний [26].

Так, Prinzbach A, et al. (2018) при исследовании 433 больных целиакией vs 4330 человек из группы контроля с помощью PheWAS и данных ЭМК была продемонстрирована связь целиакии с рядом сопутствующих заболеваний (с 45-ю кодами МКБ-10), при этом впервые в контролируемом исследовании удалось выявить значимую ассоциацию между целиакией и эозинофильным эзофагитом [27]. Liu TY, et al. (2022), объединив данные о фенотипах из ЭМК 23349 чел. и данные таргетного секвенирования, провели GWAS и обнаружили 44 новых ВНП в 10 генах (*CTLA4*, *HCP5*, *HLA-B*, *POU5F1*, *CCHCR1*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB9*, *TSHR*, *RPL17P3* и *CEP128*), ассоциированных с гипертиреозом, а далее с помощью PheWAS продемонстрировали, что выявленные ВНП могут предсказывать риск развития тиреотоксического криза и инсульта у больных с гипертиреозом [3].

Chen SY, et al. (2024) с помощью GWAS, проведенных на 75121 участниках, из которых 5694 являлись больными с фибрилляцией предсердий (ФП), выявили 47 ВНП, ассоциированных с ФП. Далее, объединив выявленные варианты в ШГР и превратив коды МКБ-10 в 1792 фекода, провели PheWAS, который продемонстрировал связь высокого полигенного риска ФП (верхний дециль ШГР) с рядом других фенотипов, среди которых трепетание предсердий, нарушения ритма сердца, застойная сердечная недостаточность, бластомикоз и гипертоническая болезнь сердца. Полученные результаты могут служить объяснением потенциального развития ряда сопутствующих ФП заболеваний [28].

Larsson SC, et al. (2022) провели изучение ассоциации уровня липопротеина(а) с широким спектром заболеваний у 385917 человек из UKBiobank. Была построена ШГР с использованием независимых ВНП в гене *LPA* с установленным влиянием на уровень липопротеина(а). PheWAS, в который был включен 1081 фенотип, выявил статистически значимые ассоциации повышенного уровня липопротеина(а) с более высоким риском значительного числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (различные заболевания сердца, периферических сосудов, АГ, клапанные и цереброваскулярные патологии), а также некоторых эндокринных/метаболических заболеваний (нарушения липидного обмена и СД 2 типа), заболеваний мочеполовой системы (почечная недостаточность) и гематологических заболеваний (включая различные виды анемии) [29].

PheWAS для 15 сердечно-сосудистых фенотипов и 14 показателей уровней полиненасыщенных жирных кислот из базы данных исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study), включившей оставшихся после фильтрации по качеству 2824 человека и 577007 ВНП, позволили выявить 7 ВНП, значимо ассоциированных с дигомо-гамма-линоленовой кислотой, которая может быть преобразована в противовоспалительные метаболиты, играющие защитную роль в патогенезе ССЗ. С учетом потребления полиненасыщенных жирных кислот с пищей, полученный результат указывает на сложную взаимосвязь генетических особенностей и факторов внешней среды, управляющих ССЗ [9].

Lui J, et al. (2022) обнаружили прогностическое влияние ряда фосфолипидов на развитие АГ в будущем, таким образом уровень фосфолипидов может быть предиктором возникновения АГ [30].

Nam Y, et al. (2023), исследовав 427 фенотипов UKBiobank, представили математический подход для построения сети взаимодействия между заболеваниями, которая может учитывать не только значимую связь с заболеваниями, выявленную при PheWAS, но и направление (однонаправленное или разнонаправленное) эффектов ВНП, полученных в PheWAS. Кроме того, авторы статьи продемонстрировали алгоритм оценки коморбидности для прогнозирования того, будут ли заболевания встречаться одновременно при наличии конкретного основного заболевания [26].

**Поиск новых подходов к лечению и профилактике**

Выявление новых ассоциаций с помощью PheWAS может привести к открытию новых механизмов и взаимосвязей, детерминирующих здоровье человека, а также к разработке новых подходов к лечению и профилактике. PheWAS признаны перспективным подходом к созданию новых стратегий лечения посредством уточнения эффекта лекарственных препаратов. Millwood IY, et al. (2016) выполнили PheWAS для выявления ассоциаций ВНП V279F (rs76863441), который инактивирует активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), с широким диапазоном исходов заболеваний. Они обнаружили, что низкая активность Lp-PLA2 на протяжении всей жизни не была связана с серьезными рисками сосудистых или несосудистых заболеваний [31]. Это открытие ставит под сомнение защитную роль ингибитора Lp-PLA2, та-

кого как дарапладиб, в предотвращении ССЗ и дает важные идеи для дальнейшей разработки лекарств.

Множество исследований продемонстрировали связи между уровнями витамина D и сотнями заболеваний. Однако доказательства причинно-следственной связи для большинства этих ассоциаций либо отсутствуют, либо не подтверждены рандомизированными клиническими испытаниями или исследованиями с MP. Meng X, et al. (2019) на выборке 339256 человек из UKBiobank исследовали предполагаемые причинно-следственные эффекты витамина D в отношении 920 фенотипов с помощью MP-PheWAS и не подтвердили связи ни для одного из протестированных фенотипов, что ставит под сомнение обоснованность широкого назначения витамина D [32].

**Изучение безопасности лекарственных средств**

Помимо перепрофилирования, подход PheWAS может быть использован для прогнозирования потенциальных побочных эффектов, связанных с использованием лекарств, в т.ч. на ранних стадиях клинических испытаний. Так, Jerome RN, et al. на когорте из 29722 европейцев реплицировали с помощью PheWAS данные о безопасности для 13 из 16 пар ген-лекарство [33].

Diogo D, et al. (2018), отобрав 25 ВНП, связанных по данным GWAS с 19 потенциальными лекарственными мишенями, провели PheWAS на когорте из 697815 человек, воспроизвели 75% известных ассоциаций GWAS и выявили 9 новых значимых ассоциаций, которые могут предсказывать побочные эффекты, такие как акне, повышение уровня холестерина, подагру, желчнокаменную болезнь и астму [34].

Используя PheWAS, Jerome RN, et al. (2018) проанализировали имеющиеся генотипические и клинические данные 29722 человек с целью поиска новых фенотипов (помимо влияния на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности), с которыми могут быть ассоциированы ВНП гена *PCSK9*. Был выявлен ВНП R46L, не только ассоциированный со значительным снижением риска гиперхолестеринемии (отношение шансов (OR — odds ratio) 0,68, $p=7,6\times10^{-4}$) в связи с потерей функции белка PCSK9, но и связанный с повышенным риском врождённой спинно-мозговой грыжи. Результаты исследования, с одной стороны, предполагают, что дальнейшее изучение потенциальных связей между ингибированием PCSK9 и дефектами нервной трубки может быть оправдано, а с другой, — позволяют рассматривать PheWAS как инструмент для оценки безопасности и долгосрочной переносимости лекарственных средств, в частности, ингибиторов PCSK9 [35].

## Заключение

Таким образом, PheWAS могут улучшить понимание того, какие заболевания могут или вряд ли будут сопутствовать друг другу. Определение ассоциаций заболеваний с учетом общих генетических предикторов позволит разработать генетические модели коморбидности, прогнозирующие риск сочетанного развития заболеваний еще до первых клинических проявлений, а также, вероятно, станет одной из основ в подходах к разработке новой медикаментозной терапии. Это свидетельствует о значимости и ценности дальнейшего использования генетических исследований методом PheWAS, в т.ч. для изучения, лечения, прогнозирования хронических неинфекционных заболеваний. Накопление данных в России — фенотипы и генотипы — предрасполагает к проведению PheWAS на когортах, в которые включены представители российской популяции.

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

## Литература/References

1. Denny JC, Ritchie MD, Basford MA, et al. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations. Bioinformatics. 2010;26(9):1205-10. doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTQ126.
2. Denny JC, Bastarache L, Roden DM. Phenome-Wide Association Studies as a Tool to Advance Precision Medicine. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2016;17(1):353-73. doi:10.1146/annurev-genom-090314-024956.
3. Liu TY, Liao WL, Wang TY, et al. Genome-wide association study of hyperthyroidism based on electronic medical record from Taiwan. Front Med. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.830621.
4. Liu S, Crawford DC. Maturation and application of phenome-wide association studies. Trends Genet. 2022;38(4):353-63. doi:10.1016/j.tig.2021.12.002.
5. Wang L, Zhang X, Meng X, et al. Methodology in phenome-wide association studies: a systematic review. J Med Genet. 2021;58(11):720-8. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107696.
6. Roden DM. Phenome-wide association studies: a new method for functional genomics in humans. J Physiol. 2017;595(12):4109-15. doi:10.1113/JP273122.
7. Verma A, Verma SS, Pendergrass SA, et al. eMERGE Phenome-Wide Association Study (PheWAS) identifies clinical associations and pleiotropy for stop-gain variants. BMC Med Genomics. 2016;9(S1):32. doi:10.1186/s12920-016-0191-8.
8. Wu P, Gifford A, Meng X, et al. Mapping ICD-10 and ICD-10-CM Codes to Phecodes: Workflow Development and Initial Evaluation. JMIR Med Informatics. 2019;7(4):e14325. doi:10.2196/14325.
9. Passero K, He X, Zhou J, et al. Phenome-wide association studies on cardiovascular health and fatty acids considering phenotype quality control practices for epidemiological data. Pac Symp Biocomput. 2020;25:659-70.
10. Verma A, Bradford Y, Dudek S, et al. A simulation study investigating power estimates in phenome-wide association studies. BMC Bioinformatics. 2018;19(1):120. doi:10.1186/s12859-018-2135-0.

11. Bastarache L, Denny JC, Roden DM. Phenome-Wide Association Studies. JAMA. 2022;327(1):75. doi:10.1001/jama.2021.20356.
12. Hebbring SJ. The challenges, advantages and future of phenome-wide association studies. Immunology. 2014;141(2):157-65. doi:10.1111/imm.12195.
13. Pendergrass SA, Brown-Gentry K, Dudek S, et al. Phenome-Wide Association Study (PheWAS) for Detection of Pleiotropy within the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Network. Gibson G, ed. PLoS Genet. 2013;9(1):e1003087. doi:10.1371/journal.pgen.1003087.
14. Evangelou E, Ioannidis JPA. Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. Nat Rev Genet. 2013; 14(6):379-89. doi:10.1038/nrg3472.
15. Simonti CN, Vernot B, Bastarache L, et al. The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. Science. 2016;351(6274):737-41. doi:10.1126/science.aad2149.
16. Thériault S, Dina C, Messika-Zeitoun D, et al. Genetic Association Analyses Highlight IL6, ALPL, and NAV1 As 3 New Susceptibility Genes Underlying Calcific Aortic Valve Stenosis. Circ Genomic Precis Med. 2019;12(10):e002617. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002617.
17. Leppert B, Millard LAC, Riglin L, et al. A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. Zhu X, ed. PLOS Genet. 2020;16(5):e1008185. doi:10.1371/journal.pgen.1008185.
18. Plotnikov DY. Mendelian randomization: using genetic information in epidemiological studies (review). Research Results in Biomedicine. 2023;9(2):158-72. (In Russ.) Плотников Д. Ю. Менделевская рандомизация: применение генетической информации в эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2023; 9(2):158-72. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1.
19. Reay WR, Kiltschewskij DJ, Di Biase MA, et al. Genetic influences on circulating retinol and its relationship to human health. Nat Commun. 2024;15(1):1490. doi:10.1038/s41467-024-45779-x.
20. Lumsden AL, Mulugeta A, Zhou A, Hyppönen E. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. eBioMedicine. 2020;59:102954. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102954.
21. Namjou B, Marsolo K, Caroll RJ, et al. Phenome-wide association study (PheWAS) in EMR-linked pediatric cohorts, genetically links PLCL1 to speech language development and IL5-IL13 to Eosinophilic Esophagitis. Front Genet. 2014;5. doi:10.3389/fgene.2014.00401.
22. Denny JC, Bastarache L, Ritchie MD, et al. Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. Nat Biotechnol. 2013;31(12):1102-11. doi:10.1038/nbt.2749.
23. Li X, Meng X, He Y, et al. Genetically determined serum urate levels and cardiovascular and other diseases in UK Biobank cohort: A phenome-wide mendelian randomization study. Rahimi K, ed. PLOS Med. 2019;16(10):e1002937. doi:10.1371/journal.pmed.1002937.
24. Zheutlin AB, Dennis J, Karlsson Linnér R, et al. Penetrance and Pleiotropy of Polygenic Risk Scores for Schizophrenia in 106,160 Patients Across Four Health Care Systems. Am J Psychiatry. 2019;176(10):846-55. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18091085.
25. Safarova MS, Satterfield BA, Fan X, et al. A phenome-wide association study to discover pleiotropic effects of PCSK9, APOB, and LDLR. NPJ Genomic Med. 2019;4(1):3. doi:10.1038/s41525-019-0078-7.
26. Nam Y, Jung SH, Yun JS, et al. Discovering comorbid diseases using an inter-disease interactivity network based on biobank-scale PheWAS data. Wren J, ed. Bioinformatics. 2023;39(1). doi:10.1093/bioinformatics/btac822.
27. Prinzbach A, Moosavinasab S, Rust S, et al. Comorbidities in Childhood Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(4):488-93. doi:10.1097/MPG.0000000000002020.
28. Chen SY, Chen YC, Liu TY, et al. Novel Genes Associated With Atrial Fibrillation and the Predictive Models for AF Incorporating Polygenic Risk Score and PheWAS-Derived Risk Factors. Can J Cardiol. 2024;40(11):2117-27. doi:10.1016/j.cjca.2024.07.029.
29. Larsson SC, Wang L, Li X, Jiang F, Chen X, Mantzoros CS. Circulating lipoprotein(a) levels and health outcomes: Phenome-wide Mendelian randomization and disease-trajectory analyses. Metabolism. 2022;137:155347. doi:10.1016/j.metabol.2022.155347.
30. Liu J, de Vries PS, Del Greco MF, et al. A multi-omics study of circulating phospholipid markers of blood pressure. Sci Rep. 2022;12(1):574. doi:10.1038/s41598-021-04446-7.
31. Millwood IY, Bennett DA, Walters RG, et al. A phenome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A 2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults. Int J Epidemiol. 2016;45(5):1588-99. doi:10.1093/ije/dyw087.
32. Meng X, Li X, Timofeeva MN, et al. Phenome-wide Mendelian-randomization study of genetically determined vitamin D on multiple health outcomes using the UK Biobank study. Int J Epidemiol. 2019;48(5):1425-34. doi:10.1093/ije/dyz182.
33. Jerome RN, Joly MM, Kennedy N, et al. Leveraging Human Genetics to Identify Safety Signals Prior to Drug Marketing Approval and Clinical Use. Drug Saf. 2020;43(6):567-82. doi:10.1007/s40264-020-00915-6.
34. Diogo D, Tian C, Franklin CS, et al. Phenome-wide association studies across large population cohorts support drug target validation. Nat Commun. 2018;9(1):4285. doi:10.1038/s41467-018-06540-3.
35. Jerome RN, Pulley JM, Roden DM, et al. Using Human "Experiments of Nature" to Predict Drug Safety Issues: An Example with PCSK9 Inhibitors. Drug Saf. 2018;41(3):303-11. doi:10.1007/s40264-017-0616-0.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4254.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4254
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы

Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

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

Биологический возраст в последние годы привлекает повышенное внимание медицинского сообщества. Данный показатель является индивидуальным для каждого человека и в настоящее время не существует четкой классификации для разделения по группам, что могло бы помочь определить, является ли темп старения у определенного индивида нормальным или же идет по патологическому пути. На сегодняшний день учеными проводится большое количество клинических и лабораторных исследований для поиска оптимального маркера биологического старения, который соответствовал бы всем поставленным требованиям. Цель обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся данные о механизмах возникновения старения, разработке новых маркеров биологического старения и калькуляторов, которые в будущем можно будет использовать в рутинной практике врача с целью предотвращения развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** биологический возраст, старение, темп старения, маркеры биологического старения.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

**Поступила** 01/11-2024
**Рецензия получена** 18/11-2024
**Принята к публикации** 02/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4254. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4254. EDN DWZUMI

## Biological age: problems and prospects. Literature review

Berns S. A., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Veremeev A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Biological age has attracted increased attention of the medical community in recent years. It is individual for each person and currently there is no clear classification for dividing into groups that could help determine whether the rate of aging in a particular individual is normal or pathological. Today, scientists are conducting a large number of clinical and laboratory studies to find the optimal marker of biological aging that would meet all the requirements. The review aim is to analyze and summarize the available data on the mechanisms of aging, the development of novel markers of biological aging and calculators that can be used in routine practice in the future to prevent the development and progression of noncommunicable diseases.

**Keywords:** biological age, aging, rate of aging, markers of biological aging.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state assignment № 123020600136-7 "Identification of early predictors of cardiovascular diseases and related conditions based on 40-year follow-up of males (results of prospective and comprehensive cross-sectional studies)".

Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Savicheva A. A.* ORCID: 0000-0003-0068-8071, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Veremeev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

[Бернс С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, профессор кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Савичева А. А.* — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Received:** 01/11-2024
**Revision Received:** 18/11-2024
**Accepted:** 02/12-2024

**For citation:** Berns S. A., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Veremeev A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Biological age: problems and prospects. Literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4254. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4254. EDN DWZUMI

БВ — биологический возраст, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ХВ — хронологический возраст, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Старение — это необратимый биологический процесс, ассоциированный с развитием дегенеративных изменений в организме и снижением адаптационных возможностей.
- Процесс старения может протекать по естественному пути (физиологический процесс), а также по пути преждевременного старения (патологический процесс), что в свою очередь определяет качество жизни человека, его трудоспособность, возможность принимать участие в социальной жизни и быть частью социума.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Дальнейшее исследование изучения механизмов старения может способствовать таргетному подходу к разработке маркеров старения и их использования для расчета биологического возраста.

**Key messages**

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

- Aging is an irreversible biological process associated with the development of degenerative changes in the body and a decrease in adaptive capacity.
- The aging can proceed along a natural path (physiological process), as well as along the path of premature aging (pathological process), which in turn determines the quality of a person's life, their ability to work, the ability to participate in social life and be part of society.

**What might this study add?**

- Further research of aging mechanisms can contribute to a targeted approach to the development of aging markers and their use to calculate biological age.

## Введение

За последние несколько десятилетий научное и медицинское сообщество добилось огромных успехов в увеличении продолжительности жизни. Основная демографическая тенденция современного общества большинства стран, включая Российскую Федерацию, — постепенное увеличение доли лиц старших возрастных групп ("постарение населения"), что связано в значительной степени с увеличением продолжительности жизни. По сути, означенная проблема стала интернациональной. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050г доля населения мира в возрасте 60 лет достигнет 22% (по сравнению с 2015г — 12%), составив 2,1 млрд человек[1], что превысит численность подростков и молодых людей в возрасте 15-24 лет[2]. В период 2019-2050гг численность населения Земли в возрасте ⩾65 лет удвоится, и составит 1,5 млрд человек, при этом каждый шестой человек будет >65 лет[3]. Старение населения и связанный с этим рост числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) — одна из актуальных проблем, стоящая перед системой здравоохранения разных стран мира, и важнейшая причина, определяющая динамику развития рынка новых медицинских технологий. ХНИЗ, в свою очередь, сопряжены с прогрессированием гериатрических синдромов. Например, атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа способствуют развитию когнитивного дефицита, а остеоартроз, хроническая сердечная недостаточность и возрастная дистрофия мышечной ткани приводят к гипомобильности и саркопении, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и онкологические заболевания ассоциированы с таким синдромом как мальнутриция, что напрямую влияет на качество жизни лиц пожилого и старческого воз-

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health (04.12.2023).

[2] https://previous.iiasa.ac.at/web/home/about/news/190227-aging.html (04.12.2023).

[3] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2017, 2017. Accessed January 10, 2023. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf (12.08.2024).

раста[4] [1]. У человека с декомпенсацией ХНИЗ снижается работоспособность, ухудшаются аспекты социальной жизни, что тяжелым психологическим и экономическим бременем ложится на самого пациента, его семью и общество в целом.

Однако важно понимать, что потеря физической активности, обычно ассоциируемая со старением, лишь относительно связана с фактическим возрастом человека, а "типичного" пожилого человека не существует.

Возникает закономерный вопрос: почему одни люди в пожилом возрасте продолжают вести активный образ жизни, а другие чувствуют постоянную усталость, имеют проблемы со здоровьем? Прежде чем ответить на этот вопрос, стоит вспомнить, что старение — это неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии [2]. Старение — это сложный биологический процесс, ассоциированный с развитием дегенеративных изменений всех систем организма, включающий митохондриальную дисфункцию, укорочение теломер, эпигенетические изменения, клеточное старение, нарушение протеостаза, геномную нестабильность, нарушение метаболизма, истощение пула стволовых клеток и иммунное старение [3-5].

Хронологический возраст (ХВ), измеряемый как время, прошедшее с даты рождения, тесно связан с ухудшением состояния здоровья. Старение представляет собой гетерогенный процесс с большими различиями в показателях здоровья у людей одного и того же ХВ [6].

Скорость старения у всех людей разная, что обусловлено генетической предрасположенностью и влиянием факторов окружающей среды. Это диктует проведение исследований, направленных на определение "индивидуального" или биологического возраста (БВ).

На популяционном уровне у пожилых людей, ведущих разный образ жизни, проявляется гетерогенность старения [7]. На индивидуальном уровне разные клетки, ткани и органы демонстрируют неодинаковые траектории старения. Например, для мозга, сердца, сетчатки глаза и других органов были предложены различные модели прогнозирования возраста органа [8-10].

Под гетерогенностью старения понимают неоднородность процесса старения, которая выражается в гетерохронности (различное время наступления старения в разных тканях, органах и системах органов), гетеротопности (разная выраженность процесса старения в различных органах, в различных структурах одного и того же органа), гетерокинетичность (развитие возрастных изменений с различной скоростью), гетерокатфтенность (разнонаправленность возрастных изменений) [11].

Принимая во внимание вышесказанное, научное сообщество в последние годы активно изучает биологические маркеры старения, которые количественно оценивают биофизиологические процессы старения [12].

Понятие "биомаркер старения" было впервые введено в 1988г Baker GT и Sprott RL и описано как биологический параметр организма для прогнозирования функциональных возможностей [13].

Исходя из этого, концепция БВ постепенно превратилась в измерение, определяющее индивидуально-специфический возрастной риск неблагоприятных исходов [14].

БВ — фундаментальное понятие, характеризующееся индивидуальным темпом развития каждого человека. БВ может совпадать с ХВ (паспортным возрастом), что в свою очередь свидетельствует о нормальном темпе старения. Если БВ превышает ХВ, то такой процесс старения носит уже патологический характер [15-17].

К настоящему времени предложено множество потенциальных биомаркеров-кандидатов старения, начиная от молекулярных изменений и характеристик визуализации и заканчивая клиническими фенотипами. Значение ряда обсуждаемых маркеров продолжает оставаться спорным. В то же время выявление надёжных и устойчивых биомаркеров расчета возраста имеет решающее значение для более точной оценки скорости старения у отдельных индивидуумов и разработки антивозрастных мер.

Цель исследования – провести анализ публикаций, рассматривающих понятие БВ, маркеры, определяющие скорость старения и способы расчета БВ.

## Методология исследования

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных публикаций, включая обзоры, оригинальные статьи, монографии из баз данных PubMed, eLibrary и РИНЦ с использованием следующих ключевых слов: биологический возраст (biological age), биомаркеры старения (aging biomarkers), эпигенетика (epigenetics), эпигенетический возраст (epigenetic clocks), темп старения (aging rate), метилирование ДНК (DNA methylation). Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 84 источника. Глубина поиска составила 5 лет для зарубежных источников и 10 лет для отечественных работ. Из анализа были исключены 28 публикаций, представленных только в виде абстракта. В обзоре также рассмотрены источники, опубликованные

[4] http://gerontology.su/magazines?text=273 (12.08.2024).

ранее 2014г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

## Результаты

### Механизмы биологического старения

Старение является физиологическим процессом, обусловленным многочисленными биологическими, социальными и генетическими факторами, который приводит к возрастным заболеваниям. Традиционно старение подразделяется на физиологическое (естественное) и патологическое (преждевременное). Отличительными признаками старения являются специфические биологические механизмы, от которых зависит скорость развития инволютивных процессов в организме человека. К физиологическим признакам старения можно отнести уменьшение мышечной массы, увеличение доли жира в организме, снижение чувствительности к рецепторам, повышение чувствительности к глюкозе и многое другое [18]. Напротив, патологическое старение в первую очередь обусловлено формированием раннего атеросклероза [19], развитием артериальной гипертензии [20], метаболического синдрома [21-23].

К основным механизмам биологического старения можно отнести геномную нестабильность, уменьшенную длину теломер, эпигенетические изменения, клеточное старение, митохондриальную дисфункцию, нарушение протеостаза, истощение стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации и регуляции восприятия питательных веществ и т.д. [5, 24, 25].

Oh HS, et al. (2023) выявили в плазме крови белки, которые были сопоставлены с данными секвенирования рибонуклеиновой кислоты разных органов человека (ген считался органоспецифичным, если его экспрессия была больше в 4 раза в одном органе по сравнению с любым другим органом). В указанной работе исследователи обнаружили, что лица с ускоренным темпом старения кардиомиоцитов имеют повышенный риск (на 250%) развития сердечной недостаточности, а ускоренное старение клеток головного мозга и сосудов является предиктором развития болезни Альцгеймера. В более ранних работах Sorrentino R, et al. (2017) сообщили, что поддержание белкового гомеостаза может уменьшить агрегацию амилоидного белка у трансгенных нематод и мышей, страдающих болезнью Альцгеймера, и в определённой степени увеличить продолжительность жизни подопытных животных [26].

Проведенные исследования демонстрируют, что различные механизмы тесно взаимосвязаны между собой и нарушение одного механизма влечет за собой другие изменения [24].

Кроме того, многочисленные эпидемиологические исследования показали, что истощение теломер тесно связано со старением, биологическими заболеваниями и смертностью [27]. Теломераза, которая активно экспрессируется в эмбриональных стволовых клетках для удлинения теломер, не обнаруживается в большинстве нормальных клеток человека [28]. Ullah M и Sun Z (2019) обнаружили, что нарушение активности теломеразы ускоряет старение стволовых клеток [29]. Кроме того, сообщается, что короткие теломеры могут быть ассоциированы с центральным ожирением [30], со снижением иммунного ответа на вакцинацию против гриппа [31], с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [32].

В качестве потенциальных факторов, замедляющих старение, активно изучаются сиртуины (SIRT) — группа сигнальных белков, участвующих в метаболизме и вовлеченных в детерминацию продолжительности жизни. Так, Ravi V, et al. (2019) сообщили, что удаление гена SIRT6 значительно влияет на работу сердца у мышей, а ингибирование mTOR может устранить негативные последствия удаления гена SIRT6 [33]. Кроме того, гены SIRT1 и SIRT3 способствуют здоровому старению млекопитающих [34].

### БВ: понятие, биомаркеры, калькуляторы

БВ — обширное понятие, описывающее индивидуальный темп старения отдельного человека. БВ является показателем, который отражает морфофункциональные и физические характеристики индивида на определённом этапе жизни. Это дает возможность оценить функциональные способности организма человека в конкретный временной интервал, позволяет определить уровень изменений, связанных с процессом старения, эффективность лечебных и профилактических мероприятий, а также провести массовую диагностику темпа старения у населения во время профилактических осмотров и диспансеризации [35].

В педиатрической практике существуют критерии, по которым можно судить о БВ детей и подростков: степень полового созревания, окостенения скелета, зубной возраст, физиологические и биохимические показатели и психическое развитие. В практике врача-терапевта и других специалистов, занимающихся здоровьем взрослого населения, таких четких критериев нет. Именно поэтому в последнее время учеными проводятся поиски биомаркеров старения для выведения оптимальной формулы, по которой будет рассчитываться БВ.

В настоящее время существует множество способов определения БВ. Для оценки БВ возможно

использовать такой показатель, как длина теломер [36]. Еще один метод подразумевает использование анализа эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию генов, – метилирование ДНК. Метилирование ДНК происходит за счет присоединения метильной группы (CH3-) к азотистому основанию нуклеотида — цитозину, таким образом осуществляется подавление экспрессии генов и синтез РНК становится невозможным.

В ряде исследований были выявлены специфические сайты CpG, претерпевающие возрастные изменения метилирования [37, 38]. Широко используемые предикторы возраста метилирования ДНК описали Horvath S (2013) [39] и Hannum G, et al. (2013) [40], впоследствии этот метод получил название "эпигенетические часы" (DNAmAges), которые тесно связаны с хронологическим старением. Алгоритм эпигенетических "часов Хорвата" основан на метилировании 353 сайтов CpGs ДНК, что позволяет предсказать эпигенетический возраст в различных тканях и клетках [39]. Модель эпигенетических "часов Ханнума" помогает определить возраст и скорость старения на основе состояния метилирования ДНК 71 сайта в образцах крови человека [40].

Главное отличие "часов Ханнума" от "часов Хорвата" состоит в их специфичности: образцы ДНК берутся из клеток крови, а не из любой ткани, как в случае метода S Horvath. В 2015 году Horvath S, et al. с коллегами провели исследование для выявления взаимосвязи между возникновением рака лёгкого и показателями эпигенетического возраста. После анализа данных 2029 человек было установлено, что ускорение эпигенетического возраста было связано с увеличением риска возникновения рака лёгкого, и эта взаимосвязь была сильнее у курильщиков и лиц> 70 лет [41]. Marioni RE, et al. в своем исследовании показали, что ускорение "эпигенетического возраста" по сравнению с хронологическим на 5 лет, увеличивало риск смерти у людей на 16% [42].

В 2016г было проведено исследование, описавшее взаимосвязь между ускоренным эпигенетическим старением и смертностью от онкологических и сердечно-сосудистых болезней и всех других причин. Для своей работы исследователи использовали "эпигенетические часы" Хорвата и Ханнума. Возраст метилирования ДНК оценивали в когорте из 1863 пожилых людей, участников исследования ESTHER (Epidemiological Study on Chances for Prevention, Early Detection, and Optimized Therapy of Chronic Diseases at Old Age), средний возраст которых был 62,5 лет. Полученные результаты показали, что эпигенетический возраст, превышающий хронологический, был связан с более высокой смертностью. Ускорение на 5 лет "эпигенетического возраста", определённого по методу Хорвата, увеличивало риск смерти на 22%, а с использованием метода Ханнума — на 16% [43]. Четкая взаимосвязь между долгожительством и замедлением хода "эпигенетических часов" была также продемонстрирована на примере итальянских 100-летних долгожителей [44].

В 2016г международная команда исследователей во главе с S Horvath провели масштабный метаанализ, в котором были исследованы данные 13089 человек из трех расовых/этнических групп: белых, латиноамериканцев и афроамериканцев. Эпигенетический возраст здесь также определялся двумя методами: "часами Хорвата" и "часами Ханнума". Было показано, что ускорение "эпигенетических часов" на 1 год (по сравнению с ХВ) повышало риск смерти от всех причин до 4%. Причём наблюдался и противоположный эффект: замедление хода "эпигенетических часов" приводило к снижению риска смерти. Кроме этого, исследователи обнаружили, что 5% людей имеют более быстрый ход БВ, что приводит к более короткой продолжительности жизни[5]. Ускоренное старение увеличивает риск смерти этих людей на 50% в любом взрослом возрасте [45].

DNAm PhenoAge — новый интегральный калькулятор биологического возраста, созданный в 2018г и позволяющий предсказывать исходы возраст-зависимых заболеваний и риск смерти [46]. На большой выборке (9926 человек) — участников исследования NHANES III (The third National Health and Nutrition Examination Survey), было определено 9 лабораторных параметров, включенных в DNAm PhenoAge: 1) Альбумин; 2) Креатинин; 3) Глюкоза; 4) С-реактивный белок; 5) Процент лимфоцитов; 6) Средний объём эритроцитов; 7) Ширина распределения эритроцитов; 8) Количество лейкоцитов; 9) Щелочная фосфатаза.

Исследователи определили 513 метилированных CpG сайтов, взаимосвязанных с вышеперечисленными лабораторными биомаркерами и способных прогнозировать фенотипический возраст. В дальнейшем данное заключение было подтверждено исследователями, которые использовали данные ряда крупных исследований: Women's Health Initiative (n=4207), Framingham Heart Study (n=2553), Normative Aging Study (n=657) и Jackson Heart Study (n=1747). Результаты продемонстрировали взаимосвязь DNAm PhenoAge с последующим повышением риска смерти на 4,5% независимо от ХВ.

Для исследования механизмов старения и оценки эффекта тех или иных воздействий на процессы старения, необходимо оценить биомаркеры, которые отражают разные биологические процессы, лежащие в основе старения. В настоящее время

[5] University of California, Los Angeles (UCLA), Health Sciences. "Epigenetic clock predicts life expectancy." ScienceDaily. ScienceDaily, 28 September 2016. www.sciencedaily.com/releases/2016/09/160928141035.htm (05.04.2024).

отсутствуют стандарты в их разработке и клиническом применении. Для решения этой задачи был сформирован Biomarkers of Aging Consortium, в ходе работы которого предложены терминология, система классификации и система оценки биомаркеров старения, что необходимо для стандартизации их применения.

Американская федерация исследований по проблемам старения (American Federation for Aging Research, AFAR) предложила критерии, которым должны соответствовать биомаркеры старения [47]:

1. Предсказывать скорость старения (коррелировать со старением) и связанные с возрастом исходы.

2. Лежать в основе мониторинга процесса старения, а не последствий болезни (иметь возможность определить "здоровое старение").

3. Иметь возможность многократного безвредного тестирования как на людях, так и на экспериментальных животных.

4. Основываться на единых механизмах старения (т.е. на одинаковых процессах в организме человека и животных) [48, 49].

Поскольку эти требования оказались слишком строгими, и лишь немногие биомаркеры могут им соответствовать, в настоящее время не существует критериев золотого стандарта или метода разработки биомаркеров старения.

В настоящее время исследователями проводится разработка универсальных маркеров биологического старения, которые в будущем помогут ученым выйти на новый уровень понимания процессов и скорости старения. Таким образом, в настоящее время перед учеными стоит задача поиска необходимого набора биомаркеров с целью определения БВ.

Большую популярность в России приобрел метод определения БВ по В. П. Войтенко[6] [50].

Формулы для расчета БВ:

Мужчины:

$ФБВ = 26{,}985 + 0{,}215 \times АДС - 0{,}149 \times ЗДВ + 0{,}723 \times СОЗ - 0{,}151 \times СБ.$

Женщины:

$ФБВ = -1{,}463 + 0{,}415 \times АДП + 0{,}248 \times МТ + 0{,}694 \times СОЗ - 0{,}14 \times СБ,$

где АДП — пульсовое артериальное давление, АДС — систолическое артериальное давление, ЗДВ — продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (сек), МТ — масса тела (кг), СБ — статическая балансировка, СОЗ — индекс самооценки здоровья (балл); проводится с помощью анкеты, включающей 29 вопросов, ФБВ — фактический биологический возраст.

Еще один метод определения БВ — шкала "Bioage"[7], включающая в себя 11 показателей: 1) содержание жировой массы тела (ЖМТ, %); 2) содержание активной клеточной массы (АКМ, %); 3) содержание общей воды (ОВ, %); 4) основной обмен (ОсОб, ккал); 5) лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); 6) уровень общего холестерина (ХЛ, ммоль/л) в сыворотке крови; 7) уровень глюкозы (ГЛ, ммоль/л); 8) систолическое артериальное давление (САД); 9) жизненный индекс (ЖИ, %), рассчитанный по формуле: ЖЕЛ / МТ × 100%, где ЖЕЛ — жизненная емкость легких, МТ — масса тела; 10) силовой индекс (СИ, %), рассчитанный по формуле: ДПК / МТ × 100%, где ДПК — динамометрия правой кисти, МТ — масса тела; 11) показатель активности регуляторных систем (ПАРС), вычисляемый в баллах по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов; ПАРС определялся с помощью компьютерной программы оценки уровня здоровья "Ритм-экспресс".

Несколько методов определения БВ были разработаны пермскими исследователями при участии Белозеровой Л. М.[8]: методы определения БВ по физической работоспособности, умственной работоспособности, физической и умственной работоспособности, биоэлектрической активности головного мозга, антропометрии, метод эхокардиографии, спирографии, данным общего и биохимического анализа крови[9,10] [51].

Легко воспроизводимым методом определения БВ является метод Горелкина А. Г.[11]. В этом методе используются антропометрические данные: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рост (Р) и масса тела (МТ) человека. В первую очередь

---

[6] Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко: учеб. пособие. Владивосток: ВГМУ, 2001. р. 22-27. (25.03.2024).

[7] Орлова Н.В., Чукаева И.И. Организация и функционирование Центров здоровья. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2010. р. 11-12. (25.03.2024).

[8] Патент № 2102924 Российская Федерация, МПК A63B 71/00 (2006.01), A63B 71/00 (2021.05) Способ определения биологического возраста человека: № 94038542/14: заявлено 12.10.1994: опубл. 27.01.1998. Белозерова Л. М.; патентообладатель Белозерова Л. М. (13.12.2023).

[9] Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь: Пермская гос.мед.акад., 2000. р. 56. ISBN 5-7812-0017-7. (19.04.2024).

[10] Белозерова Л.М. Работоспособность и возраст. Пермь, 2001. р. 328. ISBN 5-94604-007-5 (19.04.2024).

[11] Патент № 2387374 Российская Федерация, МПК A61B 5/107 (2006.01). Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: № 2008130456: заявлено 22.07.2008: опубликовано 27.04.2010/Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б.; патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. — 5 с. (13.12.2023) Горелкин А.А., Пинхасов Б.Б. Патент 2387374. Описание изобретения к патенту, 1. 27.04.2010 Бюл. № 12 (13.12.2023).

рассчитывается коэффициент скорости старения (КСС) по формуле:
— для мужчин $КСС_м = (ОТ \times МТ) / (ОБ \times Р^2 \times (17,2 + 0,31 \times РЛ + 0,0012 \times РЛ^2))$,
где РЛ = КВ — 21;
— для женщин $КСС_ж = (ОТ \times МТ) / (ОБ \times Р^2 \times (14,7 + 0,26 \times РЛ + 0,001 \times РЛ^2))$,
где РЛ = КВ — 18; где КВ — календарный возраст, РЛ — разница лет между КВ и возрастом онтогенетической нормы.

- КСС ⩽0,95 — замедленный темп старения,
- КСС >1,05 — ускоренный темп старения,
- 0,95⩽ КСС ⩽1,05 — нормальный темп старения.

БВ определяется по формулам:
— для мужчин $БВ = КСС_м \times (КВ-21) + 21$;
— для женщин $БВ = КСС_ж \times (КВ — 18) + 18$.

Исследователи из Национального исследовательского Нижегородского государственного университета имени Н. И. Лобачевского разработали калькулятор БВ на основе метаанализа Levine ME, et al. (2018), в котором используются данные общего анализа крови (лимфоциты, средний объем эритроцита, ширина распределения эритроцитов по объему, количество лейкоцитов) и биохимического анализа крови (альбумин, креатинин, С-реактивный белок, глюкоза, щелочная фосфатаза) [52].

Morris JF и Temple W (1985) была предложена формула для оценки "возраста легких" [53]: для мужчин "возраст легких" = 2,87 × рост (в дюймах) — (31,25 × ОФВ1 (в л) — 39,375); для женщин "возраст легких" = 3,56 × рост (в дюймах) — (40 × ОФВ1 (в л) — 77,28), где ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 сек.

С помощью этой разработки было проведено рандомизированное контролируемое исследование, целью которого стала оценка влияния информирования людей об их предполагаемом спирометрическом "возрасте легких" в качестве стимула для отказа от курения [54]. Представленные результаты подтвердили, что обсуждение с пациентом его "возраста легких" эффективно и содействует отказу от курения. Таким образом, разработка такого рода расчетных индексов может оказаться полезной для проведения профилактического консультирования с целью мотивации пациентов, в т.ч. для отказа от вредных привычек, коррекции модифицируемых факторов риска и мотивации к здоровому образу жизни у населения.

## Заключение

Подводя итог настоящему обзору литературы, следует подчеркнуть важность дальнейшего изучения механизмов старения, которые позволят более целенаправленно подходить к разработке маркеров старения и их использования для расчета БВ как изолированно, так и в различной комбинации. Определение БВ позволяет определить индивидуальную скорость старения человека, причем важно уточнить траекторию старения; идет ли она по пути естественного (нормального, физиологического) или напротив по пути преждевременного (патологического) старения.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

## Литература/References

1. Zhaboeva SL, Radchenko OR. Medical-social age-associated syndromes as a possible object of preventive impact. Gerontology. 2017;5(4):12-8. (In Russ.) Жабоева С. Л., Радченко О. К. Медико-социальные возраст-ассоциированные синдромы как возможный объект профилактического воздействия. Геронтология. 2017;5(4):12-8.
2. Frolkis VV. Aging and old age. Biology of aging. L.: Nauka. 1988. p. 5-23 (In Russ.) Фролькис В. В. Старение и старость. Биология старения. Л.: Наука, 1988. с. 5-23. ISBN: 5-02-025734-6.
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell. 2014;159:709-13. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153:1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
5. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: a quest. Aging Cell. 2020;19:e13080. doi:10.1111/acel.13080.
6. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, et al. Heterogeneity in healthy aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(6):640-9. doi:10.1093/gerona/glt162.
7. Gott A, Andrews C, Larriva Hormigos M, et al. Chronological age, biological age, and individual variation in the stress response in the European starling: a follow-up study. Peer J. 2018;6:e5842. doi:10.7717/peerj.5842.
8. Zhu Z, Hu W, Chen R, et al. Retinal age gap as a predictive biomarker of stroke risk. BMC Med. 2022;20(1):466. doi:10.1186/s12916-022-02620-w.
9. Jones DT, Lee J, Topol EJ. Digitising brain age. The Lancet. 2022;400(10357):988. doi:10.1016/S0140-6736(22)01782-2.
10. Scott LC, Yang Q, Dowling NF, et al. Predicted heart age among cancer survivors–United States, 2013-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(1):1-6. doi:10.15585/mmwr.mm7001a1.
11. Bryantseva OV, Prashchayeu KI. Medical aspects of premature ageing: modern condition of the problem. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2011;4(99):23-7. (In Russ.) Брянцева О. В., Прощаев К. И. Медицинские аспекты преждевременного старения: современное состояние проблемы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2011;4(99):23-7.
12. Jackson SH, Weale MR, Weale RA. Biological age — what is it and can it be measured? Arch Gerontol Geriatr. 2003;36(2):103-15. doi:10.1016/s0167-4943(02)00060-2.
13. Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. Exp Gerontol. 1988;23(4-5):223-39. doi:10.1016/0531-5565(88)90025-3.

14. Diebel LWM, Rockwood K. Determination of biological age: geriatric assessment vs. biological biomarkers. Curr Oncol Rep. 2021;23(9):104. doi:10.1007/s11912-021-01097-9.
15. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, et al. Biomarkes of aging. Front Biosci (Schol Ed). 2010;2:392-402. doi:10.2741/s72.
16. Plakuev AN, Yuryeva MYu, Yuryev YuYu. Modern concepts of ageing and assessment of human biological age. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2011;4:17-25. (In Russ.) Плакуев А. Н., Юрьева М. Ю., Юрьев Ю. Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека. 2011;4:17-25.
17. Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. Nat Rev Genet. 2022;23(12):715-27. doi:10.1038/s41576-022-00511-7.
18. Lazebnik L. Starenie i polimorbidnost. Consilium Medicum. 2005;7(12):993-6. (In Russ.) Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность. Consilium Medicum. 2005;7(12):993-6. ISSN: 2075-1753 (Print) ISSN: 2542-2170 (Electronic).
19. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res. 2012;111(2):245-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
20. Fomina ES, Nikiforov VS. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(3):196-202. (In Russ.) Фомина Е. С., Никифоров В. С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. Архивъ внутренней медицины. 2021;11(3):196-202. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202.
21. Chernysheva EN, Panova TN, Zhivchikova EV. The biological age and aging rate coefficient in patients with metabolic syndrome. Astrakhan medical journal. 2013;8(2):83-7. (In Russ.) Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Живчикова Е. В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом. Астраханский медицинский журнал. 2013;8(2):83-7.
22. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. Physiological and early aging. Modern view of the problem. Meditsinskie novosti. 2015;2(245):36-45. (In Russ.) Пристром М. С., Пристром С. Л., Семененков И. И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Медицинские новости. 2015;2(245):36-45.
23. Oh HS, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. Nature. 2023;624(7990):164-72. doi:10.1038/s41586-023-06802-1.
24. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. Biogerontology. 2021;22(2):165-87. doi:10.1007/s10522-021-09910-5.
25. Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. EBioMedicine. 2015;2(10):1549-58. doi:10.1016/j.ebiom.2015.07.029.
26. Sorrentino V, Romani M, Mouchiroud L, et al. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid-β proteotoxicity. Nature. 2017;552(7684):187-93. doi:10.1038/nature25143.
27. Mensà E, Latini S, Ramini D, et al. The telomere world and aging: analytical challenges and future perspectives. Ageing Res Rev. 2019;50:27-42. doi:10.1016/j.arr.2019.01.004.
28. Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing. Sub-cell Biochem. 2018;90:221-308. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_9.
29. Ullah M, Sun Z. Klotho deficiency accelerates stem cells aging by impairing telomerase activity. J Gerontol Ser A. 2019;74:1396-407. doi:10.1093/gerona/gly261.
30. García-Calzón S, Gea A, Razquin C, et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. Int J Obes (Lond). 2014;38(2):177-82. doi:10.1038/ijo.2013.68.
31. Najarro K, Nguyen H, Chen G, et al. Telomere Length as an Indicator of the Robustness of B- and T-Cell Response to Influenza in Older Adults. J Infect Dis. 2015;212(8):1261-9. doi:10.1093/infdis/jiv202.
32. Hammadah M, Al Mheid I, Wilmot K, et al. Telomere Shortening, Regenerative Capacity, and Cardiovascular Outcomes. Circ Res. 2017;120(7):1130-8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309421.
33. Ravi V, Jain A, Khan D, et al. SIRT6 transcriptionally regulates global protein synthesis through transcription factor Sp1 independent of its deacetylase activity. Nucleic Acids Res. 2019;47:9115-31. doi:10.1093/nar/gkz648.
34. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease. J Am Soc Nephrol. 2018;29:1799-809. doi:10.1681/asn.2017111218.
35. Polidori MC. Aging hallmarks, biomarkers, and clocks for personalized medicine: (re)positioning the limelight. Free Radic Biol Med. 2024;215:48-55. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.012.
36. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, et al. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;75(8):919-30. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.062.
37. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(7):805-13. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.014.
38. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, et al. Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. PLoS Genet. 2012;8(4):e1002629. doi:10.1371/journal.pgen.1002629.
39. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 2013;14(10):R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115.
40. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol Cell. 2013;49(2):359-67. doi:10.1016/j.molcel.2012.10.016.
41. Levine ME, Hosgood HD, Chen B, et al. DNA methylation age of blood predicts future onset of lung cancer in the women's health initiative. Aging (Albany NY). 2015;7(9):690-700. doi:10.18632/aging.100809.
42. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. Genome Biol. 2015;16(1):25. doi:10.1186/s13059-015-0584-6.
43. Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. Clin Epigenetics. 2016;8:64. doi:10.1186/s13148-016-0228-z.
44. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. Aging (Albany NY). 2015;7:1159-70. doi:10.18632/aging.100861.
45. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. Aging (Albany NY). 2016;8(9):1844-59. doi:10.18632/aging.101020.
46. Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. Clin Epigenetics. 2019;11(1):62. doi:10.1186/s13148-019-0656-7.
47. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. Biochem Med (Zagreb). 2019;29(3):030501. doi:10.11613/BM.2019.030501.
48. Butler RN, Sprott R, Warner H, et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(6):B560-7. doi:10.1093/gerona/59.6.b560.

49. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. EBioMedicine. 2017;21:29-36. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
50. Vojtenko VP. Health of the Healthy: An Introduction to Sonology. Kiev: Zdorov'e, 1991. p. 245. (In Russ.) Войтенко В. П. Здоровье здоровых: введение в санологию. Киев: Здоровье, 1991. с. 245. ISBN: 5-311-00623-4.
51. Belozerova LM, Odegova TV. Definition of biological age by spyrography. Clinical gerontology. 2006;12(3):53-6. (In Russ.) Белозерова Л. М., Одегова Т. В. Метод определения биологического возраста по спирографии. Клиническая геронтология. 2006;12(3):53-6.
52. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. Aging (Albany NY). 2018;10(4):573-91. doi:10.18632/aging.101414.
53. Morris JF, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. Prev Med. 1985;14(5):655-62. doi:10.1016/0091-7435(85)90085-4.
54. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. BMJ. 2008;336(7644):598-600. doi:10.1136/bmj.39503.582396.25.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4122.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4122
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы)

Давидович И.М., Корнеева Н.В., Ковалева Г.А., Федорченко Ю.Л.
ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России. Хабаровск, Россия

Сосуды микроциркуляторного русла составляют порядка 99% всех сосудов тела человека, поэтому сердечно-сосудистые заболевания на разных стадиях своего развития в той или иной степени оказывают влияние на микроциркуляцию (МЦ). В обзоре литературы представлены исследования разных лет по изучению МЦ при сердечной недостаточности (СН) наиболее популярными методами: лазерной допплеровской флоуметрией, полярографией, капилляроскопией ногтевого ложа, биомикроскопией сосудов бульбарной конъюнктивы, лабораторными тестами *in vitro*. С учетом изменившейся современной концепции СН и принятой в последние годы классификации, оценивающей фракцию выброса левого желудочка, перечень приведенных работ показывает пробелы в имеющихся знаниях об изменениях на уровне МЦ при хронической СН с сохраненной фракцией выброса и перспективы дальнейших исследований на уровне МЦ при этом фенотипе СН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фракция выброса, сохраненная фракция выброса левого желудочка, микроциркуляция, микроциркуляторное русло, гемореология.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 24/07-2024
**Рецензия получена** 17/08-2024
**Принята к публикации** 29/09-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Давидович И.М., Корнеева Н.В., Ковалева Г.А., Федорченко Ю.Л. Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4122. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4122. EDN EIYHYT

## Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review)

Davidovich I.M., Korneeva N.V., Kovaleva G.A., Fedorchenko Yu. L.
Far Eastern State Medical University. Khabarovsk, Russia

Microcirculatory vessels make up about 99% of all vessels in the human body, so cardiovascular diseases at different stages affect microcirculation to varying degrees. The literature review presents studies of different years on microcirculation in heart failure (HF) using the following most popular methods: laser Doppler flowmetry, polarography, nailfold capillaroscopy, bulbar conjunctiva biomicroscopy, and *in vitro* laboratory tests. Taking into account the changed modern concept of HF and the classification adopted in recent years that assesses the left ventricular ejection fraction, the list of cited works shows gaps in data on microcirculation changes in chronic HF with preserved ejection fraction and prospects for further related research.

**Keywords:** heart failure, ejection fraction, preserved left ventricular ejection fraction, microcirculation, microcirculatory system, hemorheology.

**Relationships and Activities:** none.

Davidovich I.M. ORCID: 0000-0001-7271-4094, Korneeva N.V.* ORCID: 0000-0001-9878-180X, Kovaleva G.A. ORCID: 0000-0001-6222-0488, Fedorchenko Yu. L. ORCID: 0000-0001-7832-0133.

*Corresponding author:
Gladkova1982@mail.ru

**Received:** 24/07-2024
**Revision Received:** 17/08-2024
**Accepted:** 29/09-2024

**For citation:** Davidovich I.M., Korneeva N.V., Kovaleva G.A., Fedorchenko Yu.L. Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4122. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4122. EDN EIYHYT

АГ — артериальная гипертония, БМБК — биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы, ГТМЦ — гемодинамический тип микроциркуляции, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСНЛ — капилляроскопия ногтевого ложа, ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — СН с умеренно сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, NO — nitric oxide (оксид азота), OPS — orthogonal polarization spectral imaging (поляризационно-спектральная биомикроскопия), SDF — sidestream dark field imaging (темнопольная биомикроскопия).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: Gladkova1982@mail.ru

[Давидович И.М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7271-4094, Корнеева Н.В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Ковалева Г.А. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6222-0488, Федорченко Ю.Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7832-0133].

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Имеющиеся сведения о микроциркуляции (МЦ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), получены в основном при изучении больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.
- В связи с относительно недавним выделением фенотипа СН с сохраненной ФВ, практически нет данных о состоянии системной МЦ у таких пациентов.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Показаны пробелы в имеющихся сведениях о состоянии МЦ при СН с сохраненной ФВ.
- Обозначены возможности визуализирующих методик в изучении МЦ при СН с сохраненной ФВ, в т.ч. для оценки влияния современных лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения этих больных.

**Key messages**

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

- The available information on microcirculation in patients with heart failure (HF) was obtained mainly in the study of patients with a reduced left ventricular ejection fraction (EF).
- Due to the relatively recent identification of HF phenotype with preserved EF, there is practically no data on systemic microcirculation in such patients.

**What might this study add?**

- The gaps in the available information on microcirculation in HF with preserved EF are shown.
- The potential of imaging techniques in the study of microcirculation in HF with preserved EF are outlined, including for assessing the effect of modern drugs recommended for the treatment of these patients.

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) — это финал многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Количество пациентов с хронической СН (ХСН) по всему миру в 2010г насчитывало >37,7 млн [1] и их число за последнее десятилетие продолжает расти, составляя в настоящее время >64 млн человек [2, 3].

Современная концепция СН, представленная в отчете Комитета по разработке универсального определения СН американского общества СН, ассоциации СН Европейского общества кардиологов, Японского общества СН, понимает СН как клинический синдром с симптомами и/или признаками, вызванный структурной и/или функциональной аномалией сердца и подтверждаемый повышенными уровнями натрийуретического пептида и/или объективными признаками легочного или системного застоя [4]. В настоящее время в основу классификации СН и соответственно подходов к ее лечению положено выделение фенотипов СН на основании оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): СН с сохраненной ФВ (СНсФВ ⩾50%), СН со сниженной ФВ (СНнФВ ⩽40%) и СН с промежуточной ФВ (>41-49%), которую в последних Европейских и Американских рекомендациях обозначают как СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ). Кроме того, AHA (American Heart Association)/ACC (American College of Cardiology)/HFSA (Heart Failure Society of America) предлагают выделять дополнительный фенотип СН, когда на фоне лечения ФВ увеличилась с <40% до >40%, как СН с улучшенной ФВ [3, 4].

ССЗ на разных стадиях своего развития в той или иной степени оказывают влияние на функционирование системы микроциркуляции (МЦ), поскольку данный сегмент сердечно-сосудистой системы включает до 99% всех сосудов тела человека[1]. Исследования состояния МЦ с применением различных подходов были проведены и у пациентов с СН.

Цель обзора — осветить имеющиеся исследования МЦ при ХСН с учетом изменившихся подходов к диагностике ХСН.

## Методологические подходы

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary с использованием ключевых слов: сердечная недостаточность (heart failure), фракция выброса (ejection fraction), сохраненная фракция выброса левого желудочка (preserved left ventricular ejection fraction), микроциркуляция (microcirculation), микроциркуляторное русло (microcirculatory bed), гемореология (hemorheology). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализирован 41 источник. Глубина поиска составила 13 лет: с 2011 по 2024гг. В обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2011г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

## Результаты

**Методические подходы к оценке состояния МЦ**

Существуют различные инструментальные методы изучения МЦ, которые условно можно раз-

[1] Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Вища школа, 1977. 232 с.

делить на непрямые и прямые. К непрямым методам относят лазерную допплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и полярографию, которые позволяют оценивать, в первую очередь, функциональные возможности МЦ русла (МЦР). Прямые методы дают возможность непосредственно наблюдать различные составляющие МЦР. К ним относят капилляроскопию ногтевого ложа (КСНЛ), биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы (БМБК), и, являющиеся практически идентичными методиками, поляризационно-спектральную — OPS (orthogonal polarization spectral imaging) и темнопольную биомикроскопию — SDF (sidestream dark field imaging). Кроме того, существуют методы, позволяющие оценивать текучесть крови, параметры форменных элементов (эритроцитов, тромбоцитов), насыщение их кислородом, показатели транскапиллярного обмена, определять маркеры низкоинтенсивного хронического воспаления, параметры, которые также отражают состояние МЦ [5-7].

**Изучение МЦ при СН непрямыми методами**

Наибольшее распространение в настоящее время для исследования МЦ получил метод ЛДФ, который позволяет оценить общий уровень периферической перфузии, выявить особенности регуляции микрокровотока. При ЛДФ анализируют параметр МЦ, показывающий общую (капиллярную и внекапиллярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов за время исследования. Он определяется скоростью движения эритроцитов, тканевым гематокритом, а также количеством функционирующих капилляров [8]. Оценивают показатели амплитудно-частотного спектра, в т.ч. при проведении различных функциональных проб, дающих представление об участии в вазомоциях (ритмических колебаниях кровотока) различных механизмов: нервных, мышечных, метаболических (адренергических), обусловленных дыхательными экскурсиями, величиной эндотелиоцитов и др. При использовании метода ЛДФ в оценке МЦ-нарушений принято выделять несколько гемодинамических типов МЦ (ГТМЦ). Физиологический ГТМЦ — нормоциркуляторный, который встречается в основном у практически здоровых лиц. Патологические типы ГТМЦ: гиперемический, спастический, стазический и застойный, которые отражают различные механизмы нарушения МЦ. Существуют смешанные ГТМЦ, при которых одновременно присутствуют ⩾2 ГТМЦ[2].

Оценка состояния МЦ методом ЛДФ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без СН и с СН I-III функциональных классов (ФК) показала, что в отсутствие СН у пациентов с ИБС преобладал нормоциркуляторный тип МЦ (76%). Присоединение СН ухудшало параметры МЦ по мере роста ФК: при I ФК — спастико-гиперемический (82%), при II ФК — спастико-стазический (94%) и при III ФК — застойно-стазический (75%) типы, что свидетельствовало о снижении капиллярного резерва кровотока при прогрессировании СН и неэффективности МЦ. Поскольку в то время еще не было разделения фенотипов пациентов с СН по ФВ, следует отметить, что среди больных с ИБС без СН и с СН I и II ФК, ФВ ЛЖ была >50%. Наличие у 24% пациентов с ИБС без СН спастико-гиперемического типа МЦ авторы объяснили начальными проявлениями СН[3]. Аналогичную картину типов МЦ у пациентов СН I-III ФК и ФВ <45% установили Зодионченко В. С. и др. Ими также были выявлены нарушения ритмической структуры флуктуаций тканевого кровотока на основе оценки различных индексов [9]. Использование метода ЛДФ с различными фармакологическими стимуляторами позволило выявить нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ХСН II ФК, что, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, которое проявлялось неэффективной микрогемодинамикой со сбросом крови по анастомозам, минуя систему МЦ [10]. Оценка состояния МЦ у больных СНсФВ без и с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа с помощью лазерного анализатора МЦ крови ЛАКК-ОП показала преобладание среди пациентов с СН без СД 2 типа гиперемического и нормоциркуляторного типов МЦ, наличие которых авторы объяснили за счет активации миогенного и, в меньшей степени, эндотелиального компонентов сосудистого тонуса в компенсации происходящих нарушений [11]. Тихомирова И. А. и др. (2017) методом ЛДФ в сочетании с оптической тканевой оксиметрией подтвердили угнетение механизмов регуляции микрососудистого кровотока и снижение тканевой перфузии при СН [12], однако в указанной работе не было информации по делению пациентов в зависимости от ФВ. В последние годы появилась новая технология регистрации МЦ помощи мобильных (носимых) флоуметров Российского производства — "ЛАЗМА-ПФ", позволяющая изучать МЦ одновременно в 5-и точках. Применительно к проблеме СН исследования с использованием этой технологии пока отсутствуют.

Еще одним методом непрямого изучения МЦ служит полярография. С ее помощью в коже пациентов с врожденными пороками сердца и различной выраженностью СН была установлена зависи-

[2] Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М: 2012, 32 с.

[3] Матвеев Д. В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии. Автореферат канд мед. наук. 2004. 24 с.

мость между дисфункцией ЛЖ и степенью нарушения транскапиллярного обмена кислорода [13].

Отдельное место в изучении МЦ и МЦР в клинике занимают прямые методы, позволяющие оценить не только функциональную составляющую МЦ, но и визуализировать морфологический субстрат — артериолы, венулы и капилляры.

**Исследование МЦ с помощью прямых методов — биомикроскопии**

**КСНЛ.** С использованием метода КСНЛ была установлена выраженная взаимосвязь между клиническими проявлениями различных ССЗ, показателями гемореологии и МЦ [14]. При оценке параметров МЦ с помощью КСНЛ в двух группах пациентов с СН с ФВ >52% и <52% в сравнении с контролем, лицами с ФВ >60%, впервые было показано наличие специфических для СН признаков в виде увеличения размера периваскулярной зоны, увеличение соотношения диаметров венозных отделов капилляров к артериальным, снижение скорости капиллярного кровотока и наличие выраженного сладж-феномена. Установленные отклонения преобладали среди пациентов с ФВ <52% (в среднем — 42%). Полученные методом КСНЛ данные согласовались с результатами, полученными при ЛДФ о блокаде капиллярного кровообращения и полнокровии венозного отдела. Кроме того, был выявлен существенный диагностический признак — увеличение размера периваскулярной зоны от I ФК (110-125 мкм) к IV ФК (>155 мкм) [15].

Большой обзор на тему структурных и функциональных изменений МЦР на уровне капилляров у больных артериальной гипертонией (АГ), ИБС и ХСН, охвативший исследования в период 1981-2011гг, в 2012г опубликовали Беленков Ю. Н. и др. [16]. Представляя результаты зарубежных исследователей, авторы выделили параметры, с помощью которых можно оценить функцию капилляров: скорость капиллярного кровотока в покое, пиковую скорость после реактивной гиперемии, процентное увеличение скорости капиллярного кровотока после реактивной гиперемии и продолжительность самой реактивной гиперемии [16]. При использовании КСНЛ у пациентов с СН были обнаружены прямые связи между различными параметрами КСНЛ и ФК СН, ФВ ЛЖ и обратная связь с конечным диастолическим и систолическими размерами ЛЖ [17].

**Темнопольная биомикроскопия (SDF).** Перспективные неинвазивные методы изучения МЦ, такие как OPS и SDF, применительно к проблеме СН в основном используются зарубежными исследователями при острой СН и оценке эффективности проводимого лечения. Диагностическим окном в этих работах служат капилляры подъязычной области. С помощью SDF-метода (устройство CapiScope HVCS Handheld Video Capillary Microscope; KK Technology, Honiton, England), позволяющего визуализировать сосуды <30 мкм в области уздечки языка с увеличением 752×480 пикселей, установлено, что общая и функциональная плотность капилляров в подъязычном сегменте МЦР при ХСН значительно ниже в сравнении с контролем. При этом показатель пограничной области перфузии достоверно положительно коррелирует с маркерами воспаления (фибриногеном и С-реактивным белком) и отрицательно — с уровнем билирубина и расчетной скоростью клубочковой фильтрации [18].

**БМБК.** В отличие от КСНЛ, БМБК позволяет наиболее полно обследовать все составляющие МЦР: капилляры, различные варианты артериол, венул, артериоло-венулярные анастомозы, оценить межсосудистое пространство, реологию крови в различных сосудистых объектах, количественно изучить целый ряд других параметров. На протяжении последних лет происходил поиск наиболее оптимального оборудования для БМБК и уточнялась методология анализа полученных данных [19]. Исследование МЦ при ССЗ методом БМБК ведется еще с 70-х годов XX века. В довольно крупных работах ряда авторов[1] [20, 21] при оценке МЦ в основном у больных ИБС, в т.ч. и осложненной СН, было показано разнонаправленное изменение резистивных сосудов при СН. Это проявлялось в виде пестрой картины капиллярных сетей — глобальная рарефикация, обнаружены неперфузируемые, функционально неполноценные плазматические и спавшиеся капилляры. Микроциркуляторный кровоток у таких пациентов осуществлялся за счет функционирования шунтирующих капилляров и артериовенулярных анастомозов. На начальных стадиях СН выявляли приспособительные процессы МЦР, появляющиеся в извилистости капилляров, при первых признаках СН в процесс вовлекались посткапилляры и собирательные венулы, которые также становились извилистыми, удлиненными и полнокровными. Нарушения микрогемореологии характеризовались наличием распространенной внутрисосудистой агрегации эритроцитов и остановками кровотока в отдельных сосудах[1]. Houben AJ, et al. (2003) изучали МЦ методом БМБК и КСНЛ у 25 пациентов с СН, разделенных на 2 группы: легкая СН (I-II ФК) и тяжелая (III-IV ФК) в сравнении с контролем из 10 лиц без СН. Установлено, что при СН I-II ФК плотность микрососудов была достоверно выше в сравнении с контролем, тогда как при СН III-IV ФК — статистически значимо ниже. При СН III-IV ФК капилляроскопически выявляли больше аномальных капилляров с увеличенным диаметром. При этом величина ФВ коррелировала с плотностью венул [22]. Brennan PF, et al. (2021) изучали МЦ методом биомикроскопии конъюнктивы с использованием биомикроскопа с щелевой лампой и смартфоном фирмы Apple для фиксации результатов без дифференцировки сосудов по видам. Было включено 59

пациентов с инфарктом миокарда, осложненным острой СН. В группе больных инфарктом миокарда с острой СН средний диаметр недифференцированных сосудов был статистически значимо меньшим, а осевая скорость и скорость сдвига были достоверно ниже в сравнении контролем [23].

Полученные результаты остаются актуальными по сей день, поскольку они позволили уточнить многие механизмы компенсации, происходящие на уровне МЦ при СН. Однако стоит подчеркнуть, что основное число работ были выполнены в период до принятия классификации СН в зависимости от ФВ ЛЖ. С учетом имеющихся на указанный период времени знаний о СН, исследования МЦ в основном были проведены у пациентов с систолической дисфункцией.

Фенотип СНсФВ привлекает все большее внимание практических врачей и исследователей как трудная для ранней диагностики и лечения проблема. Этот фенотип составляет значительную и растущую долю пациентов с СН в мире от 19 до 55% [2]. Однолетняя смертность у госпитализированных больных с декомпенсированной СНсФВ достаточно высока и достигает 20-30% [2, 24]. Активное изучение СНсФВ в последние годы обусловлено тем, что с одной стороны, это весьма гетерогенная группа пациентов и, с другой, — доступностью оценки состояния диастолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и широким внедрением в практику определения лабораторных маркеров СН — BNP и/или NT-proBNP (мозгового натрийуретического пептида и/или N-концевого фрагмента его предшественника, соответственно) [25]. Таким образом, если раньше портрет пациента с СН представлял человека пожилого возраста, с длительной ИБС и ее осложнениями, пороками сердца, коморбидными состояниями, то сейчас СН может быть выявлена и подтверждена на ранних стадиях там, где раньше ее было трудно диагностировать, например, у пациентов с гипертонической болезнью при отсутствии сопутствующих заболеваний. Так, в результате Фремингемского исследования было установлено, что у 91% пациентов с СНсФВ имела место предшествующая АГ [26, 27]. В связи с этим возникает безусловный интерес к состоянию МЦР при фенотипе СНсФВ. Показано, что при сочетании АГ с целым рядом других состояний (ожирение, СД 2 типа, фибрилляция предсердий, возраст) на фоне системного низкоинтенсивного воспаления у данной категории пациентов формируется диастолическая дисфункция ЛЖ, приводящая к СНсФВ, при этом имеют место и нарушения МЦР [28-30]. Однако необходимо отметить, что оценку нарушения МЦР у пациентов с диастолической дисфункцией и СНсФВ, проводили с использованием различных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография/радиоизотопное сканирование, оценка коронарного резерва кровотока) исключительно по отношению к состоянию микроваскулярного коронарного кровотока и его роли в формировании диастолической дисфункции [29, 30]. Данных, касающихся изменений системной МЦ у этой группы пациентов с СН с применением визуализирующих методов (БМБК) в доступной литературе нам не встретилось.

**Лабораторные маркеры оценки состояния МЦ**

Отдельный раздел, дополняющий сведения о МЦ при СН — использование различных лабораторных тестов. Тепляковым А.Т. и др. у пациентов с СН установлены статистически значимые корреляционные связи между отдельными показателями коагулограммы с ФК СН, ФВ ЛЖ, скоростью трансмитрального кровотока (Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы), которые демонстрировали нарастание прокоагулянтных свойств крови с компенсаторной активацией ее фибринолитической активности по мере прогрессирования СН, что авторы связывали с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [31]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где при СН были выявлены тесные корреляционные связи между состоянием эндотелия, МЦ, тромбоцитарным гемостазом и показателями центральной гемодинамики[2]. Рядом исследователей выявлены нарушения гемореологии при тяжелой СН [5, 6], а также отклонения в функциональном состоянии эритроцитов [7]. Установлено, что у пожилых пациентов с СН III ФК нарушены агрегация, деформируемость и кислород-транспортная функция эритроцитов, что сопровождалось значительным повышением вязкости плазмы в сравнении с контролем [5]. К похожим выводам пришли и другие авторы, обнаружившие при СН повышение вязкости крови и плазмы, усиление агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости [32]. Гиперреактивность тромбоцитов и стимуляция эндотелия низкоинтенсивным воспалением при СНсФВ по данным Smeda M, et al. (2018) приводили к когнитивным нарушениям на ранней стадии СН [33, 34].

Определение содержания гаптоглобина, как маркера низкоинтенсивного воспаления, у пациентов с различными фенотипами СН, показало, что его максимальный уровень был у пациентов с СНунФВ, минимальный — у пациентов с СНнФВ. В группе больных с СНсФВ корреляционных связей между уровнем гаптоглобина и показателями МЦ выявлено не было [35].

В обзоре 2022г по микроваскулярной дисфункции при СНсФВ [30] приводятся результаты исследования Suhrs HE, et al., где 17 биомаркеров воспаления отрицательно коррелировали с показателями резерва коронарного кровотока, а 15 маркеров воспаления

положительно коррелировали с показателем диастолической дисфункции ЛЖ — (E/e' (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца) [36]. Одним из интересных потенциальных механизмов, лежащих в основе перехода от гипертонической болезни к СНсФВ, считается недостаточность передачи сигналов от NO и измененный гомеостаз коллагена с повышенным фосфорилированием белка титина [37].

**Влияние на параметры МЦ немедикаментозного и медикаментозного лечения СН**

В литературе сведения, касающиеся влияния различных видов терапии на состояние МЦ у человека при СН, весьма ограничены. Установлено влияние вазодилататоров на микрореологические свойства эритроцитов при СН. Исследованию подвергались образцы крови пациентов с СН II и III ФК без уточнения ФВ ЛЖ, средний возраст 65,2±10,5 лет, после 7-дневного отмывочного периода. В качестве вазодилататоров использовали донатор NO (SPER/NO), аденозиндифосфат и аденозин. Результаты показали, что под влиянием донатора NO значительно увеличивалась деформируемость эритроцитов и снижалась их агрегируемость, что в целом улучшало текучесть крови. Приведенные данные показали важность медикаментозной коррекции нарушенной NO-продуцирующей функции эндотелия в улучшении гемореологии в условиях СН [32]. Результаты недавнего исследования с участием 40 пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ 57% [54;59]) и СНунФВ (ФВ ЛЖ 46% [44;47]) показали, что 12-мес. терапия периндоприлом улучшала эндотелиальную функцию как крупных, так и мелких кровеносных сосудов, оцененных методом фотоплетизмографии, причем максимальное улучшение наблюдалось у пациентов с СНсФВ [38]. В ранее упомянутом исследовании Гурфинкель Ю.И. и др. (2011), где с помощью КСНЛ исследовалась МЦ в группах пациентов с СН и ФВ >52% и <52%, получавших 2-нед. терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками и антиагрегантами, в обеих группах больных наблюдали улучшение параметров МЦ. Однако в группе пациентов с ФВ >52% эти различия были высоко достоверными, тогда как в группе с ФВ <52% наблюдали только тенденцию к улучшению исследуемых параметров МЦ [15]. Добавление к комплексной терапии пациентов с СНунФВ триметазидина способствовало улучшению различных параметров МЦ — уменьшилось на 8% количество лиц со стазическим и спастическим типами, полностью исчез застойный тип и увеличилось на 20% число больных с нормоциркуляторным типом [9].

При оценке динамики средних диаметров артериол, венул и артериолярной дилатации на уровне МЦ с помощью фенотипирования сосудов под влиянием мерцающего света у пациентов с СН I и II ФК на фоне 12-нед. физических тренировок было установлено, что все показатели значительно улучшились, что позволило авторам заявить о высоком потенциале физических тренировок для улучшения не только состояния МЦ но и снижения общего риска у больных с СН [39]. У пожилых пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем 34%) установлено положительное статистически значимое влияние тренировок дыхательных мышц на такие системные параметры МЦ, как скорость перфузии и скорость потребления кислорода [40].

В 2023г Tsigkou V, et al. опубликовали большой обзор, посвященный молекулярным механизмам и терапевтическим последствиям ЭД у пациентов с СН, где ЭД рассматривается, как основная мишень терапевтических воздействий при СН в клинике и эксперименте [41]. В обзоре представлен анализ 266 литературных источников, охвативших период с 1982 по 2022гг, где изучались терапевтические эффекты физических нагрузок, а также приема статинов, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонистов рецепторов эндотелина. Большинство исследований в этом обзоре выполнено *in vitro* или на мышах, что оставляет возможности для дальнейшего изучения воздействия новых классов лекарственных препаратов для лечения СН на МЦ в клинике.

## Заключение

На сегодняшний день имеются определенные сведения, касающиеся структуры и функции МЦР у пациентов с СН, полученные с использованием различных методических подходов. Однако необходимо отметь, что все они в основном получены при изучении у пациентов с СНнФВ. Практически нет данных о состоянии системной МЦ у лиц с СНсФВ, что, по-видимому, связано с недавним ее выделением в отдельную категорию и отсутствием ранее возможностей для диагностики. В современных реалиях, учитывая достаточно доступные диагностические подходы для выявления данной категории пациентов, а главное — значительно большее их число по сравнению с больными с СНнФВ, представляет безусловный интерес изучение различных аспектов МЦ, в т.ч. с применением визуализирующих методик. Это же относится и к оценке влияния современных лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения указанной категории больных, на различные показатели МЦР.

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

## Литература/References


1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-96. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, et al. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Card Fail Rev. 2022;8:e27. doi:10.15420/cfr.2022.06.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022; 145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022. Erratum in: Circulation. 2022;145(18):e1033. doi:10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: Circulation. 2022;146(13):e185. doi:10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: Circulation. 2023; 147(14):e674. doi:10.1161/CIR.0000000000001142.
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
5. Abdullaeva SS, Yakusevich VV, Petrochenko AS, et al. Peculiarities of rheological and microcirculatory indicators of patients with heavy chronic heart insufficiency. Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik. 2012;3(3):162-8. (In Russ.) Абдуллаева С. С., Якусевич В. В., Петроченко А. С. и др. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Ярославский педагогический вестник. 2012;3(3):162-8.
6. Kirichuk VF, Rebrov AL, Rossoshanskaja SM. Funkcional'naja aktivnost' jeritrocitov u bol'nyh HSN. Tromboz, gemostaz i reologija. 2005;1:40-5. (In Russ.) Киричук В. Ф., Ребров А. Л., Россошанская С. М. Функциональная активность эритроцитов у больных ХСН. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005;1:40-5.
7. Sakharchuk II, Sisetskiĭ AP, Artiukh VP, et al. Erythrocyte functional activity in patients with heart failure and the possible means for its correction. Ter Arkh. 1992;64(9):88-90. (In Russ.) Сахарчук И. И., Сисецкий А. П., Артюх В. П. и др. Функциональная активность эритроцитов у больных с сердечной недостаточностью и возможные пути ее коррекции. Терапевтический архив. 1992;64(9):88-90.
8. Chujan EN, Ananchenko MN, Tribrat NS. Tkanevaja mikrogemodinamika: vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija millimetrovogo diapazona. Simferopol': Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju "Izdatel'stvo Tipografija "Arial", 2017:74-134. (In Russ.) Чуян Е. Н., Ананченко М. Н., Трибрат Н. С. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Симферополь: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство Типография "Ариал", 2017:74-134.
9. Zadionchenko VS, Shechyan GG, Yalymov AA, et al. Microcirculation and clinico-functional status of chronic heart failure patients treated with trimetazidine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(5):74-80. (In Russ.) Задионченко В. С., Шехян Г. Г., Ялымов А. А. и др. Микроциркуляция и клинико-функциональный статус у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(5):74-80.
10. Bokeria OL, Kuular AM. Influence of low-intensity electromagnetic fields on endothelial function in patients with chronic heart failure. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014;10(1):86-92. (In Russ.) Бокерия О. Л., Куулар А. М. Оценка влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на эндотелиальную функцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014;10(1):86-92.
11. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN, et al. Features of microcirculation in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus type 2. Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2015;1(45):35-9. (In Russ.) Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. и др. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015;1(45):35-9.
12. Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, et al. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. Clin Hemorheol Microcirc. 2017;65(4):383-91. doi:10.3233/CH-16206.
13. Nikolaeva TN, Korablev AV. Gemomikrocirkuljacija: patologija pri vrozhdennyh porokah serdca / pod red. N. E. Jarygina. M.: Izd-vo Ros. gos. med. un-ta, 1996. p. 179. (In Russ.) Николаева Т. Н., Кораблев А. В. Гемомикроциркуляция: патология при врожденных пороках сердца. Под ред. Н. Е. Ярыгина. М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 1996. с. 179. ISBN: 5-88458-036-3.
14. Pljushh MG, Samsonova NN, Baranov VV, et al. Komp'juternaja kapilljaroskopija v kompleksnom obsledovanii kardiohirurgicheskih pacientov. Bjulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2007;8(2):13-21. (In Russ.) Плющ М. Г., Самсонова Н. Н., Баранов В. В. и др. Компьютерная капилляроскопия в комплексном обследовании кардиохирургических пациентов. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2007;8(2):13-21.
15. Gurfinkel Yul, Kudutkina MI, Parfenova LM, et al. Microcirculation in chronic heart failure patients treated with ace inhibitors and diuretics. Russian Journal of Cardiology. 2011;(2):43-8. (In Russ.) Гурфинкель Ю. И., Кудуткина М. И., Парфенова Л. М. и др. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. Российский кардиологический журнал. 2011;(2):43-8.
16. Belenkov IuN, Privalova EV, Danilogorskaia IuA, et al. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2012;5(2):49-56. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А. и др. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ход. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):49-56.
17. Duprez D, De Buyzere M, Dhondt E, et al. Impaired Microcirculation in Heart Failure. Int J Microcirc. 1996;16(3):137-42. doi:10.1159/000179163.
18. Wadowski PP, Hülsmann M, Schörgenhofer C, et al. Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. Eur J Clin Invest. 2018;48(2). doi:10.1111/eci.12869.
19. Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetsky KV. Conjunctival biomicroscopy: methodology of analysis. Khabarovsk: FESMU publishing. 2020. p.126. (In Russ.) Корнеева Н. В., Леонов В. П., Жмеренецкий К. В. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа. Хабаровск: изд-во ДВГМ. 2020. с. 126. ISBN: 978-5-85797-405-6.

20. Volkov VS, Anikin VV, Trocjuk VV. Sostojanie mikrocirkuljacii u bol'nyh stenokardiej (po dannym kon#junktival'noj mikroskopii). Kardiologiia. 1977;17(5):41-4. (In Russ.) Волков В. С., Аникин В. В., Троцюк В. В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной микроскопии). Кардиология. 1977;17(5):41-4.
21. Tepljakov AT, Garganeeva AA. Rasstrojstva mikrocirkuljacii pri ishemicheskoj bolezni serdca. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta. 2001. p. 344. (In Russ.) Тепляков А. Т., Гарганеева А. А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2001. с. 344. ISBN: 5-7511-1394-2.
22. Houben AJ, Beljaars JH, Hofstra L, et al. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. Microcirculation. 2003;10(6):471-8. doi:10.1038/sj.mn.7800211.
23. Brennan PF, McNeil AJ, Jing M, et al. Assessment of the conjunctival microcirculation for patients presenting with acute myocardial infarction compared to healthy controls. Sci Rep. 2021;11(1):7660. doi:10.1038/s41598-021-87315-7.
24. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175:996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
25. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
26. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. J Am Med Assoc. 1996;275(20):1557-62.
27. Semenkin AA, Druk IV, Potapov VV, et al. Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(2):138-49. (In Russ.) Семенкин А. А., Друк И. В., Потапов В. В. и др. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):138-49. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149.
28. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):310-9. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NTproBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-9. doi:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919.
29. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Physiol. 2019;10:1347. doi:10.3389/fphys.2019.01347.
30. Bilak JM, Alam U, Miller CA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Assessment, Prevalence and Prognosis. Card Fail Rev. 2022;8:e24. doi:10.15420/cfr.2022.12.
31. Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):162-78. (In Russ.) Тепляков А. Т., Калюжин В. В., Калюжина Е. В. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):162-78. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
32. Tikhomirova IA, Oslyakova AO. The effect of vasodilators on microrheological properties of erythrocytes in norm and in chronic heart failure. Regional blood circulation and microcirculation. 2012;11(4):71-7. (In Russ.) Тихомирова И. А., Ослякова А. О. Влияние вазодилататоров на микрореологические свойства эритроцитов в норме и при хронической сердечной недостаточности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012;11(4):71-7. doi:10.24884/1682-6655-2012-11-4-71-77.
33. Smeda M, Kieronska A, Adamski MG, et al. Nitric oxide deficiency and endothelial-mesenchymal transition of pulmonary endothelium in the progression of 4T1 metastatic breast cancer in mice. Breast Cancer Res. 2018;20(1):86. doi:10.1186/s13058-018-1013-z.
34. Chimagomedova ASh, Dzhioeva ZR, Akhilgova ZM, et al. Cognitive impairment in heart failure: the role of microcirculation abnormalities. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. 2020;120(10-2):54-60. (In Russ.) Чимагомедова А. Ш., Джиоева З. Р., Ахильгова З. М. и др. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(10-2):54-60. doi:10.17116/jnevro202012010254.
35. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):674-82. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г. и др. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5): 674-82. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-05.
36. Suhrs HE, Schroder J, Bove KB, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function — are they linked? PLoS One. 2020;15:e0236035. doi:10.1371/journal.pone.0236035.
37. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. Circulation. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
38. Safonova JuI, Kozhevnikova MV, Danilogorskaya YuA, et al. Possible pathway for heart failure with preserved ejection fraction prevention and treatment: the angiotensin-converting enzyme inhibitor effect on endothelial function in comorbid patients. Kardiologiia. 2022;62(1):65-71. (In Russ.) Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А. и др. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кардиология. 2022;62(1):65-71. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1952.
39. Streese L, Lona G, Wagner J, et al. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure patients: An indication for exercise treatment? Microvasc Res. 2022;142:104345. doi:10.1016/j.mvr.2022.104345.
40. Katsoula C, Karatzanos E, Rovina N, et al. The acute effect of respiratory muscle training on microcirculation in patients with chronic heart failure. Health Res J. 2023;9(2):96-103. doi:10.12681/healthresj.32631.
41. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4321. doi:10.3390/ijms24054321.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4268.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4268
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии

Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.

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

Настоящая статья — это третья работа из цикла публикаций, посвященных рассмотрению основных параметров качества и приверженности фармакотерапии (ФТ) и разработке их классификаций. Ее целью является определение по данным научной литературы основных параметров, отражающих качество лекарственного лечения, и разработка их классификации.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения более половины всех лекарственных препаратов назначаются и отпускаются/продаются ненадлежащим образом, а половина всех пациентов принимают лекарственные препараты с нарушениями. К настоящему времени нет общепринятых терминологии и классификации в отношении качества ФТ. Наиболее близким синонимом этому понятию является "рациональная/нерациональная ФТ". Существуют специальные шкалы и перечни критериев, которые отражают качество назначаемого лекарственного лечения и могут использоваться для его оценки. Основными параметрами качества ФТ, согласно данным перечням и шкалам, являются эффективность и безопасность лечения, в ряд перечней включают также приверженность ФТ. Данные по эффективности и безопасности лекарственных средств с доказанной при определенной нозологии эффективностью имеются в клинических рекомендациях. Сведения по аспектам безопасности применения лекарств, как правило, наиболее полно представлены в официальных инструкциях к медицинским препаратам, которые, наряду с клиническими рекомендациями, являются основными опорными документами при определении параметров качества ФТ. Также для количественной оценки качества ФТ разработан ряд индексов, как специальных (для определенных нозологий), так и универсальных. Исходя из выделенных основных параметров качества ФТ, ее эффективности и безопасности, а также субкатегорий этих параметров, нами была разработана классификация.

Предлагаемая классификация параметров качества ФТ может применяться в качестве "дорожной карты" при назначении врачами лекарственного лечения и способствовать повышению его эффективности, безопасности, персонификации, т.е. качества ФТ в целом, и в конечном итоге позволит с большей вероятностью достичь основных целей данного лечения в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** классификация, фармакотерапия, лекарственные препараты, эффективность лечения, безопасность лечения, приверженность фармакотерапии, персонификация лечения.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 11/11-2024
**Рецензия получена** 19/11-2024
**Принята к публикации** 03/12-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4268. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4268. EDN JHSPHW

**Данные о предыдущих публикациях:** Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3603. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3603.

Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(2):3920. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3920.

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

[Лукина Ю.В.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н.П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

# Issues of concern and development of classifications of the main parameters of therapy quality and compliance. Part III: quality of pharmacotherapy

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

This article is the third work in a series of publications on consideration of the main parameters of therapy quality and compliance and the development of their classifications. The aim is to determine, based on scientific literature data, the main parameters reflecting the quality of therapy and to develop their classification.
According to the World Health Organization, more than half of all drugs are prescribed and sold improperly, and half of all patients take their medications inadequately. To date, there is no generally accepted terminology and classification regarding the quality of therapy. The closest synonym for this concept is "rational/irrational pharmacotherapy". There are special scales and lists of criteria that reflect the quality of prescribed therapy and can be used to assess it. The main parameters of pharmacotherapy quality are the effectiveness and safety of treatment; some lists also include medication adherence. Data on the effectiveness and safety of drugs with proven efficacy for a certain disease are available in clinical guidelines. Information on aspects of drug safety is usually most fully presented in official instructions for medical products, which, along with clinical guidelines, are the main supporting documents in determining the quality parameters of pharmacotherapy. Also, a number of indices have been developed for the quantitative assessment of pharmacotherapy quality, both special (for certain diseases) and universal.
Based on the identified main parameters of pharmacotherapy quality, effectiveness and safety, as well as the subcategories of these parameters, we developed a classification.
The proposed classification of pharmacotherapy quality parameters can be used as a "roadmap" in prescription of pharmacotherapy and contribute to increasing its effectiveness, safety, personalization, i.e. pharmacotherapy quality in general. This will ultimately make it more likely to achieve the main goals of this treatment in real-world practice.
**Keywords:** classification, pharmacotherapy, drugs, treatment effectiveness, treatment safety, adherence to pharmacotherapy, treatment personalization.

**Relationships and Activities:** none.

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yuvlu@mail.ru

**Received:** 11/11-2024
**Revision Received:** 19/11-2024
**Accepted:** 03/12-2024

**For citation:** Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Issues of concern and development of classifications of the main parameters of therapy quality and compliance. Part III: quality of pharmacotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4268. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4268. EDN JHSPHW

**Data about a previous publications:** Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(6):3603. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3603.
Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part II: physician adherence to clinical guidelines and official drug labels. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(2):3920. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3920.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственный препарат, ЛС — лекарственное средство, НЯ — нежелательное явление, ПСЛ — проблемы, связанные с лекарствами, ФТ — фармакотерапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GAI — Guideline Adherence Index, PQA — Pharmacy Quality Alliance, QUM — Quality Use of Medicines.

## Введение

Настоящая статья завершает ряд публикаций, посвященных вопросам классификации основных параметров качества и приверженности фармакотерапии (ФТ) [1, 2].

На сегодняшний день лекарственное лечение является одним из самых распространенных медицинских вмешательств, поэтому значение ФТ для современных медицины и общества сложно переоценить. Например, именно применение так называемых жизнесохраняющих лекарственных препаратов (ЛП) ("life-saving drugs") внесло наиболее весомый вклад в снижение смертности от ишемической болезни сердца, отмеченное в США в конце 20-го века [3]. Обратной стороной доминирующей позиции ФТ при лечении большинства заболеваний является все возрастающее число различных осложнений, вплоть до летальных исходов, связанных с лекарственной терапией. Данные факты обозначают ведущие, но не единственные аспекты качества ФТ — ее эффективность и безопасность.

К настоящему времени единого определения, общепризнанной терминологии, утвержденной классификации основных параметров качества ФТ не существует.

Целью третьей части работы является определение по данным научной литературы основных параметров, отражающих качество лекарственного лечения, и разработка их классификации.

## Методологические подходы

В связи с отсутствием единой общепризнанной терминологии в отношении понятия "качество ФТ", отбор ключевых слов для поиска научной литературы по рассматриваемой проблеме был несколько затруднителен. Было обнаружено, что в за-

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- В настоящее время нет ни общепризнанной терминологии в отношении качества фармакотерапии (ФТ), ни утвержденного перечня его критериев, ни их единой классификации.
- Всемирной организацией здравоохранения и рядом профессональных сообществ зарубежных стран введены различные перечни критериев и шкалы оценки качества ФТ.
- Для ряда патологий разработаны расчетные индексы, отражающие качество назначенного лечения.

**Что добавляют результаты исследования?**

- С помощью научного литературного поиска определены основные параметры качества ФТ, входящие в большинство известных на сегодняшний день перечней, шкал и индексов оценки качества лечения.
- Разработана классификация основных параметров качества лекарственного лечения.

**Key messages**

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

- Currently, there is neither a generally accepted terminology on the quality of pharmacotherapy, nor an approved list of criteria, nor a unified classification of them.
- The World Health Organization and a number of foreign professional communities have introduced various lists of criteria and scales for assessing the pharmacotherapy quality.
- For a number of pathologies, calculated indices have been developed that reflect the quality of the prescribed treatment.

**What might this study add?**

- Using a scientific literature search, the main parameters of pharmacotherapy quality were determined, which are included in most of the currently known lists, scales and indices for assessing the quality of treatment.
- A classification of the main parameters of pharmacotherapy quality has been developed.

рубежных публикациях полный аналог русскоязычному термину — "the quality of pharmacotherapy"/"the quality of drug therapy" применяется редко. В основном термин "качество" употребляется в отношении общей медицинской помощи ("the quality of care"). Выявлено, что чаще используются словосочетания "rational pharmacotherapy", "rational prescribing" (рациональная ФТ, рациональное назначение) и другие варианты, отражающие различные стороны лекарственного лечения: "the use of potentially inappropriate medications" (PIMs)" (применение потенциально неподходящих лекарств), "drug-related problems (DRPs)" (проблемы, связанные с лекарствами/ФТ), "evidence-based pharmacotherapy" (доказательная ФТ), "good prescribing" (надлежащее назначение).

Данные словосочетания (англо- и русскоязычные) были использованы в качестве ключевых слов при научно-литературном поиске источников для определения основных параметров качества ФТ. Поиск проводился с помощью различных ресурсов сети Интернет: использовались научные электронные библиотеки и базы данных — PubMed/Medline, the Cochrane databases, Web of Science (Clarivate.com), Scopus, elibrary (РИНЦ), CyberLeninka, Free Medical Journals; электронные ресурсы доступа к научным медицинским журналам — Science Direct Open Access, ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources), DOAL (Directory of Open Access Journals), Umedp, Dove Medical Press, Springer, PLOS (Public Library of Science), MDPI и др. Ограничения временно́го периода публикаций не вводились.

При составлении классификации основных параметров качества ФТ применялся фасетный метод, при котором классы (фасеты) формируются по выделенному ведущему признаку. Метод использовался и был описан в двух предыдущих публикациях, посвященных разработке классификаций основных параметров приверженности ФТ пациентов и врачей (часть I и часть II) [1, 2].

## Результаты

**Определение, терминология, основные составляющие понятия "качество ФТ"**

Как было указано выше, единого общепризнанного термина, который всесторонне отражает аспекты качества лекарственного лечения, в настоящее время не существует.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было введено понятие "*рациональное применение лекарств*" (rational use of medicines), под которым понимается "использование в течение нужного периода времени всех необходимых в конкретной клинической ситуации лекарственных средств (ЛС), в адекватных дозировках в каждом индивидуальном случае, при условии минимальной и приемлемой и для пациента, и для общества в целом цене"[1]. Данная формулировка была предложена на одноименной конференции ВОЗ еще в 1985г в Найроби, однако до настоящего времени проблема рационального использования ЛС позиционируется

[1] WHO Guide to Good Prescribing. Available at https://haiweb.org/encyclopaedia/who-guide-to-good-prescribing.

ВОЗ как крайне актуальная и широко распространенная. По оценкам ВОЗ более половины всех ЛС назначаются и отпускаются/продаются ненадлежащим образом, а половина всех пациентов принимают ЛП с нарушениями.

Близким термином, отражающим качество лекарственного лечения, является понятие "рациональное назначение ЛП" (rational prescribing of drugs) или "надлежащее назначение ЛП (appropriate drug prescribing). Экспертами ВОЗ был рекомендован систематизированный 6-ступенчатый подход по персонализированному назначению ФТ — "Руководство по надлежащему назначению ЛП" (Guide to Good Prescribing, GGP):

1) четкое определение имеющихся у пациентов проблем со здоровьем, уточнение диагноза;

2) определение целей лечения;

3) выбор соответствующих ЛП: а) стандартная ФТ (ЛП с доказанной эффективностью); б) персонифицированная ФТ (с учетом характеристик конкретного пациента);

4) начало ФТ с подключением необходимого немедикаментозного лечения;

5) предоставление пациенту полной и доступной информации, четких инструкций, предостережений в отношении назначенной терапии — рекомендуется проводить краткое обучение пациента, что положительно сказывается на приверженности больных ФТ;

6) регулярная оценка/контроль проводимого лечения, достижения поставленных целей, принятие решения о продолжении или отмене ФТ[2].

Позже американскими авторами этот подход был дополнен еще двумя пунктами:

7) учет стоимости ЛП и

8) подключение электронных инструментов при назначении пациенту лекарственного лечения для минимизации ошибок, в т.ч. связанных с межлекарственным взаимодействием, неразборчивым врачебным почерком и др. [4].

В ряде зарубежных стран были предложены свои терминология и составляющие качества ФТ. Например, в Австралии было введено понятие "качественное использование ЛС" (Quality Use of Medicines, QUM). QUM является одной из приоритетных задач Национальной системы здравоохранения Австралии. Национальная стратегия по QUM включает в себя следующие пункты: "1) выбор препарата с индивидуальным подходом, определением показаний к назначению препарата в соответствии с имеющимся у пациента заболеванием, с учетом возможных пользы и риска, коморбидности и сопутствующей терапии, стоимости лечения; 2) безопасное и эффективное применение ЛС путем мониторинга исходов, минимизацией неправильного применения, назначения "ненужных" или неназначения необходимых препаратов, разрешение проблем, связанных с нежелательными явлениями (НЯ) фармакотерапии или с полипрагмазией; 3) общее определением места ФТ в лечении различных заболеваний человека с учетом предпочтительности других методов в целом ряде ситуаций"[3].

Персонификация лечения, как основа рациональной ФТ ставится во главу угла и Фармацевтическим Альянсом Качества (США) (Pharmacy Quality Alliance (PQA), USA) — национальной независимой некоммерческой организацией по вопросам качества лекарственного лечения. Основными позициями (доменами) качественного использования ЛС (quality medication use), согласно данным PQA, являются целесообразность их назначения, эффективность, безопасность и приверженность рекомендованной ФТ[4].

Британским фармакологическим обществом были предложены 10 принципов надлежащего назначения ЛС (Ten Principles of Good Prescribing), в которые вошли:

1) определение наличия показаний к назначению ФТ у конкретного пациента;

2) тщательный и полный анализ всей проводимой в настоящее время ФТ, включая безрецептурные ЛП и биологически активные добавки, а также наличие в анамнезе сведений о НЯ лекарственного лечения;

3) обязательный сбор данных о факторах, которые могут повлиять на эффективность и безопасность ФТ (беременность, наличие нарушений функции печени, почек, сердечно-сосудистые заболевания, особенности психологическое состояния пациента);

4) информирование в ходе индивидуального консультирования, настрой пациента на выполнение рекомендаций по ФТ (залог удовлетворительной приверженности больного лечению);

5) персонифицированный выбор наиболее эффективного, безопасного ЛС с учетом оптимальных в каждом конкретном случае дозировки, лекарственной формы, кратности приема, продолжительности лечения;

6) приверженность врачей надежным источникам информации по ФТ, таким как национальные клинические рекомендации (КР) и формуляры, при назначении лечения;

---

[2] de Vries TP, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing. A practical manual. World Health Organization Action Programme on Essential Drugs. Available at: http://whqlibdoc. who. int/hq/1994/WHO_DAP_94.11.pdf.

[3] The National Strategy for Quality Use of Medicines. Available at https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/04/national-strategy-for-quality-use-of-medicines_0.pdf.

[4] PQA Measure Overview. Available at https://www.pqaalliance.org/assets/Measures/PQA_Measures_Overview.pdf.

7) своевременное ознакомление с возможными, наиболее распространенными врачебными ошибками при ФТ, помогающее избежать их в дальнейшем;

8) регулярный контроль как показателей эффективности, так и безопасности (возникновение НЯ) проводимой терапии;

9) аккуратное ведение медицинской документации, полное информирование пациента с выдачей письменной инструкции по рекомендованной ФТ с указанием правил приема каждого ЛП;

10) коллегиальное взаимодействие, совершенствование знаний и навыков по ФТ[5].

Следует отметить, что в целом ряде существующих на сегодняшний день перечней показателей, отражающих качество ФТ, основное внимание уделяется параметрам безопасности и неудовлетворительного качества лекарственного лечения. Так, в перечень проблем, связанных с лекарствами, ПСЛ (drug-related problems, DRP), составленный и регулярно обновляемый Европейской ассоциацией фармацевтической помощи — PCNE (The Pharmaceutical Care Network Europe), входят:

1) ошибочные назначения ЛП (при отсутствии у пациента показаний или наличии противопоказаний к его применению, рекомендация "лишних" ЛП, что нередко приводит к полифармации);

2) неназначение ЛП при имеющихся у пациента показаниях к данному лечению;

3) ошибочное дозирование ЛП с использованием неоправданно низких доз препаратов или, наоборот, передозировка ЛС; возникновение у пациента НЯ ФТ;

4) низкая приверженность больных лекарственному лечению[6].

В настоящее время существует >20 классификаций ПСЛ [5]. Тем не менее, исходя из вышеназванных источников, можно сделать вывод, что ведущими аспектами качества ФТ являются ее эффективность и безопасность, а также персонификация лечения для каждого конкретного пациента (учет индивидуальных показаний и противопоказаний, в т.ч. характеристик чувствительности, переносимости ЛС, наличия сопутствующих заболеваний, требующих дополнительного анализа терапии на совместимость, отсутствие неблагоприятных взаимодействий ЛС и т.д.). Тесно с качеством лекарственного лечения, а также его основными параметрами — эффективностью и безопасностью — связана и приверженность ФТ, также включенная в ряд указанных выше перечней.

**Основные параметры качества ФТ: эффективность и безопасность лечения**

Эффективность/неэффективность ФТ обусловлена возможностью достичь при помощи назначенных ЛС поставленных целей лечения, ведущими из которых являются улучшение прогноза заболевания и жизни, а также повышение качества жизни пациента. Эффективность ФТ обеспечивается назначением ЛС с доказанным эффектом по имеющимся у пациента показаниям (выбор класса и конкретного ЛС в оптимальной для каждого конкретного случая лекарственной форме). Кроме того, достичь необходимого эффекта возможно при использовании необходимых дозировок ЛС, при достаточной продолжительности лечения с соблюдением правил приема ЛП (кратность, сочетание с продуктами питания, другими препаратами). Критериями оценки достижения эффекта ЛП в ряде ситуаций служат так называемые целевые уровни показателей, обозначенные в КР: например, уровень артериального давления, холестерина, глюкозы крови и др.

Безопасность ФТ во многом обеспечивается отсутствием факторов, провоцирующих развитие НЯ лекарственного лечения: неоправданной полифармации (риск неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, нерациональных комбинаций ЛП), передозировки ЛС (риск токсических реакций, побочных эффектов препарата), назначения ЛС, к которым у пациента имеются абсолютные противопоказания или сведения об индивидуальной непереносимости/возникновении НЯ терапии в анамнезе.

Как правило, перечисленные данные по эффективности и безопасности ЛС с удовлетворительной доказательной базой при определенной нозологии имеются в КР. Препараты, строго рекомендованные к назначению, относятся к классу I КР, не рекомендованные к использованию — к III классу КР. Сведения по аспектам безопасности применения ЛС, как правило, наиболее полно представлены в официальных инструкциях к медицинским препаратам. Кроме того, в официальных инструкциях изложены официально утвержденные показания к применению ЛС, правила дозирования и приема препарата (кратность, сочетание с продуктами питания, напитками, другими ЛП). Таким образом, основными опорными документами при определении параметров качества ФТ являются КР и официальные инструкции к медицинским препаратам. Тем не менее, и те, и другие обладают рядом недостатков и ограничений, главный из которых — невозможность учесть индивидуальные особенности и характеристики пациента, что, однако, входит в компетенцию лечащего врача, которому необходимо объединить все эти данные при персонифицированном подборе рациональной ФТ в каждом конкретном случае [6].

[5] Ten Principles of Good Prescribing. Available at https://www.bps.ac.uk/education-engagement/teaching-pharmacology/ten-principles-of-good-prescribing.

[6] PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1. Available at https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf.

**Таблица 1**

Классификация параметров качества ФТ

| Параметры эффективности ФТ | Параметры безопасности ФТ |
|---|---|
| По факту назначения/неназначения ЛП (целесообразность назначения) | |
| Назначение необходимых ЛП, особенно жизнесохраняющих (life-saving drugs), в соответствии с имеющимися у пациента показаниями согласно современным КР.<br>Отсутствие назначения "лишних" ЛП, не обладающих необходимой доказательной базой. | Отсутствие назначения ЛП, к которым у конкретного пациента нет показаний или имеются противопоказания, сведения об индивидуальной непереносимости, нежелательных лекарственных реакциях в анамнезе. |
| По правильности дозировки, кратности, продолжительности приема и другим условиям лечения ЛП | |
| Применение ЛП в рекомендованных дозах. Отсутствие неоправданно низких доз ЛП. | Избегание передозировки ЛП. Применение ЛП в рекомендованных дозах с учетом индивидуальной переносимости лечения. |
| Соблюдение других условий приема (хронофармакотерапия, сочетание ЛП с приемом пищи, с различными продуктами питания, напитками и др.). | Отсутствие нерациональных комбинаций ЛП, нежелательных межлекарственных взаимодействий. |
| Соблюдение необходимой (согласно КР и официальной инструкции к ЛП) продолжительности лечения. | Избегание полипрагмазии, особенно назначения "лишних" ЛП с недоказанной эффективностью. |
| | Соблюдение других условий приема (отсутствие опасных, нежелательных сочетаний ЛП с продуктами питания, напитками, алкоголем и др., нерекомендованный прием натощак и др.). |
| По выбору конкретного ЛП | |
| Персонифицированный выбор класса ЛП, солевой формы, лекарственной формы, оригинального или воспроизведенного ЛП. | Персонифицированный выбор класса ЛП, солевой формы, лекарственной формы, оригинального или воспроизведенного ЛП.<br>Отсутствие назначения ЛП, к которым у конкретного пациента нет показаний или имеются противопоказания, сведения об индивидуальной непереносимости, НЯ терапии в анамнезе. |
| По использованию комбинаций ЛП | |
| Применение рациональных комбинаций ЛП, в т.ч. фиксированных, полипилла, с многоцелевым воздействием, синергией в отношении целевого эффекта. | Применение рациональных комбинаций ЛП, в т.ч. фиксированных, полипилла, с нивелированием побочных эффектов друг друга.<br>Исключение нерациональных комбинаций, увеличивающих риск неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и развития НЯ терапии. |
| Оправданная полифармация. | Неоправданная полифармация с назначением "лишних" ЛП и опасных комбинаций ЛП. |
| По достижению целевых значений показателей (при наличии таковых): уровня АД, $HbA_{1c}$, ХС ЛНП, МНО. | |
| Достижение целевых значений показателей, согласно КР. | |

Примечание: АД — артериальное давление, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, МНО — международное нормализованное отношение, НЯ — нежелательные явления, ФТ — фармакотерапия, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, $HbA_{1c}$ — гликированный гемоглобин.

**Классификация основных параметров качества ФТ**

На основании выполненного отбора и анализа основных параметров качества ФТ была разработана их классификация, представленная в таблице 1.

Следует подчеркнуть, что выделенные параметры качества ФТ в предложенной классификации укладываются и в известную классификацию ошибок врачебных назначений ЛС: overprescribing ("избыточное" назначение: рекомендация "лишних" ЛП, препаратов при отсутствии показаний или наличии абсолютных противопоказаний, передозировка ЛС); underprescribing ("недостаточное" назначение: рекомендация ЛС в недостаточных дозах, неназначение ЛС при имеющихся показаниях) и misprescribing ("ошибочное" назначение: использование неправильных доз ЛП, с неверными кратностью приема, путем введения и продолжительностью лечения).

**Методы оценки качества ФТ**

*Перечни критериев надлежащего применения ЛС*

Для оценки качества ФТ в настоящее время предложен целый ряд инструментов. Наибольшую известность приобрели перечни критериев небезопасной ФТ и, наоборот, рекомендованной к применению, в т.ч. у лиц пожилого и старческого возраста: это STOPP/START критерии, Ирландия/Великобритания (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP)/the Screening Tool to Alert to Right Treatment (START); критерии Beers, США; перечень Национального Совета Здравоохранения и Благосостояния, Швеция (National Board of Health and Welfare), перечень Французской Консенсусной Комиссии, Франция (French consensus panel list), шкала PRISCUS, Германия, перечни критериев FORTA (Fit fOR The Aged), PROMT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments), PILA (Patient In-focus

Listing Approaches), DOLA (Drug-Oriented Listing Approaches) и др. [7-12]. Данные документы регулярно пересматриваются, в них включаются обновленные данные по новым ЛС, уточняются критерии применения ЛС, а также сведения о межлекарственных взаимодействиях.

*Шкалы композитной оценки и индексы качества лечения*

Шкалы композитной оценки качества лечения широко используются за рубежом. Как правило, такие шкалы применяются в крупных национальных регистрах ряда заболеваний и позволяют выявить недостатки диагностики и лечения, в т.ч. медикаментозного. В США Американской Ассоциацией Сердца разработана специальная программа "Get With The Guidelines", в которой используются подобные шкалы для оценки качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний и мозгового инсульта [13].

Для количественной оценки качества ФТ разработан ряд индексов, как специальных (созданных для определенных нозологий), так и универсальных.

Одним из наиболее известных является Индекс целесообразности применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI). Расчет индекса включает суммирование баллов по 10 пунктам: наличие показаний к данному ЛС, эффективность данного ЛС при конкретном заболевании, правильность дозировки, правила приема ЛП, выполнимость этих инструкций, влияние препарата на сопутствующие заболевания, наличие межлекарственных взаимодействий препарата, наличие дублирования ЛС, приемлемость продолжительности лечения, расходы на данное ЛС в сравнении с альтернативными ЛС. Наибольшее число баллов начисляется за первые два вопроса о наличии показаний у пациента к приему данного ЛС и об эффективности ЛС при имеющемся заболевании [14, 15]. К недостаткам этого индекса относят отсутствие в нем данных о приверженности, а также об отсутствии назначения ЛС, к которым имеются показания.

По данным систематического обзора El Hadidi S, et al. среди методов комплексной оценки ФТ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) наиболее популярным является Индекс приверженности врачей КР (The Guideline Adherence Index, GAI) [16]. Две модификации этого индекса — GAI3 и GAI5 — отражают назначение ЛС с доказанной при ХСН эффективностью, а низкие значения этих индексов являются четкими предикторами госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [17, 18]. Название индекса еще раз подчеркивает тесную связь качества назначаемой ФТ и приверженности врачей КР, от которой во многом и зависят основные параметры качества ФТ.

Ряд индексов был разработан российскими авторами. Фармакотерапевтический индекс соответствия клиническим рекомендациям (ФИСКР) создан для оценки качества ФТ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. При расчете данного индекса суммируются баллы за назначение ЛП 4-х основных классов, имеющих, согласно КР, класс I и уровни доказательности А или В [19].

Для определения качества ФТ, рекомендованной пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, разработан Индекс профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения (ИППНМК), который представляет собой соотношение назначенной терапии (выраженной в баллах, начисляемых по специальной шкале), к медикаментозному лечению, соответствующему КР (также представленному в баллах) [20].

Похожий принцип был положен в основу вычисления универсального индекса рациональной ФТ (ИРФТ), включающего оценку качества ФТ (параметров эффективности и безопасности) и приверженности назначенному лечению [21].

Для многих индексов качества ФТ было подтверждено, что их низкие значения, отражающие неудовлетворительное качество медикаментозного лечения, являются предикторами неблагоприятных исходов заболевания и ухудшения прогноза жизни [17-21].

**Ключевые мероприятия по повышению качества ФТ**

В рассмотренных выше перечнях и разработанной классификации по сути содержится информация о перспективных способах повышения качества ФТ. Многие пункты этих перечней относятся к повышению приверженности врачей положениям КР и официальных инструкций к ЛП, что было подробно изложено в нашей предыдущей публикации [2]. В руководстве ВОЗ по рациональному применению лекарств приведены 12 ключевых мероприятий, способствующих повышению качества проводимой ФТ на уровне национальных систем здравоохранения (таблица 2)[7].

## Заключение

Качество ФТ является комплексным понятием, включающим в себя параметры эффективности, безопасности, персонификации проводимого лечения. Качество ФТ во многом зависит от приверженности врачей соблюдению КР и положений официальных инструкций к ЛП, а реализация и достижение основных целей ФТ возможны только при высокой приверженности пациентов врачебным рекомендациям. Это находит отражение в различных предлагаемых на сегодняшний день методах оценки и повышения качества ФТ.

[7] World Health Organization. In Promoting Rational Use of Medicines. Available at https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/medicines-policy/rational-use.

**Таблица 2**

Ключевые мероприятия по рациональному использованию ЛС (согласно заключению ВОЗ)[7]

| № п/п | Ключевые мероприятия по рациональному использованию ЛС |
|---|---|
| 1 | Создание многопрофильного национального органа для координации политики в области использования ЛС |
| 2 | Использование КР |
| 3 | Разработка и использование национального перечня основных ЛС |
| 4 | Создание комитетов по ЛС и терапии в административных округах и непосредственно в лечебных учреждениях |
| 5 | Включение вопросов по проблемам, связанным ФТ, в учебные планы медицинских вузов |
| 6 | Непрерывное медицинское образование без отрыва от производства — необходимое условие для получения врачебной лицензии/аккредитации |
| 7 | Надзор, аудит и обратная связь по проблемам, связанным с использованием ЛС |
| 8 | Использование независимой информации о ЛС |
| 9 | Информирование общественности о ЛС |
| 10 | Предотвращение необоснованных финансовых стимулов при проведении ФТ |
| 11 | Использование надлежащего и принудительного регулирования в данной сфере |
| 12 | Достаточные государственные расходы для обеспечения доступности лекарств, необходимого медперсонала и медицинской помощи |

Примечания: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КР — клинические рекомендации, ЛС — лекарственные средства, ФТ — фармакотерапия.

Разработанная нами классификация основных параметров качества ФТ может применяться в качестве "дорожной карты" при назначении врачами лекарственного лечения и способствовать повышению эффективности, безопасности, персонификации ФТ, т.е. качества лечения в целом, что, в конечном итоге, позволит с большей вероятностью достичь основных целей ФТ в условиях реальной клинической практики.

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

## Литература/References


1. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3603. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3603. doi:10.15829/1728-8800-2023-3603.
2. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part II: Patient adherence to treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(2):3920. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(2):3920. doi:10.15829/1728-8800-2024-3920.
3. Jones DS, Greene JA. The decline and rise of coronary heart disease: understanding public health catastrophism. Am J Public Health. 2013;103(7):1207-18. doi:10.2105/AJPH.2013.301226.
4. Pollock M, Bazaldua OV, Dobbie AE. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach. Am Fam Physician. 2007;75(2):231-6.
5. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. Ann Pharmacother. 2015;49(4):405-18. doi:10.1177/1060028014568008.
6. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Evidence-based pharmacotherapy in cardiology. National guideline. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(1):105-70. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(1):105-70. doi:10.20996/1819-6446-2024-2992.
7. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052-81. doi:10.1111/jgs.18372.
8. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-32. doi:10.1007/s41999-023-00777-y.
9. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. Drugs Aging. 2023;40(5):417-26. doi:10.1007/s40266-023-01024-6.
10. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, et al.; (The PROMPT Steering Group). The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. BMC Health Serv Res. 2014;14:484. doi:10.1186/s12913-014-0484-6.
11. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classifcation of listing tools to improve medication in older people. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75:619-25. doi:10.1007/s00228-019-02634-z.
12. Wehling M, Petrovic M. Deprescribing or represcribing: not just a semantic dilemma. Eur Geriatr Med. 2022;13(3):529-30. doi:10.1007/s41999-021-00583-4.

13. Smaha LA; American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program. Am Heart J. 2004;148(5 Suppl):S46-8. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.015.
14. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. Drugs Aging. 2013;30(11):893-900. doi:10.1007/s40266-013-0118-4.
15. Sychev DA, Sosnovsky EE, Orekhov RE, et al. Contemporary-methods of dealing polypharmacy in elderly and senile patients. Siberian Medical Review. 2016;2:13-21. (In Russ.) Сычев Д. А., Сосновский Е. Е., Орехов Р. Е. и др. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. Сибирское медицинское обозрение. 2016;2:13-21.
16. El Hadidi S, Darweesh E, Byrne S, et al. A tool for assessment of heart failure prescribing quality: A systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(7):685-94. doi:10.1002/pds.4430.
17. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart J. 2005;26(16):1653-9. doi:10.1093/eurheartj/ehi251.
18. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1414-23. doi:10.1002/ejhf.887.
19. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):29-35. (In Russ.) Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В. и др. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):29-35. doi:10.20996/1819-6446-2020-16-08.
20. Suvorov AY, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):45-52. (In Russ.) Суворов А. Ю., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):45-52. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-45-52.
21. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Novel approaches to the comprehensive assessment of the quality and adherence to pharmacotherapy and its use in cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(1):3522. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3522. doi:10.15829/1728-8800-2023-3522.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4198.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4198
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни

Ким О.Т., Драпкина О.М.

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

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что условия раннего развития человека опосредуют риск раннего развития кардиометаболических заболеваний и факторы их риска во взрослом возрасте. В настоящей публикации рассматриваются потенциальные маркеры так называемой быстрой стратегии жизни — жизненного цикла, характеризующегося высоким риском данных заболеваний, а также условия, ведущие к формированию подобной стратегии. В будущем, возможно, они позволят стратифицировать группы высокого риска преждевременной смерти от сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в рутинной клинической практике и проводить их раннюю профилактику.

**Ключевые слова:** теория истории жизни, быстрая стратегия жизни, низкая масса тела при рождении, догоняющий рост, ранний адипоцитарный рикошет, раннее половое созревание, подростковая беременность, ранняя менопауза.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 16/09-2024
**Рецензия получена** 18/10-2024
**Принята к публикации** 27/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Ким О.Т., Драпкина О.М. От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4198. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4198. EDN TKQNOF

## From life history theory to clinical practice: potential markers of fast life strategy

Kim O.T., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Currently, there is increasing evidence that early human development mediates the risk of early cardiometabolic diseases and their risk factors in adulthood. This publication considers potential markers of the so-called fast life strategy — a life cycle characterized by a high disease risk, as well as the conditions leading to the formation of such a strategy. In the future, they may allow stratifying groups at high risk of premature death from cardiovascular and metabolic diseases in routine clinical practice and conducting their early prevention.

**Keywords:** life history theory, fast life strategy, low birth weight, catch-up growth, early adipocyte rebound, precocious puberty, teenage pregnancy, early menopause.

**Relationships and Activities:** none.

Kim O.T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

**Received:** 16/09-2024
**Revision Received:** 18/10-2024
**Accepted:** 27/10-2024

**For citation:** Kim O.T., Drapkina O.M. From life history theory to clinical practice: potential markers of fast life strategy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4198. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4198. EDN TKQNOF

АГ — артериальная гипертензия, ГГН — гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ЖК — жирные кислоты, ЖМ — жировая масса, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НМТ — низкая масса тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор(ы) риска, AR — adiposity rebound (адипоцитарный рикошет), EAR — early adiposity rebound (ранний адипоцитарный рикошет), OR — odds ratio (отношение шансов).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: olgakimt06@gmail.com
[Ким О.Т. * — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Стратегия жизненного цикла человека формируется в результате воздействия ряда внешних и внутренних факторов. Предсказуемая и богатая ресурсами среда формирует медленную стратегию, характеризующуюся долгим периодом роста и развития, лучшим состоянием здоровья и большей продолжительностью жизни. Суровая и непредсказуемая среда формирует быструю стратегию жизни с коротким периодом роста и развития, худшим состоянием здоровья и меньшей продолжительностью жизни.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Большое количество данных свидетельствуют о том, что низкая масса тела при рождении ребенка, догоняющий рост, ранний адипоцитарный рикошет, раннее половое созревание и ранняя менопауза являются маркерами повышенного риска кардиометаболических заболеваний во взрослой жизни.
- Эти маркеры могут свидетельствовать о быстрой стратегии жизни ("ускорения темпа жизни"), при котором отдается приоритет раннему воспроизводству в ущерб максимально возможному росту, развитию и поддержанию жизнедеятельности.
- Характеристики быстрой стратегии жизни могут быть использованы в качестве прогностических маркеров в клинической практике для стратификации групп риска по раннему началу кардиометаболических заболеваний и проведению своевременных профилактических мероприятий.

**Key messages**

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

- The human life history strategy is shaped by a number of external and internal factors. A predictable and resource-rich environment shapes a slow strategy, characterized by a long period of growth and development, better health, and a longer life expectancy. A harsh and unpredictable environment shapes a fast life strategy with a short period of growth and development, worse health, and a shorter life expectancy.

**What might this study add?**

- A large body of evidence suggests that low birth weight, catch-up growth, early adipocyte rebound, precocious puberty, and early menopause are markers of increased risk of cardiometabolic diseases in adulthood.
- These markers may indicate a fast life strategy, which prioritizes early reproduction at the expense of maximizing growth, development, and maintenance.
- Characteristics of a fast life strategy can be used as prognostic markers in clinical practice for stratification of risk groups for early onset of cardiometabolic diseases and implementation of timely preventive measures.

## Введение

Кардиометаболические заболевания в настоящее время являются ведущей причиной смерти населения во всем мире[1]. Они связаны с рядом таких патологических состояний, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и почечная дисфункция, развивающихся на протяжении жизни. Основными факторами риска (ФР) этих заболеваний являются курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и низкая физическая активность [1]. Появляется все больше данных, что именно условия раннего развития человека опосредуют подверженность ФР сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний, формируя таким образом траекторию жизненного цикла. Это также свидетельствует о том, что профилактические вмешательства еще до рождения и на протяжении детства будут более эффективными, нежели мероприятия, начавшиеся в среднем и пожилом возрасте [2].

Теория истории жизни — это раздел эволюционной экологии, изучающий формирование стратегий жизненных циклов биологических объектов в результате естественного отбора. Он широко используется во многих областях науки, в т.ч. и эволюционной медицине [3]. В настоящей статье рассматриваются отличительные черты быстрой стратегии жизни — жизненного цикла, характеризующегося высоким риском кардиометаболических заболеваний и смерти от них. Эти признаки позволяют идентифицировать фенотип жизненного цикла в начале жизни и проводить ранние профилактические вмешательства.

[1] World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-009470-3 (electronic version).

## Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и Elibrary, по ключевым словам: "Life history theory", "Fast life strategy", "Low birth weight", "catch-up growth", "Adiposity rebound", "Early/precocious puberty", "Age of menopause", "Низкая масса тела при рождении", "Догоняющий рост", "Адипоцитарный рикошет", "Раннее/преждевременное половое созревание", "Возраст менопаузы", во временно́м промежутке 2014-2024гг. Также в обзор были включены фундаментальные труды по эволюционной медицине/биологии/этологии более раннего периода.

## Теория истории жизни и эволюционные компромиссы

Жизненный цикл — это последовательность в развитии, начиная с зачатия и заканчивая смертью. События между ними обычно включают рождение, детство, созревание, размножение и старение, и вместе они составляют стратегию жизненного цикла этого организма. Энергия — это основная "валюта" организма, а процессы, регулирующие ее получение и расход, формируют стратегию жизненного цикла организма. Основными функциями, на которые выделяются энергия, являются рост, воспроизводство и поддержание жизнедеятельности.

Теория истории жизни постулирует, что эволюционная цель каждого живого организма — максимизировать свой долгосрочный генетический вклад в будущие поколения — то, что называется (дарвиновской) приспособленностью. Репродукция является наиболее очевидной целью для жизненных инвестиций. У видов с половым размножением она включает поиск партнера, оплодотворение, беременность, роды и родительский вклад, т.е. поддержание выживания и развития потомства. Однако для этого организм предварительно должен развиться физически и умственно. Это подразумевает рост, приобретение силы и навыков, которые помогут объекту превзойти конкурентов в получении доступа к пище, жилью, территории, статусу и партнерам, а также защитить потомство. Кроме того, для максимизации репродуктивного успеха необходимы вложения ресурсов в поддержание жизни и здоровья. Это включает в себя восстановление тканей против воздействия времени, инвестиции в работу иммунной системы и борьбу с биотическими и абиотическими факторами, такими как изменения климата, голод, инфекционные агенты, хищники или конкуренты среди своего вида. Однако организмы имеют ограниченное время и энергию, и не все компоненты приспособленности могут быть максимизированы одновременно. Вместо этого особи, популяции и виды должны отдавать предпочтение одним функциям в ущерб другим, чтобы увеличить свой генетический вклад в следующее поколение. Это создает эволюционные компромиссы, т.е. отрицательную корреляцию между двумя компонентами приспособленности [4].

Стратегии распределения энергии и лежащие в их основе механизмы основаны на взаимодействии экологических, демографических, морфологических, поведенческих, физиологических и генетических факторов, что формирует быстро-медленный спектр стратегий жизни. Наиболее значимыми факторами, определяющими выбор между медленной и быстрой стратегией жизни, являются непредсказуемость и суровость условий окружающей среды, а также дефицит ресурсов. Под суровостью подразумевается степень, в которой факторы окружающей среды могут привести к заболеваниям или смерти, под непредсказуемостью — пространственная и/или временна́я изменчивость суровости, дефицит ресурсов характеризует доступность ресурсов и уровень конкуренции за них. При высоких уровнях непредсказуемости и суровости окружающей среды и скудности ресурсов увеличивается риск смерти до наступления репродуктивного периода. Поэтому естественный отбор благоприятствует более быстрым стратегиям жизни, характеризующимся ускоренным развитием и созреванием, а также повышенным риском развития заболеваний и смерти. Напротив, менее суровые и непредсказуемые условия среды и доступ к подходящему количеству ресурсов благоприятствуют более медленным стратегиям жизни, для которых характерно долгое развитие, позднее созревание, лучшее состояние здоровья и бóльшая продолжительность жизни [5]. Человек (*Homo sapiens*) находится на медленном конце континуума, но также демонстрирует значительную вариабельность внутри популяции.

Стоит отметить, что эти различия между стратегиями не классифицируются как хорошие и плохие, а рассматриваются как адаптивные для условий окружающей среды. Однако с точки зрения системы здравоохранения, люди, демонстрирующие быструю стратегию жизни, характеризуются худшим состоянием здоровья, специфическими поведенческими особенностями, ускорением биологического старения и меньшей продолжительностью жизни. Поскольку многие из этапов жизненного цикла отмечены измеримыми характеристиками, как например, весом при рождении, траекторией роста, возрастом полового созревания и первого размножения, паритетом родов и т.д. [6], их можно рассматривать как маркеры стратегии жизни.

**Масса тела (МТ) при рождении**

В норме внутриутробный линейный рост, рост органов и прибавка МТ происходят сбалансированно, удовлетворяя потребности плода и сохраняя при этом здоровье матери. Неблагополучие в период внутриутробного развития ведет к рождению

ребенка с низкой МТ (НМТ). НМТ может быть вызвана малым гестационным сроком, задержкой пренатального роста или сочетанием обоих факторов. В эпидемиологических исследованиях и статистических отчетах за НМТ обычно принимается показатель ⩽2500 г при рождении [7, 8].

К ФР НМТ относят множество состояний: юный, или напротив старший возраст матери, белково-энергетическую недостаточность, высокий паритет беременности, хронические заболевания матери, структурные аномалии плаценты, хромосомные аномалии и пороки развития плода, внутриутробное инфицирование, низкий социально-экономический статус семьи, прием некоторых медикаментов, воздействие радиации, вибрации, химических факторов и тератогенов [9].

Согласно глобальной оценке, в 2020г в мире родилось >35 млн уязвимых новорожденных (недоношенных с соответствующей гестационному возрасту МТ, рожденных в срок с низкой для гестационного возраста МТ и недоношенных с низкой для гестационного возраста МТ), что составило ~26,2% от всех новорожденных. Наиболее неблагоприятные показатели наблюдались в странах Южной Азии и Субсахарской Африки — 52,1 и 19,9% от всего количества новорожденных, соответственно [10]. По данным Росстата, в 2020г в Российской Федерации с МТ <2500 г родилось 6% от всех живорожденных младенцев[2].

В условиях ограниченных ресурсов естественный отбор благоприятствует стратегиям развития, которые способствуют выживанию даже в ущерб другим аспектам. При недостатке энергии она будет перенаправляться от поджелудочной железы и почек в пользу таких жизненно важных органов, как мозг и сердце. Дети, рожденные с НМТ, имеют меньшее, по сравнению с детьми с нормальной МТ, количество жировой (ЖТ) и мышечной ткани, более быстрый набор висцеральной жировой массы (ЖМ) в постнатальном периоде, меньшее количество нефронов и β-клеток поджелудочной железы [11]. Это может быть адаптивным для среды с дефицитом ресурсов, т.к. в будущем у человека не будет необходимости перерабатывать и выводить большое количество глюкозы. Приоритетный набор висцеральной ЖМ может обеспечить энергоемкие внутренние органы (сердце, лимфоидную ткань кишечника) жирными кислотами (ЖК) даже в условиях недостаточного питания. Однако если питание улучшится, это может создать повышенную нагрузку на почки, поджелудочную железу, адипоциты висцеральной ЖТ, что увеличит риск метаболических нарушений [12].

Теория истории жизни предсказывает, что потомство, получающее низкие материнские инвестиции в течение фетальной жизни, должно развивать быструю стратегию жизненного цикла, отдавая приоритет размножению над ростом и поддержанием гомеостаза. Действительно, дети, рожденные с НМТ, подвержены более высокому риску развития заболеваний и смерти не только в раннем возрасте, но и на протяжении всей жизни. Первые свидетельства влияния внутриутробного действия голода и последующего увеличения риска ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и ишемической болезни сердца (ИБС) были отмечены среди лиц, родившихся во время голландской голодной зимы. Схожие результаты наблюдались и у лиц, переживших пренатальное действие голода в Китае в 1959-1961гг, в Эфиопии в 1983-1985гг и у потомков жертв Холокоста в 1940-1945гг. Примечательно, что роста ожирения не отмечалось среди лиц, пренатально переживших блокаду Ленинграда, возможно, из-за того, что в СССР нехватка пищи отмечалась и в послевоенное время. Однако у них наблюдались меньшие размеры тела во взрослой жизни, бóльшая распространенность АГ и меньшая длина теломер [13]. Примечательно, что в когорте лиц, переживших блокаду, распространенность подтвержденных ССЗ, и доклинических маркеров артериосклеротического поражения сосудов, дисфункции почек и когнитивных нарушений была невысокой даже в пожилом возрасте. Авторы объясняют это, с одной стороны, вероятным протективным действием ограничения калорийности рациона в послевоенное время, а с другой — возможной систематической ошибкой выжившего (когнитивным искажением, при котором выводы делаются только по одной группе исследуемых лиц) [14].

В зонтичном обзоре систематических обзоров и метаанализов, анализирующем долгосрочные последствия НМТ при рождении, помимо высокого риска неонатальной смерти и задержки роста, была обнаружена значимая связь со смертью от всех причин в старшем возрасте, возникновением ИБС, хронической болезнью почек и болезнями органов дыхания [15].

Было обнаружено, что люди, рожденные с НМТ, в большей степени склонны к употреблению высококалорийной пищи, с бóльшим содержанием быстрых углеводов и жиров. Такое пищевое поведение приводит к небольшому, но постоянному избытку питательных веществ на протяжении всей жизни, что увеличивает риск метаболических нарушений во взрослой жизни [16].

Появляются данные, согласно которым НМТ при рождении связана с ускоренным эпигенетическим старением, которое, в свою очередь, связано с более быстрым течением жизни и повышенным риском смерти [17]. Исследования эволюционных причин старения показывают, что естественный

[2] Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.

отбор может благоприятствовать генетическим мутациям, способствующим старению, если они дают преимущество на начальных этапах жизни, в период роста и размножения [18]. Этот компромисс между функциями в раннем и позднем возрасте обусловлен тем, что давление естественного отбора сильнее в репродуктивном периоде, что создает "тень отбора" в позднем возрасте.

Эти результаты свидетельствуют о том, что неблагоприятные условия пренатального периода закладывают траекторию ускоренного биологического старения. Более того, ускоренное старение может быть путем, который связывает низкий вес при рождении и больший риск кардиометаболических заболеваний во взрослом возрасте.

**Догоняющий рост**

НМТ при рождении тесно связана с догоняющим ростом. Догоняющий рост — это процесс компенсаторного ускорения роста/набора МТ после задержки внутриутробного развития выше статистических пределов нормы для возраста. Он определяется как устойчивый темп роста и МТ >0,67 SDS (коэффициент стандартного отклонения) или восходящий центильный переход. В среднем 85% детей с НМТ при рождении имеют догоняющий рост, как правило в первые 2 года, хотя это может продолжаться и до 4 лет [19].

Быть маленьким обычно означает быть уязвимым. Процесс догоняющего роста при более благоприятных обстоятельствах выводит ребенка на генетически детерминированную траекторию роста, увеличивая таким образом шансы на выживание и репродукцию в ближайшей перспективе. Некоторые исследования показывают, что более быстрый рост в течение первых 2 лет жизни может быть связан с лучшими результатами неврологического развития в дальнейшей жизни [20].

Однако размер тела является следствием скорости и продолжительности роста, поэтому больший размер может быть достигнут либо за счет ускорения роста, либо за счет его длительного периода. Накапливаются данные о том, что быстрый рост в начале жизни может иметь свою биологическую цену с долгосрочными неблагоприятными метаболическими эффектами, такими как склонность к ожирению и ССЗ во взрослом возрасте [21]. Так, метаанализ 17 наблюдательных исследований показал, что быстрый набор МТ связан с более высоким индексом МТ (ИМТ) и содержанием ЖТ в организме в возрасте от 2 лет до 21 года [22]. Кроме того, было показано, что задержка роста плода, за которой следовало ускорение роста, была связана с увеличением в школьном возрасте количества висцерального и внутрипеченочного жира — важного фактора риска метаболических нарушений [23]. Это связано с тем, что висцеральные адипоциты меньше подкожных по размеру и более чувствительны к стимулирующему действию гормонов надпочечников. Избыточное количество свободных ЖК ведет к липотоксическому поражению органов и развитию инсулинорезистентности [24].

Разумеется, все исследования, рассматривающие догоняющий рост как предиктор метаболических нарушений у человека были наблюдательными, с присущими им методологическими недостатками. Однако механизм догоняющего роста обнаружен и у других теплокровных животных — млекопитающих и птиц [25] и, по-видимому, является высококонсервативным для организмов, у которых размер тела значимо влияет на приспособленность. К примеру, поросята с задержкой внутриутробного развития демонстрировали догоняющий рост по МТ и окружности живота до достижения половой зрелости (<7 мес.), поглощали больше пищи при питании *ad libitum* и имели больше подкожного жира в возрасте 10 мес., более высокие концентрации триглицеридов и общего холестерина в плазме натощак в возрасте 5-10 мес. по сравнению с поросятами, рожденными с нормальной МТ [26]. Известно также, что компенсаторный рост сокращает максимальную продолжительность жизни особей у ряда видов [27]. Можно предположить, что оптимальный рост максимизирует потенциал приспособленности, а максимальный рост в долгосрочной перспективе может снизить эффективность функционирования клеток и устойчивость к физиологическим стрессорам.

Стоит отметить, что догоняющий рост отмечается у детей, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Однако состав тела детей с очень НМТ, вскармливаемых грудным молоком, был схож с составом тела доношенных детей на момент предполагаемого срока рождения, в то время как у детей, вскармливаемых искусственно, образовалось большее количество ЖТ и меньшее количество безжировой массы [28].

Показано, что грудное вскармливание играет важнейшую роль в профилактике метаболических нарушений у детей. Предполагается, что это обусловлено несколькими факторами: меньшим количеством белка в грудном молоке по сравнению со смесью, возможностью ребенка самостоятельно регулировать объем съеденного, особенностями формирования микробиоты, а также наличием гормонов, регулирующих пищевое поведение, таких как лептин и адипонектин и длинноцепочечных ЖК, влияющих на развитие мозга [29]. Более того, было показано, что грудное вскармливание ассоциировано со снижением смертности в среднем и позднем взрослом возрасте от всех причин, ССЗ и респираторных заболеваний [30]. Отсюда можно сделать вывод, что достаточный срок грудного вскармливания может в определенной степени нивелировать последствия внутриутробного неблагополучия.

**Адипоцитарный рикошет (adiposity rebound, AR)**

В период детства ИМТ демонстрирует своеобразную траекторию роста. Он быстро увеличивается в течение первого года жизни, затем постепенно снижается в диапазоне 3-8 лет, а потом снова повышается. Это второе увеличение ИМТ называется AR. В ряде исследований показано, что ранний AR (EAR, early adiposity rebound) (до 5-5,5 лет) является важным предиктором долгосрочного состава тела, риска детского и подросткового ожирения и тесно связан с развитием метаболического синдрома и ССЗ во взрослой жизни [31-33]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, включившем 28 исследований с общим размером выборки 106 397 человек, показано, что EAR (возраст AR <5,0-5,1 года) был связан со значительно повышенным риском избыточного веса/ожирения (OR — odds ratio (отношение шансов) =5,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,60-7,12) как в дошкольном периоде, так и во взрослой жизни. В этом же исследовании отмечено, что распространённость раннего AR увеличивалась со временем: так, для детей, родившихся в 1934-1973гг, она составляла 29%, в 1991-2000гг — 35%, 2002-2009гг — 52%, что коррелирует с растущей распространенностью ожирения в мире [34]. EAR фигурирует в качестве предиктора высокого кардиометаболического риска в консенсусном документе рабочей группы Итальянского общества кардиологов по врожденным порокам сердца и профилактике ССЗ в детском возрасте [35].

Ранее считалось, что возраст AR отражает увеличение количества ЖМ в организме. Однако наиболее крупное на данный момент исследование (>19 тыс. участников в возрасте от 3 до 11 лет), в котором изучали возрастные изменения состава тела, показало, что траектории ИМТ и ЖМ в процессе развития снижались и восстанавливались, а безжировая масса с возрастом линейно увеличивалась. ЖМ стала нарастать через 1,6-1,8 года после восстановления, о чем свидетельствует ИМТ [36]. Также было отмечено, что EAR был связан с ускорением костного возраста (ранней оссификацией зон роста) [37] и более ранним появлением внешних признаков полового созревания [38]. Таким образом, можно полагать, что EAR указывает на более быстрый рост и половое созревание, знаменуя приоритет воспроизводства над более долгим развитием.

Ассоциация между МТ при рождении и сроками AR остается неоднозначной. Так, в когортном французском исследовании EDEN (Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'ENfant), включившем 1415 детей, НМТ при рождении была одним из предикторов EAR [39]. Это исследование согласуется с результатами Шанхайского исследования Lin D, et al. (2021), которое включило 13 616 участников [31]. Напротив, в исследовании Baldassarre ME, et al. (2020) EAR был ассоциирован с повышенной МТ при рождении [40].

Обнаружено, что искусственное вскармливание было ассоциировано с EAR как в когорте доношенных детей [41], так и среди детей, родившихся с экстремально НМТ [42], что в очередной раз свидетельствует о протективной роли грудного вскармливания. Также была обнаружена ассоциация между потреблением подслащенных напитков и EAR [43]. Примечательно, что у девочек AR наступал в среднем на 3,38 мес. раньше, а распространенность EAR была на 5% выше, чем у мальчиков [34].

**Сроки полового созревания**

Сроки полового созревания были в центре внимания исследований по калибровке истории жизни, поскольку они представляют собой переход от приоритета роста к воспроизводству. Размножение — энергоемкий, но необходимый процесс для выживания всех видов. Для начала размножения необходимо накопить определенное количество жира в организме [12, 44]. Как говорилось выше, догоняющий рост и EAR были ассоциированы с риском ожирения уже в молодом возрасте. Ассоциация ожирения и раннего полового созревания хорошо задокументирована, причем отмечалась двунаправленная связь. Так, избыточный вес/ожирение в детстве были связаны с повышенным риском преждевременного полового созревания. В систематическом обзоре и метаанализе (суммарно 13338 девочек и 12796 мальчиков), изучавшем ассоциацию избыточного веса и ожирения с преждевременным половым созреванием, OR составило 2,22 и 1,29, соответственно [45]. В свою очередь, у девочек с анамнезом преждевременного полового созревания отмечался в ~2 раза больший риск общего и центрального ожирения (OR =2,03 и 1,96, соответственно) [46]. Связь ожирения и раннего полового созревания опосредована избытком циркулирующих адипокинов, цитокинов и липидов, которые влияют на ось гипоталамус-гипофиз-гонады, стимулируя процесс раннего полового созревания [47].

Наиболее часто изучаемым индикатором начала полового созревания служит возраст менархе (первой менструации), т.к. он является наиболее заметным и запоминающимся признаком полового созревания по сравнению с возрастом телархе (началом роста молочных желёз), пубархе (временем появления оволосения на лобке) или мутацией (ломкой) голоса [48]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах отмечалась нелинейная J-образная связь возраста менархе и общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий, где риск был минимальным при возрасте менархе 12-13 лет, и повышался как раннем (до 11 лет), так и позднем

(⩾16 лет) менархе [48-50]. В масштабном исследовании UK Biobank раннее (8-11 лет) менархе было статистически значимо связано с раком молочной железы, ИБС, АГ, ожирением, сахарного диабета (СД) 2 типа, ранней менопаузой, гистерэктомией, овариэктомией, фибромами матки, пищевой аллергией, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, остеоартритом, низким ростом, спондиоартритом, и нарушениями сна. Позднее менархе (15-19 лет) было статистически значимо связано с ожирением, ранней менопаузой, мальабсорбцией и целиакией, задержкой роста, снижением интеллекта, бронхиальной астмой, нарушениями сна. Возможно, что некоторые состояния, такие как расстройства пищевого поведения и метаболические и гормональные расстройства, сами по себе могут стать причиной задержки полового созревания и быть индикатором худшего состояния здоровья. У мужчин ранняя мутация голоса, определяемая как дихотомическая величина "раньше или позже сверстников", была статистически значимо связана с ИБС, инфарктом миокарда, АГ, ожирением, СД 2 типа, депрессией, воспалительными заболеваниями кишечника, нарушениями сна, низким ростом. Поздняя мутация голоса была статистически значимо связана с ожирением, тревожностью, депрессией, бронхиальной астмой, аллергическим дерматитом [51]. Возраст полового созревания, по-видимому, неуклонно снижается по всему миру. Так, систематический обзор и метаанализ 2020г показал, что возраст начала полового созревания, оцененного по возрасту телархе, снижался в среднем почти на 3 мес. за десятилетие с 1977 по 2013гг [52].

Особый интерес представляют исследования, обнаружившие связь между детским психотравмирующим опытом, ожирением и ранним половым созреванием. При этом ассоциации обнаруживались в большей степени для воздействия неблагоприятных факторов, связанных с угрозой (насилием) и семейной дисфункцией (проблемным поведением взрослых), и в меньшей степени для условий депривации (голода и бедности) [45, 53-55]. Также во многих странах был зафиксирован рост частоты случаев преждевременного полового созревания центрального генеза после периода самоизоляции по сравнению с периодом до него. Предполагается, что это связано со снижением уровня физической активности, психологического стресса, а также возможным действием эндокринных дизрапторов (экзогенных веществ, изменяющих функцию(и) эндокринной системы) которые содержатся в мыле и дезинфицирующих средствах для рук [56].

Как ни парадоксально, это показывает, что воздействие стресса в детском возрасте стимулирует репродуктивную ось и приводит к более раннему наступлению половой зрелости. Это согласуется с теорией истории жизни в том, что ускоренное созревание в суровых и непредсказуемых средах является адаптивной реакцией, служащей для максимизации репродуктивного успеха. Раннее наступление полового созревания, с одной стороны, дает эволюционное преимущество, позволяя начинать размножение раньше. С другой стороны, оно имеет издержки, налагаемые компромиссами между скоростью полового созревания и физическим, когнитивным и психосоциальным развитием. К примеру, отмечалось, что чем выше ИМТ в детстве, тем ниже будет прибавка в росте в пубертатном периоде у детей с умеренным и выраженным ожирением [57]. Накопление жира создает энергетические резервы для воспроизводства, иммунной функции, но также имеет издержки в виде воспалительной нагрузки и гемодинамического стресса [44]. К примеру, установлено, что увеличение ИМТ ассоциировано с изменением показателей структурного ремоделирования и систолической функции левого желудочка сердца даже при отсутствии диагностированных хронических неинфекционных заболеваний [58].

Активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) может быть основным нейроэндокринным механизмом, связывающим травмирующий опыт детства и ускоренное наступление пубертата, поскольку она управляет как реакцией на стресс, так и временем наступления адренархе, первой фазой полового созревания. Хронические стрессовые переживания приводят к гиперактивации оси ГГН с последующим снижением чувствительности к кортизолу. Это активирует ось гипоталамус-гипофиз-гонады, инициируя начало полового созревания [59].

С позиции теории истории жизни ожирение, раннее половое созревание и раннее биологическое старение являются составными частями одного и того же эволюционного процесса "ускорения темпа жизни". Ряд исследований подтверждают эту теорию, продемонстрировав ускоренное эпигенетическое старение у людей, подвергшихся неблагоприятному детскому опыту, и у лиц с ранним началом полового созревания и ожирением [60-63].

**Возраст первой беременности и паритет родов**

Раннее половое созревание является фактором риска для более раннего начала половой жизни, ранней первой беременности и рискованного сексуального поведения [64]. Юные матери имеют меньший запас ресурсов, что ведет к высокому риску их преждевременного истощения и меньшим инвестициям в потомство. Они имеют больший риск дородовых осложнений и смерти, чем взрослые матери, а их потомство подвергается повышенному риску мертворождения, врожденных аномалий, недоношенности и низкого веса при рождении [65]. В свою очередь, меньшие материнские инвестиции способствуют быстрой стратегии жизни

у потомства, формируя таким образом межпоколенческую передачу нездоровья.

Популяционное когортное исследование, включившее 2,2 млн девочек-подростков, показало, что риск преждевременной смерти от всех причин в 31 год был в 1,5 раза выше у имевших 1 подростковую беременность, в 2,1 раза выше — при ⩾2-х беременностях. Подростковая беременность до 16 лет была ассоциирована с самым высоким риском преждевременной смерти. При анализе причин было обнаружено, что подростковая беременность ассоциировалась с повышением риска смерти от непреднамеренных травм в 2,06 раза, от преднамеренных травм в 2,02 раза, и от причин, не связанных с травматизмом, в 1,25 раза [66]. В проспективном когортном исследовании, включившем 4044 женщины, 40-69 лет и длившемся 18 лет обнаружена U-образная связь между риском смерти от ССЗ и от всех причин и возрастом матери на момент рождения первого ребенка, с минимумом в 24 и 25 лет [67]. Отмечалась U-образная связь между числом родов и риском смерти от всех причин, где риск был повышен как при отсутствии живорождений, так и при ⩾7 живорождений [68]. Минимальное ускорение биологического старения у женщин в постменопаузе (но не в пременопаузе) отмечалось при 3-4 живорождениях, более выраженное отмечалось в любой из крайностей [69]. Такая же нелинейная связь была отмечена для интервала между родами и неблагоприятными исходами для матери и ребенка. Наименьший риск отмечался при интервале в 18-36 мес., укорочение или удлинение интервала было связано с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и ребенка [70].

Раннее деторождение в условиях неблагополучия может увеличить репродуктивный успех за счет снижения вероятности смерти до первого воспроизводства и общую репродуктивную способность популяции за счет уменьшения возраста между поколениями, но имеет издержки в виде снижения продолжительности жизни. Энергетические ограничения, накладываемые внутренними и внешними факторами, склоняют организмы к увеличению репродуктивного успеха путем либо большого количества потомства с худшим состоянием здоровья, либо путем небольшого количества потомков с лучшим состоянием здоровья. Дети, рожденные с небольшим интервалом, с большей вероятностью будут конкурировать за одни и те же ресурсы, такие как родительское время и инвестиции.

В то же время стоит отметить, что компромисс между качеством и количеством потомков в репродуктивной стратегии людей достоверно проявляется при низком социально-экономическом статусе [44]. Высокий социально-экономический уровень в определенной степени позволяет обойти ограничения, накладываемые нехваткой ресурсов.

**Возраст менопаузы**

Менопауза знаменует этап в истории жизни женщины, свидетельствующий об окончании репродуктивного периода и вступлении в период "тени отбора". С физиологической точки зрения она свидетельствует о снижении защитного действия эстрогенов что ведет к повышению риска ССЗ и метаболических заболеваний. Ранняя (до 45 лет) менопауза считается маркером неблагоприятного состояния здоровья в более позднем возрасте. Установлено, что ранняя естественная менопауза ассоциирована с повышенным риском ССЗ, остеопороза, СД 2 типа, преждевременного снижения когнитивных функций, снижения продолжительности жизни и повышения риска смерти от всех причин [71].

К ФР ранней менопаузы относятся семейный анамнез преждевременной или ранней менопаузы, НМТ при рождении, низкий социально-экономический статус, курение матери и самой женщины, многоплодная беременность, небольшой срок грудного вскармливания, раннее менархе [72-74]. Отмечалась ассоциация между НМТ при рождении и преждевременной недостаточностью яичников (OR=1,15) [75].

Связь между количеством живорождений и возрастом наступления менопаузы неоднозначна. Наблюдали значимые обратные ассоциации как паритета, так и грудного вскармливания с риском ранней естественной менопаузы, однако анализ доза-эффект для женщин с ⩾3 живорождениями не проводился [76].

Эти данные показывают, что неблагоприятная среда в раннем возрасте влияет на развитие и скорость потери фолликулов, ускоряя старение яичников. Поскольку низкие материнские инвестиции являются ФР кардиометаболических заболеваний, можно предположить, что факторы, влияющие на рост, могут опосредовать связь между ранней менопаузой и риском хронических неинфекционных заболеваний. Можно предположить, что те же внутриутробные состояния, которые влияют на вес при рождении, также влияют на развитие яичников или количество и качество фолликулов яичников. Также можно предположить, что пренатальный стресс и ограничение питания во внутриутробной жизни связаны и с репродуктивным старением, посредством взаимодействия с осью ГГН.

**Нейрофизиология и поведенческие особенности быстрой стратегии жизни**

Человек в детстве растет со скоростью, необычно медленной даже по стандартам человекообразных обезьян. Антропологические исследования показывают, что столь долгий рост и развитие объясняются метаболическими тратами на развитие большого головного мозга. Развитие человеческого мозга включает в себя перепроизводство энергетически

требовательных синаптических связей, пик плотности которых приходится на детский возраст, за которым следует зависимое от опыта сокращение и соответствующее снижение затрат энергии. Базовые структуры, такие как зрительная кора, достигают пикового синаптогенеза в течение первых 8 мес. жизни, а более сложные структуры в префронтальной коре — около 15-го постнатального мес. На заключительной стадии развития мозга определенные аксоны покрываются миелином, что увеличивает нейронную проводимость. Для структур, которые участвуют в сенсорной обработке, миелинизация обычно завершается к дошкольному возрасту. Напротив, префронтальная кора и некоторые области гиппокампа миелинизируются только к подростковому и юношескому возрасту. Эти процессы связаны с изменениями размера мозга, и, что более важно, с когнитивным развитием и требуют большого количества энергии. В детстве развитие мозга обходится организму гораздо дороже, чем во взрослом возрасте, учитывая соотношение размеров мозга и тела. У людей скорость церебрального метаболизма глюкозы, основного субстрата, используемого мозгом, в течение первых нескольких лет жизни быстро возрастает и достигает пика в детстве, когда мозг потребляет вдвое больше глюкозы, чем мозг взрослого человека. Было подсчитано, что в младенчестве, детстве и подростковом возрасте на человеческий мозг приходится от 44 до 87% энергозатрат организма в состоянии покоя, что предполагает сильные компромиссы с другими функциями. Высокая потребность человеческого мозга в энергии в эти периоды может потребовать замедления роста и развития тела [77].

Установлена тесная обратная линейная зависимость между метаболизмом мозга и скоростью набора веса в период между младенчеством и половым созреванием, при этом пиковые энергетические потребности мозга соответствуют возрасту снижения набора МТ (см. AR) [78]. Примечательно, что с помощью крупномасштабного картирования были обнаружены отрицательные и нелинейные ассоциации между антропометрическими показателями и объемом мозжечкового и коркового серого вещества, структурами ствола мозга, с одной стороны, и положительные ассоциации с размером желудочков, с другой [79]. Это может подразумевать энергетический компромисс между развитием мозга и ростом/отложением жира.

По-видимому, медленная скорость роста может оказывать влияние на продолжительность жизни и паттерн старения через развитие мозга. При анализе продолжительности жизни 493 видов млекопитающих было показано, что виды с большим, относительно размера тела, мозгом живут дольше и имеют более длительный репродуктивный период. Однако большой мозг требует значительных метаболических затрат и длительного периода развития. Поэтому естественный отбор должен благоприятствовать развитию большого мозга только если это несет компенсаторные преимущества. Для человека он может улучшить поведенческую адаптивность в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды, упростить обучение и способствовать формированию стабильных социальных групп. В свою очередь, это обеспечивает совместную защиту, использование ресурсов, общую родительскую заботу и больший репродуктивный успех, что повышает выживаемость особей и потомства [27].

Немногочисленные исследования показали, что вес при рождении, рост при рождении и грудное вскармливание являются предикторами объема серого вещества многочисленных структур мозга, которые участвуют в познании высшего порядка и регуляции эмоций [80, 81].

Однако подавляющее количество исследований посвящено влиянию негативного опыта раннего детства на нейроразвитие. Значительный массив данных указывает на то, что неблагополучие в период детства меняет развитие мозга и приводит к когнитивным, эмоциональным, соматическим и поведенческим проблемам во взрослом возрасте. Воздействие психотравмирующих факторов различается: наиболее выраженные изменения отмечались у лиц, подвергшихся угрозе (физическому, эмоциональному и сексуальному насилию), чем при условиях депривации (бедность и лишения) [82]. Это также согласуется с теорией истории жизни, говорящей, что быстрая стратегия жизни развивается в условиях суровой и непредсказуемой окружающей среды.

Обнаружено, что у детей, подвергавшихся жестокому обращению, отмечалось уменьшение общего объема серого и белого вещества. Ранний возраст начала и более длительная продолжительность жестокого обращения в детстве предсказывали большее уменьшение объема мозга. Отмечались изменения в структуре миндалевидного тела и гиппокампа, играющих ключевую роль в обработке эмоций, обучении, памяти, а также в областях базальных ганглиев, ответственных за планирование сложных двигательных программ, формирование и контроль некоторых аспектов поведения и когнитивных процессов. Префронтальная кора, область ответственная за принятие решений на основе подкрепления и регуляции эмоций, рабочую память, когнитивную регуляцию эмоций и планирование, особенно чувствительна к воздействию хронического стресса, поскольку развивается в течение долгого времени и требует значительных метаболических трат [83, 84]. По-видимому, именно изменения в развитии префронтальной коры определяют ключевую поведенческую черту быстрой стратегии жизни — нацеленность на кратковременную выгоду/удовольствие.

Совокупность изменений в головном мозге приводит к ухудшению исполнительных функций (внимание, самоконтроль, саморефлексия, рабочая память, когнитивная гибкость, долговременное планирование) и увеличению риска нервно-психических и поведенческих расстройств (большого депрессивного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами), что ведет к увеличению риска смерти как от неинфекционных заболеваний, так и от внешних причин [84].

Как упоминалось выше, была обнаружена связь между детским психотравмирующим опытом, ожирением, ранним половым созреванием и биологическим старением. Это дает основание полагать, что ускоренное развитие головного мозга с характерными структурно-функциональными изменениями является адаптацией к неблагоприятным условиям среды и может обеспечить репродуктивный успех в краткосрочной перспективе. В то же время подобный компромисс накладывает издержки в виде снижения нейропластичности и увеличения риска развития поведенческих ФР.

## Заключение

В настоящей публикации рассмотрены наиболее очевидные индикаторы быстрой стратегии жизни или "ускорения темпа жизни", свидетельствующие о повышенном риске развития кардиометаболических заболеваний, и, как следствие, смерти. Многие из них являются антропометрическими и анамнестическими параметрами, простыми в измерении, не требующими дорогостоящих исследований и обладающими значительной прогностической ценностью. Они могут быть применимыми для стратификации групп риска по ССЗ и метаболическим заболеваниям на ранних этапах жизни и своевременного проведения профилактических мероприятий. Такие меры требуют долгосрочных инвестиций, но с большей вероятностью будут эффективными, нежели выявление и лечение уже начавшейся болезни.

Можно заметить, что женский пол в большей степени чувствителен к изменениям окружающей среды. Это можно объяснить через призму эволюционных процессов. Поскольку женский пол ответственен за бóльшую часть родительского вклада, а период репродукции ограничен, то давление естественного отбора на механизмы, связанные с репродукцией, должно быть сильнее. При нестабильности окружающей среды именно женскому организму выгодно раньше перейти от этапа роста и развития к запасу жира и размножению. Поскольку родительский вклад мужчин меньше, давление естественного отбора на механизмы, оптимизирующие приспособленность лиц мужского пола, может быть слабее, а признаки жизненного цикла — менее выражены. Однако такие маркеры как НМТ, догоняющий рост, EAR, ранее половое созревание и поведенческие особенности быстрой стратегии жизни применимы и для мужского пола.

С эволюционной точки зрения быстрая стратегия жизни — это результат адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды. Переход к медленной стратегии на глобальном уровне потребует экологических изменений в виде снижения риска смерти, внутривидовой конкуренции и улучшения доступа к ресурсам.

На популяционном уровне профилактические мероприятия могут включать пропаганду здорового образа жизни и повышение уровня медицинской грамотности среди населения.

На уровне системы здравоохранения профилактические подходы могут включать расширение знаний медицинских работников о долговременных последствиях травмирующего опыта детства, а также улучшение преемственности между педиатрическим и терапевтическим звеньями первичной медико-санитарной помощи.

На уровне личностного подхода профилактика подразумевает осознанный подход к созданию семьи и планированию беременности, которое включает оптимизацию рациона питания, отказ от вредных привычек, коррекцию МТ, контроль имеющихся хронических заболеваний родителей и продолжительное грудное вскармливание. Очень важным компонентом в закладке здоровья является поддержание в семье здоровой психологической атмосферы.

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

## Литература/References

1. Sokolova LA, Gorlova IA, Omelchenko MYu, et al. Development of the concept of cardiovascular risk factors from the perspective of translational medicine. Translational Medicine. 2023;10(3):173-82. (In Russ.) Соколова Л. А., Горлова И. А., Омельченко М. Ю. и др. Развитие концепции факторов риска сердечно–сосудистых заболеваний с позиций трансляционной медицины. Трансляционная медицина. 2023;10(3):173-82. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.
2. Lurbe E, Ingelfinger J. Developmental and Early Life Origins of Cardiometabolic Risk Factors: Novel Findings and Implications. Hypertension. 2021;77(2):308-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14592.
3. Kavanagh PS, Kahl BL. Life History Theory. In: Weekes-Shackelford V, Shackelford T, Weekes-Shackelford V. (eds) Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-16999-6_1914-1. ISBN: 978-3-319-16999-6.

4. Gutiérrez F, Peri JM, Baillès E, et al. A Double-Track Pathway to Fast Strategy in Humans and Its Personality Correlates. Front Psychol. 2022;13:889730. doi:10.3389/fpsyg.2022.889730.
5. Csathó Á, Birkás B. Early-Life Stressors, Personality Development, and Fast Life Strategies: An Evolutionary Perspective on Malevolent Personality Features. Front Psychol. 2018;9:305. doi:10.3389/fpsyg.2018.00305.
6. Flatt T, Andreas H. Mechanisms of Life History Evolution: The Genetics and Physiology of Life History Traits and Trade-Offs. Oxford University Press. 2013. doi:10.1093/acprof:oso/9780199568765.001.0001. ISBN: 9780191774591.
7. Fatihoglu E, Aydin S. Diagnosing Small for Gestational Age during second trimester routine screening: Early sonographic clues. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(2):287-292. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.019.
8. Shangareeva RKh, Bryukhanova OA, Fatykhova AI, et al. Risk factors for preterm labor. Immediate outcomes in very low and extremely low birth weight babies. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):70-9. (In Russ.) Шангареева Р. Х., Брюханова О. А., Фатыхова А. И. и др. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Профилактическая медицина. 2019;22(6):70-9. doi:10.17116//profmed20192206170.
9. Zhelezova ME, Zephirova TP, Kanyukov SS. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. Practical medicine. 2019;17(4):8-14. (In Russ.) Железова М. Е., Зефирова Т. П., Канюков С. С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина. 2019;17(4):8-14. doi:10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
10. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. Lancet. 2023;401(10389):1707-19. doi:10.1016/S0140-6736(23)00522-6.
11. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(1):50-62. doi:10.1038/nrendo.2016.127.
12. Wells JC, Yao P, Williams JE, et al. Maternal investment, life-history strategy of the offspring and adult chronic disease risk in South Asian women in the UK. Evol Med Public Health. 2016;2016(1):133-45. doi:10.1093/emph/eow011.
13. Rotar O, Moguchaia E, Boyarinova M, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? J Hypertens. 2015;33(9):1772-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000640.
14. Moguchaia EV, Rotar OP, Boyarinova MA, et al. Long-term cardiovascular damage in Leningrad Siege survivors. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(2):170-9. (In Russ.) Могучая Е. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А. и др. Распространенность поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни у жителей блокадного Ленинграда. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):170-9. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-170-179.
15. Belbasis L, Savvidou MD, Kanu C, et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC Med. 2016;14(1):147. doi:10.1186/s12916-016-0692-5.
16. Dalle Molle R, Bischoff AR, Portella AK, Silveira PP. The fetal programming of food preferences: current clinical and experimental evidence. J Dev Orig Health Dis. 2016;7(3):222-30. doi:10.1017/S2040174415007187.
17. Quinn EB, Hsiao CJ, Maisha FM, Mulligan CJ. Low birthweight is associated with epigenetic age acceleration in the first 3 years of life. Evol Med Public Health. 2023;11(1):251-61. doi:10.1093/emph/eoad019.
18. Bolund E. The challenge of measuring trade-offs in human life history research. Evol Hum Behav. 2020;41(6):502-12. doi:10.1016/j.evolhumbehav.2020.09.003.
19. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. Adv Nutr. 2019;10(1):104-11. doi:10.1093/advances/nmy091.
20. Silva CCV, El Marroun H, Sammallahti S, et al. Patterns of Fetal and Infant Growth and Brain Morphology at Age 10 Years. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2138214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.38214.
21. Kiosov AF. Questions of evaluation of postnatal growth in preterm children Part 2. Catch-up growth in preterm infants. Current Pediatrics. 2014;13(1):109-12. (In Russ.) Киосов А. Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей Часть 2. Догоняющий рост недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(1):109-12. doi:10.15690/vsp.v13i1.919.
22. Chen Y, Wang Y, Chen Z, et al. The effects of rapid growth on body mass index and percent body fat: A meta-analysis. Clin Nutr. 2020;39(11):3262-72. doi:10.1016/j.clnu.2020.02.030.
23. Vogelezang S, Santos S, Toemen L, et al. Associations of Fetal and Infant Weight Change With General, Visceral, and Organ Adiposity at School Age. JAMA Netw Open. 2019;2(4):e192843. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.284.3.
24. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
25. Hector KL, Nakagawa S. Quantitative analysis of compensatory and catch-up growth in diverse taxa. J Anim Ecol. 2012;81(3):583-93. doi:10.1111/j.1365-2656.2011.01942.x.
26. Myrie SB, McKnight LL, King JC, et al. Intrauterine growth-restricted Yucatan miniature pigs experience early catch-up growth, leading to greater adiposity and impaired lipid metabolism as young adults. Appl Physiol Nutr Metab. 2017;42(12):1322-9. doi:10.1139/apnm-2017-0311.
27. Yuan R, Hascup E, Hascup K, Bartke A. Relationships among Development, Growth, Body Size, Reproduction, Aging, and Longevity — Trade-Offs and Pace-Of-Life. Biochemistry (Mosc). 2023;88(11):1692-703. doi:10.1134/S0006297923110020.
28. Mól N, Zasada M, Kwinta P. Does type of feeding affect body composition in very low birth weight infants? — A prospective cohort study. Pediatr Neonatol. 2019;60(2):135-40. doi:10.1016/j.pedneo.2018.04.010.
29. Dadaeva VA, Aleksandrov AA, Orlova AS, et al. The role of breastfeeding in the prevention of overweight and obesity in children and adolescents. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(5):125-30. (In Russ.) Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С. и др. Роль грудного вскармливания в профилактике избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков. Профилактическая медицина. 2019;22(5):125-30. doi:10.17116/profmed201922051125.
30. Wang X, Yan M, Zhang Y, et al. Breastfeeding in infancy and mortality in middle and late adulthood: A prospective cohort study and meta-analysis. J Intern Med. 2023;293(5):624-35. doi:10.1111/joim.13619.
31. Lin D, Chen D, Huang J, et al. Pre-Birth and Early-Life Factors Associated With the Timing of Adiposity Peak and Rebound: A Large Population-Based Longitudinal Study. Front Pediatr. 2021;9:742551. doi:10.3389/fped.2021.742551.

32. Péneau S, Giudici KV, Gusto G, et al. Growth Trajectories of Body Mass Index during Childhood: Associated Factors and Health Outcome at Adulthood. J Pediatr. 2017;186:64-71.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.02.010.
33. Gritsinskaya VL. Early adiposity rebound as a predictor of adolescent obesity. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2017;15(3):20-3. (In Russ). Грицинская В.Л. Ранний "скачок массы тела" как предиктор ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2017;15(3):20-3. doi:10.20953/1727-5784-2017-3-20-23.
34. Zhou J, Zhang F, Qin X, et al. Age at adiposity rebound and the relevance for obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2022;46(8):1413-24. doi:10.1038/s41366-022-01120-4.
35. Martino F, Bassareo PP, Martino E, et al. Cardiovascular prevention in childhood: a consensus document of the Italian Society of Cardiology Working Group on Congenital Heart Disease and Cardiovascular Prevention in Paediatric Age. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023;24(8):492-505. doi:10.2459/JCM.0000000000001488.
36. Plachta-Danielzik S, Bosy-Westphal A, Kehden B, et al. Adiposity rebound is misclassified by BMI rebound. Eur J Clin Nutr. 2013;67(9):984-9. doi:10.1038/ejcn.2013.131.
37. Marakaki C, Karapanou O, Gryparis A, et al. Early Adiposity Rebound and Premature Adrenarche. J Pediatr. 2017;186:72-7. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.058.
38. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. Obesity (Silver Spring). 2009;17(2):335-41. doi:10.1038/oby.2008.547.
39. Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, et al. Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort. Int J Obes. 2021;45:1802-10. doi:10.1038/s41366-021-00847-w.
40. Baldassarre ME, Di Mauro A, Caroli M, et al. Premature Birth is an Independent Risk Factor for Early Adiposity Rebound: Longitudinal Analysis of BMI Data from Birth to 7 Years. Nutrients. 2020;12(12):3654. doi:10.3390/nu12123654.
41. Camier A, Cissé AH, Lioret S, et al. Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN mother-child cohort. Int J Obes (Lond). 2022;46(4):809-16. doi:10.1038/s41366-021-01059-y.
42. Cerasani J, Consales A, Gangi S, et al. Exclusive human milk feeding and prevalence of early adiposity rebound in ELBW infants: a retrospective cohort study. Eur J Pediatr. 2024;183(3):1295-303. doi:10.1007/s00431-023-05374-6.
43. Goh EK, Kim OY, Yoon SR, et al. Timing of Adiposity Rebound and Determinants of Early Adiposity Rebound in Korean Infants and Children Based on Data from the National Health Insurance Service. Nutrients. 2022;14(5):929. doi:10.3390/nu14050929.
44. Hõrak P, Valge M, Fischer K, et al. Parents of early-maturing girls die younger. Evol Appl. 2019;12(5):1050-61. doi:10.1111/eva.12780.
45. Zhou X, Hu Y, Yang Z, et al. Overweight/Obesity in Childhood and the Risk of Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2022;10:795596. doi:10.3389/fped.2022.795596.
46. Song Y, Kong Y, Xie X, et al. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2023;11:1226933. doi:10.3389/fped.2023.1226933.
47. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1056871. doi:10.3389/fendo.2022.1056871.
48. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014;180(1):29-40. doi:10.1093/aje/kwu113.
49. Chen X, Liu Y, Sun X, et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. Menopause. 2018;26(6):670-6. doi:10.1097/GME.0000000000001289.
50. Behboudi-Gandevan S, Moe CF, Skjesol I, et al. The J shaped association of age at menarche and cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024;14(1):2695. doi:10.1038/s41598-024-53011-5.
51. Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. Sci Rep. 2015;5:11208. doi:10.1038/srep11208.
52. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2020;174(4):e195881. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
53. Hemmingsson E, Johansson K, Reynisdottir S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2014;15(11):882-93. doi:10.1111/obr.12216.
54. Wiss DA, Brewerton TD. Adverse Childhood Experiences and Adult Obesity: A Systematic Review of Plausible Mechanisms and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. Physiol Behav. 2020;223:112964. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112964.
55. Street ME, Ponzi D, Renati R, et al. Precocious puberty under stressful conditions: new understanding and insights from the lessons learnt from international adoptions and the COVID-19 pandemic. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1149417. doi:10.3389/fendo.2023.1149417.
56. Goggi G, Moro M, Chilà A, et al. COVID-19 lockdown and the rate of central precocious puberty. J Endocrinol Invest. 2024;47(2):315-23. doi:10.1007/s40618-023-02146-9.
57. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, et al. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. Pediatr Res. 2021;90(1):184-90. doi:10.1038/s41390-020-01234-3.
58. Rogozhkina EA Dzhioeva ON, Angarsky RK, et al. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(3):153-62. (In Russ.) Рогожкина Е.А., Джиоева О.Н., Ангарский Р.К. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;39(3):153-62. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162.
59. Zhang L, Zhang D, Sun Y. Adverse Childhood Experiences and Early Pubertal Timing Among Girls: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(16):2887. doi:10.3390/ijerph16162887.
60. Colich NL, Rosen ML, Williams ES, et al. Biological aging in childhood and adolescence following experiences of threat and deprivation: A systematic review and meta-analysis. Psychol Bull. 2020;146(9):721-64. doi:10.1037/bul0000270.
61. Binder AM, Corvalan C, Mericq V, et al. Faster ticking rate of the epigenetic clock is associated with faster pubertal development in girls. Epigenetics. 2018;13(1):85-94. doi:10.1080/15592294.2017.1414127.
62. Hollis B, Day FR, Busch AS, et al. Genomic analysis of male puberty timing highlights shared genetic basis with hair colour

and lifespan. Nat Commun. 2020;11(1):1536. doi:10.1038/s41467-020-14451-5.
63. Jáni M, Zacková L, Piler P, et al. Birth outcomes, puberty onset, and obesity as long-term predictors of biological aging in young adulthood. Front Nutr. 2023;9:1100237. doi:10.3389/fnut.2022.1100237.
64. Ibitoye M, Sandfort TGM, Bingenheimer JB, Sommer M. The sexual and reproductive health covariates of early menarche among adolescent girls. J Adolesc. 2024;96(4):789-802. doi:10.1002/jad.12298.
65. Zholondziovskaya OE, Putilova NV, Shakirov RT, et al. Pregnancy and childbirth in young women: risk factors and course features. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2021;21(5):84-9. (In Russ.) Жолондзиовская О.Э., Путилова Н.В., Шакиров Р.Т. и др. Беременность и роды у юных женщин: факторы риска и особенности течения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(5):84-9. doi:10.17116/rosakush20212105184.
66. Ray JG, Fu L, Austin PC, et al. Teen Pregnancy and Risk of Premature Mortality. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e241833. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.1833.
67. Woo D, Jae S, Park S. U-shaped association between age at first childbirth and mortality: A prospective cohort study. Maturitas. 2022;161:33-9. doi:10.1016/j.maturitas.2022.01.015.
68. Zeng Y, Ni ZM, Liu SY, et al. Parity and All-cause Mortality in Women and Men: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. Sci Rep. 2016;6:19351. doi:10.1038/srep19351.
69. Shirazi TN, Hastings WJ, Rosinger AY, Ryan CP. Parity predicts biological age acceleration in post-menopausal, but not pre-menopausal, women. Sci Rep. 2020;10(1):20522. doi:10.1038/s41598-020-77082-2.
70. Bauserman M, Nowak K, Nolen TL, et al. The relationship between birth intervals and adverse maternal and neonatal outcomes in six low and lower-middle income countries. Reprod Health. 2020;17(Suppl 2):157. doi:10.1186/s12978-020-01008-4.
71. Huan L, Deng X, He M, et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. Biomed Res Int. 2021;2021:6636856. doi:10.1155/2021/6636856.
72. Goldberg M, Tawfik H, Kline J, et al. Body size at birth, early-life growth and the timing of the menopausal transition and natural menopause. Reprod Toxicol. 2020;92:91-7. doi:10.1016/j.reprotox.2019.02.013.
73. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. BMC Womens Health. 2022;22(1):438. doi:10.1186/s12905-022-02021-4.
74. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. Hum Reprod. 2017;32(3):679-86. doi:10.1093/humrep/dew350.
75. Jiang C, Gao T, Wang Y, et al. Birth weight and premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res. 2024;17(1):74. doi:10.1186/s13048-024-01357-9.
76. Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, et al. Association of Parity and Breastfeeding With Risk of Early Natural Menopause. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1919615. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19615.
77. Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI, et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(36):13010-15. doi:10.1073/pnas.1323099111.
78. Aronoff JE, Ragin A, Wu C, et al. Why do humans undergo an adiposity rebound? Exploring links with the energetic costs of brain development in childhood using MRI-based 4D measures of total cerebral blood flow. Int J Obes (Lond). 2022;46(5):1044-50. doi:10.1038/s41366-022-01065-8.
79. Gurholt TP, Kaufmann T, Frei O, et al. Population-based body-brain mapping links brain morphology with anthropometrics and body composition. Transl Psychiatry. 2021;11(1):295. doi:10.1038/s41398-021-01414-7.
80. Solis-Urra P, Esteban-Cornejo I, Cadenas-Sanchez C, et al. Early life factors, gray matter brain volume and academic performance in overweight/obese children: The ActiveBrains project. Neuroimage. 2019;202:116130. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116130.
81. Núñez C, García-Alix A, Arca G, et al. Breastfeeding duration is associated with larger cortical gray matter volumes in children from the ABCD study. J Child Psychol Psychiatry. 2023;64(7):1067-79. doi:10.1111/jcpp.13790.
82. Bick J, Nelson CA. Early Adverse Experiences and the Developing Brain. Neuropsychopharmacology. 2016;41(1):177-96. doi:10.1038/npp.2015.252.
83. Chan SY, Ngoh, ZM, Ong, ZY, et al. The influence of early-life adversity on the coupling of structural and functional brain connectivity across childhood. Nat Mental Health. 2024;(2):52-62. doi:10.1038/s44220-023-00162-5.
84. Duffy KA, McLaughlin KA, Green PA. Early life adversity and health-risk behaviors: proposed psychological and neural mechanisms. Ann N Y Acad Sci. 2018;1428(1):151-69. doi:10.1111/nyas.13928.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4257.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4257
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# *MYBPC3*-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии

Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М.

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

Генетически детерминированные кардиомиопатии (КМП) — это группа заболеваний, характеризующихся патологией миокарда, не обусловленной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, врожденными и приобретенными пороками. Благодаря развитию методов визуализации и молекулярно-генетической диагностики, к настоящему времени стало очевидно, что традиционная фенотипическая классификация не отвечает в полной мере современным потребностям из-за наличия клинико-морфологического и генотипического "перекреста" КМП. В то же время, в последние годы были получены данные о том, что генетический субстрат обладает существенно большей прогностической ценностью по сравнению с фенотипом и играет значимую роль в стратификации риска и выборе тактики ведения пациентов, а также проведении семейного скрининга. В совокупности это привело к смещению фокуса внимания с фенотипических особенностей в сторону генотипа как основы для современных классификаций КМП. Одним из примеров такого генотип-специфического подхода является выделение КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, как самостоятельной нозологической единицы. Целью статьи является описание роли гена *MYBPC3* и кодируемого им сердечного миозин-связывающего белка С в функционировании кардиомиоцитов, представление актуальных литературных данных о механизмах патогенеза, особенностях клинического течения и развивающихся стратегиях терапии *MYBPC3*-КМП, а также освещение текущих проблем и направлений будущих исследований в данной сфере.

**Ключевые слова:** *MYBPC3*, cMyBP-C, сердечный миозин-связывающий белок С, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия, фиброз, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, генная терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 06/11-2024
**Рецензия получена** 04/12-2024
**Принята к публикации** 15/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М. *MYBPC3*-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4257. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4257. EDN FJXOAI

## *MYBPC3*-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy

Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Genetic cardiomyopathies (CMP) are a group of diseases characterized by myocardial pathology not caused by hypertension, coronary artery disease, congenital and acquired defects. Development of imaging methods and molecular genetic diagnostics showed that the traditional phenotypic classification does not fully meet modern needs due to the presence of clinical, morphological and genotypic "crossing" of CMP. At the same time, in recent years, data have been obtained showing that the genetic substrate has a significantly higher prognostic value compared to the phenotype and plays a significant role in risk stratification and the choice of patient management tactics, as well as in family screening. Taken together, this has led to a shift in focus from phenotypic features to genotype as the basis for modern classifications of cardiomyopathy. One example of such a genotype-specific approach is the identification of cardiomyopathy associated with *MYBPC3* gene variants as an independent entity. The aim of the article was to describe the role of *MYBPC3* gene and the cardiac myosin-binding protein C encoded by it in cardiomyocyte function, to present current literature data on pathogenesis, clinical features and developing strategies for *MYBPC3*-cardiomyopathy treatment, as well as to highlight current problems and directions for future research in this area.

**Keywords:** *MYBPC3*, cMyBP-C, cardiac myosin-binding protein C, hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy, fibrosis, heart failure, ventricular tachycardia, sudden cardiac death, gene therapy.

**Relationships and Activities:** none.

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

[Нефедова Д. А.* — лаборант-исследователь лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0000-3777-143X, Мясников Р. П. — к.м.н., руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, директор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Nefedova D. A.* ORCID: 0009-0000-3777-143X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: da_nefedova@mail.ru

**Received:** 06/11-2024
**Revision Received:** 04/12-2024
**Accepted:** 15/12-2024

**For citation:** Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Drapkina O. M. *MYBPC3*-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4257. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4257. EDN FJXOAI

АТФ-аза — аденозинтрифосфатаза, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НРС — нарушения ритма сердца, ПНГ — позднее накопление гадолиния, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, AAV9 — adeno-associated virus serotype 9 (аденоассоциированный вирус серотипа 9), cMyBP-C — cardiac myosin-binding protein C (сердечный миозин-связывающий белок С), *MYBPC3* — cardiac myosin-binding protein C (ген, кодирующий сердечный миозин-связывающий белок С), *MYH7* — ген, кодирующий β-изоформу тяжелой цепи миозина.

### Ключевые моменты

**Что известно о предмете исследования?**

- Патогенные и вероятно-патогенные варианты гена *MYBPC3* выступают основной причиной гипертрофической кардиомиопатии (КМП) (~50% случаев), а также могут лежать в основе развития других кардиальных фенотипов.
- Выделение *MYBPC3*-ассоциированной КМП как отдельной нозологической единицы является одним из примеров современного генотип-специфического подхода к классификации наследственной патологии миокарда. Однако до настоящего момента аспекты ведения таких пациентов остаются неоднозначными.

**Что добавляют результаты исследования?**

- В статье представлен обзор актуальных литературных данных об этиологии и патогенезе, особенностях клинического течения и перспективных стратегиях лечения *MYBPC3*-ассоциированной КМП.
- Подчеркнута необходимость применения персонализированного генотип-специфического подхода к стратификации риска, определению прогноза и выбору тактики ведения пациентов с *MYBPC3*-ассоциированной КМП, особенно учитывая развивающееся направление генной терапии заболевания.

### Key messages

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

- Pathogenic and likely pathogenic variants of the *MYBPC3* gene are the main cause of hypertrophic cardiomyopathy (CMP) (~50% of cases), and can also underlie the development of other cardiac phenotypes.
- The identification of *MYBPC3*-associated CMP as a separate entity is one example of a modern genotype-specific approach to the classification of hereditary myocardial pathology. However, to date, aspects of managing such patients remain ambiguous.

**What might this study add?**

- The article presents an overview of current literature data on the etiology and pathogenesis, clinical features and promising treatment strategies for *MYBPC3*-associated cardiomyopathy.
- The need for a personalized genotype-specific approach to risk stratification, prognosis determination and choice of management tactics for patients with *MYBPC3*-associated cardiomyopathy is emphasized, especially given the developing direction of gene therapy for the disease.

## Введение

Генетически детерминированные кардиомиопатии (КМП) представляют собой группу заболеваний сердца, которые характеризуются патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями и не могут быть обусловлены артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, врожденными и приобретенными пороками. До настоящего момента традиционной остается классификация на основе фенотипа, согласно которой КМП подразделяют на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную, рестриктивную, аритмогенную и некомпактную [1-4]. Однако с течением времени, благодаря широкому распространению визуализирующих методик (прежде всего, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием) и молекулярно-генетической диагностики, классификация была существенно расширена, но также обнаружила свою недостаточность в связи с наличием фенотипического и генотипического "перекреста". Стало очевидным, что КМП со сходными клинико-морфологическими характеристиками являются генетически гетерогенными, тогда как варианты в различных генах могут быть связаны с разнообразными фенотипами наследственной патологии миокарда [3-6].

Необходимость создания оптимальной и практико-ориентированной классификации КМП привела к тому, что в последние годы было проведено множество исследований в данной сфере, которые были акцентированы, в первую очередь, на изучении роли генетического субстрата. Более глубокое понимание этиологии и патофизиологии первичных КМП позволило сделать вывод о том, что генотип обладает существенно большей прогностической ценностью по сравнению с фенотипом, поскольку выступает основой и определяет базовые механизмы развития заболевания сердца [1-4, 6]. Установление генетической причины у каждого пациента обеспечивает более точную оценку течения болезни, в т.ч. вероятности развития таких осложнений как прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС) и внезапная сердечная смерть (ВСС) [4, 6]. Наряду с этим, понимание молекулярной основы заболевания открывает перспективные возможности для разработки новых методов лечения КМП, что также усиливает персонализацию в ведении пациентов [2]. Помимо этого, рутинное генетическое тестирование может быть использовано для семейного скрининга, чтобы выявить пациентов на ранних стадиях, включая бессимптомную и преморфологическую, и улучшить прогноз заболевания [2-4, 7]. В совокупности, полученные данные привели к смещению фокуса внимания с фенотипических особенностей в сторону генотипа как основы для современных классификаций КМП [3, 4].

Одним из примеров подобного генотип-специфического подхода является нозологическое выделение КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, которые наблюдаются приблизительно в половине случаев гипертрофического фенотипа и при других морфологических видах наследственной патологии миокарда [8-11].

Цель данной работы — описание роли гена *MYBPC3* и кодируемого им сердечного миозин-связывающего белка С в функционировании кардиомиоцитов (КМЦ), а также механизмов патогенеза, особенностей клинического течения и прогноза, направлений терапии *MYBPC3*-КМП, развивающихся в настоящее время.

## Методологические подходы

Проведен поиск актуальной информации за последние 5 лет в электронных базах данных eLibrary, PubMed по ключевым словам: "*MYBPC3*", "сердечный миозин-связывающий белок С", "гипертрофическая кардиомиопатия", "кардиомиопатия", "сердечная недостаточность", "внезапная сердечная смерть", "генная терапия". Поиск проводился по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 64 публикации. После тщательного отбора в качестве источников литературы выбрано 46 статей.

## Результаты

### Этиология и патогенез

В поперечно-полосатой мускулатуре имеет место экспрессия трех генов семейства *MYBPC*: первый из них — *MYBPC1* — расположен на хромосоме 12q23.3 и кодирует медленную скелетную изоформу белка, второй — *MYBPC2* — локализован на хромосоме 19q33.3 и кодирует быструю скелетную изоформу протеина и, наконец, третий ген — *MYBPC3* — расположен на хромосоме 11p11.2 и отвечает за продукцию сердечного миозин-связывающего белка С (cMyBP-C), наблюдаемую исключительно в миокарде [8, 12-18].

Впервые структура и последовательность гена *MYBPC3* были описаны Carrier L, et al. в 1997г [12]. Кодируемый им протеин cMyBP-C содержит восемь иммуноглобулин-подобных и три фибронектин-подобных доменов и является одним из важнейших компонентов саркомера — основной сократительной единицы КМЦ [8, 17]. cMyBP-C представляет собой гибкий стержнеобразный белок, расположенный поперечно в саркомерных А-дисках и связывающий между собой тяжелую цепь миозина в толстых филаментах, актин тонких филаментов и титин эластичных нитей, что способствует поддержанию структурной целостности саркомера, а также порядка и длины волокон [8, 17-19]. Кроме того, считается, что протеин cMyBP-C играет решающую роль в регуляции взаимодействия между актином и миозином, а, соответственно, и в кинетике мышечного сокращения. Фосфорилирование белка cMyBP-C изменяет чувствительность филаментов к ионам кальция и приводит к ограничению подвижности головок миозина, следствием чего является уменьшение количества образующихся поперечных мостиков, снижение силы сокращения и улучшение расслабления [8, 14, 17-19].

В подавляющем большинстве случаев патогенные и вероятно-патогенные варианты саркомерных генов относятся к миссенс-вариантам, при которых белковый продукт синтезируется в полном объеме, однако его структура и функция изменены [9, 18]. Иная ситуация имеет место с вариантами гена *MYBPC3*, среди которых преобладают нонсенс-варианты, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, и варианты в сайтах сплайсинга, составляющие, по различным данным, от 60 до 91% [8, 9, 13, 14, 16, 18, 20]. В совокупности подобные варианты гена *MYBPC3* приводят к возникновению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза протеина cMyBP-C. Вследствие этого образуются укороченные молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые подвергаются быстрой деградации и на основе которых не происходит синтеза

белка cMyBP-C [9, 14, 16]. В случае более частых гетерозиготных вариантов наблюдается аллельный дисбаланс, при котором имеется один нефункциональный аллель и второй полноценный аллель гена *MYBPC3*. Кроме того, отмечается гаплонедостаточность, поскольку экспрессия сохранного аллеля не позволяет поддерживать достаточный уровень протеина cMyBP-C в КМЦ [8-9, 17, 18]. В свою очередь, более редкие миссенс-варианты гена *MYBPC3* приводят к неправильному сворачиванию субдоменов белка cMyBP-C, который может встраиваться в структуру саркомера и нарушать его функцию или подвергаться быстрому разрушению [8, 13, 20].

До настоящего времени механизмы, посредством которых недостаточный синтез протеина cMyBP-C вызывает сократительную дисфункцию саркомера, остаются не до конца изученными [8, 14, 18]. Согласно литературным данным последних лет, было обнаружено, что снижение уровня белка cMyBP-C в КМЦ приводит к нарушению конформационных изменений миозина, а именно повышению его аденозинтрифосфатазной (АТФ-азной) активности с увеличением количества поперечных мостиков, которые стойко сохраняются длительное время и не позволяют саркомеру перейти в состояние расслабления. Вследствие этого наблюдаются гиперконтрактильность, а также ухудшение релаксации КМЦ, лежащие в основе патогенеза *MYBPC3*-ассоциированной КМП [8, 14, 15, 18]. Кроме того, недостаточный уровень протеина cMyBP-C в фибробластах миокарда приводит к повышению их активности с развитием выраженных и прогрессирующих фиброзных изменений сердечной мышцы [21].

**Особенности клинического течения**

**Фенотипическая гетерогенность.** Для КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, характерна выраженная фенотипическая гетерогенность, которая проявляется широким спектром клинических проявлений: от отсутствия структурной и функциональной патологии миокарда и малосимптомного фенотипа до тяжелой КМП с ранним дебютом, прогрессирующей СН, жизнеугрожающими НРС и ВСС [8, 9, 16, 18, 19, 22-24]. Значительная вариабельность пенетрантности и экспрессивности заболевания наблюдается не только у пациентов с различными вариантами гена *MYBPC3*, но и у членов одной семьи, которые имеют один и тот же патогенный или вероятно-патогенный вариант [8, 9]. Например, в систематическом обзоре ведущего американского эксперта по ГКМП Maron BJ, et al. (2022) был представлен клинический случай семьи с гипертрофическим фенотипом и вариантом гена *MYBPC3*: отец 62 лет имел апикальную аневризму левого желудочка (ЛЖ), в связи с чем в возрасте 58 лет ему был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КВД); сын 37 лет перенес септальную миоэктомию в возрасте 33 лет по причине симптомной обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ); старшей дочери 33 лет в связи с массивной гипертрофией миокарда (>30 мм) в возрасте 25 лет был имплантирован КВД с доставкой шоковой терапии в возрасте 31 года; младшая дочь 29 лет была клинически здорова (так называемый, генотип+/фенотип-) [23]. Помимо этого, в работе Rodríguez Junquera M, et al. (2022) были описаны три пары монозиготных близнецов, которые являлись носителями вариантов гена *MYBPC3* и демонстрировали различную клиническую картину, в т.ч. в одной из пар первый близнец в возрасте 89 лет перенес септальную алкогольную аблацию в связи с тяжелой обструктивной формой ГКМП, тогда как второй брат 80 лет имел малосимптомный фенотип [8, 25].

Принимая во внимание тот факт, что пациенты, имеющие идентичные варианты гена *MYBPC3*, отличаются значимой гетерогенностью клинико-морфологических проявлений, характеристики фенотипа, вероятно, обусловлены сложным взаимодействием различных детерминант. Несмотря на то, что вариант гена *MYBPC3* является ключевым фактором и основой для развития КМП, на особенности течения и прогноза заболевания могут оказывать влияние иные аспекты, такие как генетический фон, в частности, наличие патогенных и вероятно-патогенных вариантов других генов, а также эпигенетические причины, факторы окружающей среды и неизвестные модификаторы [8, 26].

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют полноценно объяснить столь высокую вариабельность фенотипа *MYBPC3*-ассоциированной КМП, что существенно затрудняет прогнозирование течения заболевания и персонализацию терапевтического подхода [8, 9]. Ранее проведенные исследования с попытками установить более четкую корреляцию между генотипом и фенотипом были ограничены небольшими когортами пациентов и чрезмерной представленностью конкретных вариантов гена *MYBPC3*, в т.ч. уникальных [9, 13]. В совокупности, это формирует потребность в проведении дальнейших исследований в данной области [8, 9, 13].

**Модификаторы фенотипа.** Несмотря на то, что в целом КМП, связанная с вариантами гена *MYBPC3*, имеет неблагоприятный клинический прогноз, вероятно, существуют различные факторы, которые определяют более тяжелое течение заболевания [8, 9, 24]. Прежде всего, к таковым маркерам фенотипа можно отнести возраст пациентов, поскольку варианты гена *MYBPC3* ассоциированы с преимущественно поздним дебютом КМП [8, 24]. В связи с этим особую важность приобретают ранние диагностика и терапевтические вмешательства для замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза [18].

Иным модификатором фенотипа являются гендерные особенности *MYBPC3*-ассоциированной КМП. Согласно литературным данным, более высокая пенетрантность, ранняя манифестация симптоматики и неблагоприятные клинические исходы характерны для пациентов мужского пола [8]. В частности, Adalsteinsdottir B, et al. (2020) были опубликованы результаты обсервационного исследования, где изучалась когорта пациентов, состоящая из 60 пробандов и 225 родственников первой степени родства, которые имели один и тот же вариант гена *MYBPC3*. Было продемонстрировано, что КМП чаще дебютирует в молодом возрасте у мужчин, однако риск развития заболевания в течение жизни не зависит от пола, а для женщин были характерны более тяжелые проявления на момент постановки диагноза [8, 27]. Аналогично, в работе Field E, et al. (2022) был проведен анализ данных 62 пациентов с ГКМП и вариантами гена *MYBPC3*, показавший, что более ранняя манифестация и худшие клинические исходы заболевания наблюдались у пациентов мужского пола [8, 28].

До настоящего момента единого мнения о том, насколько тип варианта гена *MYBPC3* влияет на клинико-морфологические проявления КМП, не существует [9, 13]. С одной стороны, имеются отдельные сообщения, свидетельствующие о более неблагоприятном прогнозе при наличии нонсенс-варианта гена по сравнению с миссенс-вариантами [8]. Напротив, в работах других исследователей подчеркивается, что миссенс-варианты гена *MYBPC3* также могут приводить к тяжелому течению заболевания с высокой частотой осложнений. В частности, это отражено в результатах международного исследования Thompson AD, et al. (2021), в которое были включены 120 пациентов с ГКМП и миссенс-вариантами гена *MYBPC3* [8, 20]. Кроме того, значимую роль в развитии фенотипа играет степень недостаточности белка cMyBP-C в КМЦ. К настоящему времени имеются наблюдения, которые демонстрируют, что пациенты со сложными гетерозиготными или гомозиготными вариантами гена *MYBPC3*, как правило, отличаются более ранним дебютом заболевания, его прогрессирующим течением и высокими показателями смертности [8, 16].

Перспективным направлением исследований также является поиск новых модификаторов фенотипа, в т.ч. биохимических маркеров. В последние годы были получены данные о том, что у пациентов с *MYBPC3*-ассоциированной КМП изменяется множество обменных процессов, в частности, метаболизм жирных кислот и стероидных гормонов, реакции протеолиза, что приводит к повышению в крови уровня таких биомаркеров как ацилкарнитины, гистидин, лизин и пурин [8, 29]. В недавно опубликованной работе Jansen M, et al. (2023) были обнаружены восемь циркулирующих ацилкарнитинов, уровень которых напрямую коррелировал с тяжестью течения ГКМП, связанной с идентичным вариантом гена *MYBPC3* [22]. В совокупности, выявленные биомаркеры кажутся многообещающими детерминантами фенотипа и стратификации риска, однако для определения их прогностической ценности необходимы дальнейшие исследования [8, 22, 29].

**Морфологические проявления.** Преимущественным морфологическим выражением патогенных и вероятно-патогенных вариантов гена *MYBPC3* является ГКМП. При этом в случае данного фенотипа варианты гена *MYBPC3* наблюдаются приблизительно в 50% случаев, выступая основным этиологическим фактором [8-11, 13-16, 18, 23, 24, 26, 30-33]. Впервые вариант гена *MYBPC3* был описан при ГКМП Watkins H, et al. в 1995г [19, 34]. Однако, учитывая гетерогенность проявлений, в последующем идентичные варианты гена *MYBPC3* были верифицированы и при других кардиальных фенотипах. Согласно различным данным, варианты гена *MYBPC3* обнаруживаются при дилатационной КМП с частотой от <1 до 2% случаев, тогда как преобладающими при данном виде ремоделирования являются варианты гена *TTN*, кодирующего белок титин (15-20% случаев), а также варианты генов *LMNA* (кодирует протеин преламин А), *MYH7* и *MYH6* (кодируют β- и α-изоформы тяжелой цепи миозина, соответственно), *FLNC* (кодирует белок филамин С) (в среднем 4-6% случаев) [7, 35]. Тем не менее, в 2015г Haas J, et al. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором изучалась когорта из 639 пациентов с дилатационным фенотипом, при этом варианты гена *MYBPC3* были вторыми по частоте среди всех генетических причин [8]. Кроме того, нельзя исключить, что дилатационный паттерн может являться не только независимым видом ремоделирования при вариантах гена *MYBPC3*, но и выступать как этап клинического континуума заболевания, при котором первично развивается гипертрофия миокарда, а затем, вследствие гибели КМЦ и заместительного фиброза, сердце становится гипокинетическим и далее дилатированным. Помимо этого, с меньшей вероятностью варианты гена *MYBPC3* могут наблюдаться при рестриктивной КМП, а также синдроме некомпактного миокарда ЛЖ, характеризующегося значимой генетической гетерогенностью (варианты генов *MYH7*, *ACTC1* (кодирует белок α-актин), *TNNT2* (кодирует тропонин Т), *MYBPC3*, *TPM1* (кодирует α-1-цепь белка тропомиозина) и *TNNI3* (кодирует тропонин I) в совокупности составляют >20% случаев) [7, 8, 19, 35, 36].

Наряду с этим, для вариантов гена *MYBPC3* может быть характерно наличие дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок (МЖП), тогда как клапанная патология менее типична по

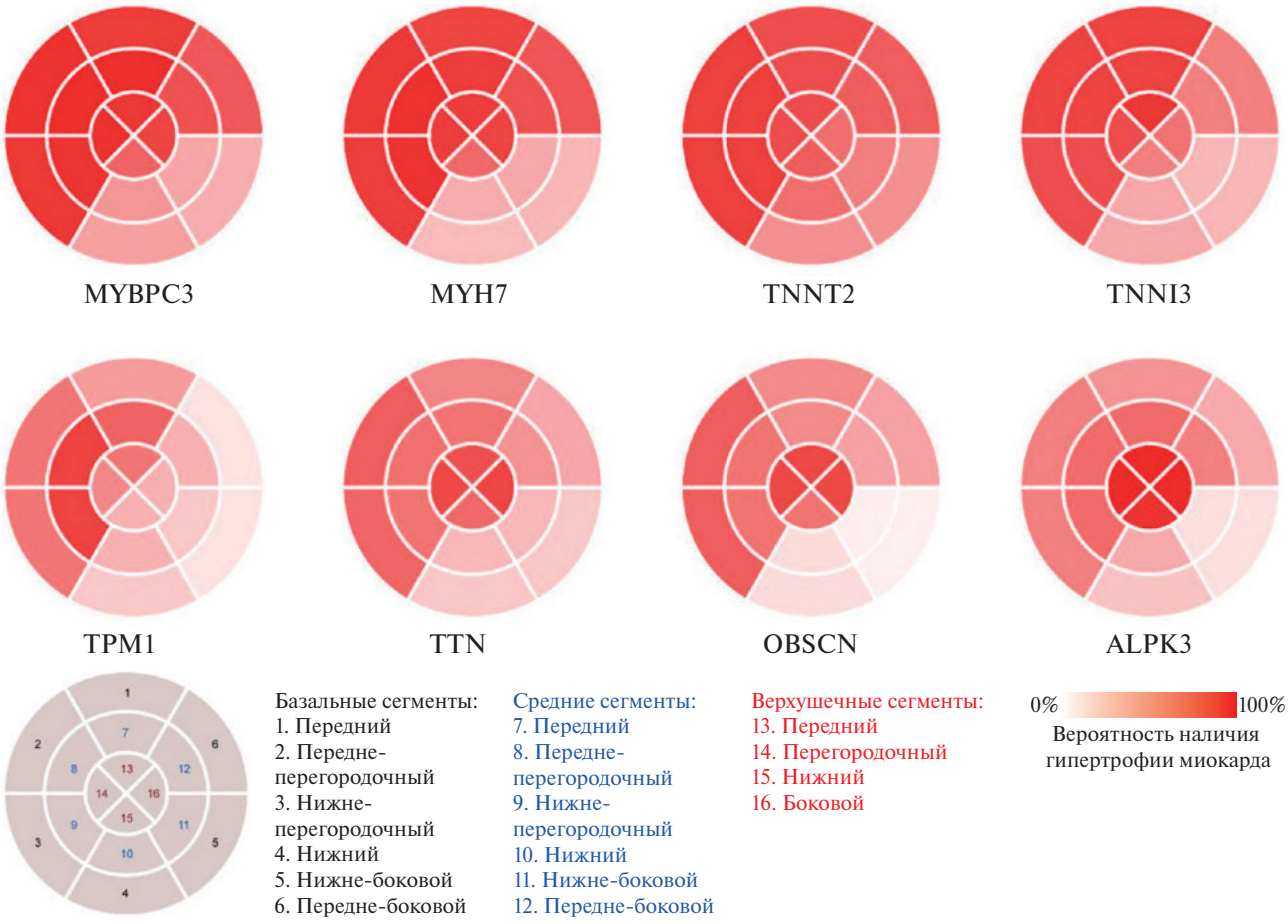



*Рис. 1* Паттерн гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ в зависимости от генетического субстрата КМП. Адаптировано из работы Zhou N, et al. (2023) [37].

Примечание: КМП — кардиомиопатия, ЭхоКГ — эхокардиография.

сравнению с вариантами гена *MYH7*, второго по частоте этиологического фактора ГКМП (~33% случаев) [8, 11, 15, 18, 23, 26, 30-33]. Данные различия были продемонстрированы Velicki L, et al. (2020) в сравнительном исследовании, где участвовали 63 пациента с ГКМП (48 — с вариантами гена *MYBPC3* и 15 — с вариантами гена *MYH7*): в случаях вариантов гена *MYBPC3* отмечались менее высокая пенетрантность, тяжесть течения заболевания и более поздний возраст постановки диагноза, а также меньшая частота аномалий митрального клапана (19 vs 40%) и передне-систолического движения митральных створок (10 vs 33%) [8, 32].

Традиционно считается, что характеристики гипертрофии миокарда при вариантах генов *MYBPC3* и *MYH7* крайне схожи [30, 37]. Тем не менее, на основе литературных данных последних лет можно выделить некоторые различия в морфологическом паттерне, что представляет ценную диагностическую информацию и способствует более персонализированному ведению пациентов с ГКМП [37]. В подавляющем большинстве случаев для вариантов гена *MYBPC3* характерна менее выраженная гипертрофия миокарда [8]. В исследовании Zhou N, et al. (2023) были проанализированы данные эхокардиографии (ЭхоКГ) и молекулярно-генетические тесты в 392 семьях, страдающих ГКМП (85 пациентов с вариантами гена *MYBPC3* и 52 пациента с вариантами гена *MYH7*). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для вариантов в обоих генах типична асимметричная гипертрофия миокарда МЖП, передней и боковой стенок ЛЖ, однако варианты гена *MYBPC3* были ассоциированы с преимущественным утолщением средней части МЖП и более выраженной гипертрофией передней стенки ЛЖ. Кроме того, при вариантах гена *MYBPC3* была зарегистрирована значимо меньшая частота обструкции ВТЛЖ (23,53 vs 48,08%) [30, 37] (рисунок 1).

В связи с особенностями патогенеза, для КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, характерно наличие выраженных фиброзных изменений миокарда [8, 38]. De Frutos F, et al. (2023) были опубликованы результаты многоцентрового исследования по оценке МРТ сердца с контрастированием 577 пациентов с дилатационной КМП (11 пациентов с вариантами гена *MYBPC3* и 15 пациентов с вариантами гена *MYH7*). При анализе были получены




*Рис. 2* Паттерн ПНГ в миокарде по данным МРТ сердца с контрастированием в зависимости от генетического субстрата КМП. Адаптировано из работы De Frutos F, et al. (2023) [39].
Примечание: КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНГ — позднее накопление гадолиния.

данные, показавшие, что позднее накопление гадолиния (ПНГ) при вариантах гена *MYBPC3* отмечалось в 45,5% случаев и проявлялось неспецифическим паттерном контрастирования: 18,2% пациентов имели линейное срединное накопление, 18,2% — вовлечение правого желудочка и 9,1% — субэпикардиальное контрастирование. Напротив, при вариантах гена *MYH7* ПНГ фиксировалось значительно реже (в 20% случаев) [39] (рисунок 2).

**Иные особенности течения.** Наблюдаемый прогрессирующий фиброз миокарда является морфологическим субстратом для развития систолической дисфункции ЛЖ и клиники СН при патогенных и вероятно-патогенных вариантах гена *MYBPC3* [8, 17, 37]. Так, в ранее упомянутой работе Velicki L, et al. (2020) среди пациентов с вариантами гена *MYBPC3* наиболее распространенным симптомом являлась одышка (44% случаев), тогда как у пациентов с вариантами гена *MYH7* — сердцебиение (33% случаев) [32]. Помимо этого, в систематическом обзоре Beltrami M, et al. (2023) были проанализированы в динамике результаты ЭхоКГ 402 пациентов с ГКМП (251 — с вариантами гена *MYBPC3* и 151 — с вариантами гена *MYH7*). Получены данные о том, что первично пациенты с вариантами гена *MYBPC3* имели более низкую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с вариантами гена *MYH7* (66±8 vs 68±8%). Кроме того, вероятность развития систолической дисфункции с течением времени также была значительно выше в группе вариантов гена *MYBPC3* (15 vs 5%). Таким образом, варианты гена *MYBPC3* выступали как независимый предиктор снижения ФВ ЛЖ наравне с фибрилляцией предсердий и возрастом [30]. Аналогично, Miller RJH, et al. (2019) были опубликованы результаты исследования по оценке МРТ сердца с контрастированием 273 пациентов с ГКМП. При этом пациенты с вариантами гена *MYBPC3* чаще имели систолическую дисфункцию в сравнении с вариантами гена *MYH7*, что подчеркивает различия в патофизиологии прогрессирования заболевания в данных группах [8, 30, 38].

Относительно выраженности диастолической дисфункции ЛЖ при вариантах гена *MYBPC3* до настоящего времени единого мнения не существует. Ухудшение релаксации КМЦ и выраженный фиброз миокарда, лежащие в основе патогенеза, бесспорно, могут приводить к нарушению расслабления ЛЖ [8, 14, 15, 18, 21]. В ранее указанной работе Beltrami M, et al. (2023) распространенность диастолической дисфункции II/III ст. была сопоставима у пациентов с вариантами генов *MYBPC3* и *MYH7* [30]. Напротив, Velicki L, et al. (2020) была описана разница в соотношении E/e' (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца) между группами вариантов в генах *MYBPC3* и *MYH7* (8,8±3,3 и 13,9±6,9, соответственно) [32]. Исходя из этого, существует необходимость в дальнейшем изучении данного аспекта в будущих исследованиях.

Помимо прочего, прогрессирующие фиброзные изменения при *MYBPC3*-ассоциированной КМП являются основой для электрической нестабильности миокарда и часто приводят к развитию НРС, в т.ч. потенциально жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Множество научных публикаций последних лет свидетельствуют о том, что варианты гена *MYBPC3* связаны с более высоким риском ВСС по сравнению с вариантами в других саркомерных генах, а также данные пациенты значимо чаще подвергаются имплантации КВД [8, 17, 38-40]. В частности, это было продемонстрировано в исследовании Robyns T, et al. (2020), где участвовали 378 неродственных пациентов с ГКМП (80 пациентов с вариантами гена *MYBPC3*, 27 пациентов с вариантами гена *MYH7* и 24 пациента с вариантами генов тропонинового комплекса): у носителей вариантов гена *MYBPC3* чаще наблюдались желудочковые НРС и ВСС [8, 41]. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что выявление патогенного или вероятно-патогенного варианта гена *MYBPC3* играет существенную роль в стратификации риска, определении прогноза и выборе инди-

видуального подхода к тактике ведения пациентов, в т.ч. профилактике ВСС [4, 8, 39]. Иная ситуация обстоит с суправентрикулярными аритмиями. Так, например, в ранее описанной работе Velicki L, et al. (2020) было обнаружено, что частота возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с вариантами гена *MYBPC3* значительно ниже, чем при вариантах гена *MYH7* (35 vs 60%) [8, 32].

**Перспективные стратегии лечения**

В последние годы большое количество научных исследований было посвящено разработке высокоэффективных методик терапии КМП, которые позволили бы модифицировать клиническое течение и прогноз заболевания на этиопатогенетическом уровне. В первую очередь это относится к изучению возможностей специфической генной терапии. В частности, в 2023г биотехнологической компанией Tenaya Therapeutics (Сан-Франциско, США) было инициировано первое в мире нерандомизированное открытое исследование по изучению безопасности и эффективности заместительной генной терапии при *MYBPC3*-ассоциированной ГКМП (MyPEAK-1)[1]. В качестве лекарственного препарата всем пациентам будет проводиться однократная внутривенная инфузия TN-201 — рекомбинантного аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9), который содержит функциональную копию гена *MYBPC3* и обладает тропностью к сердечной ткани. Пациенты будут разделены на две когорты в зависимости от дозы препарата: 3E13 вг (векторных геномов)/кг или 6E13 вг/кг. Среди критериев включения в исследование, помимо наличия варианта гена *MYBPC3*, были определены необструктивная форма ГКМП, II/III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association), ФВ ЛЖ ⩾50%, уровень NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) ⩾300 пг/мл, возраст 18-65 лет, наличие имплантированного КВД и титр нейтрализующих антител к AAV9 <10. В качестве первичных конечных точек после 5 лет наблюдения планируется оценка общего количества и тяжести нежелательных явлений, а также количества серьезных неблагоприятных реакций, связанных с исследуемым препаратом. Вторичной конечной точкой выбрано изменение балла по Канзасскому опроснику для больных КМП (KCCQ-CSS) к 52-й неделе наблюдения. Кроме того, запланирован анализ иных конечных точек, таких как уровень экспрессии векторного генома, рибонуклеиновой кислоты и белка cMyBP-C в образцах биопсии МЖП, динамика уровня NT-proBNP и тропонина I, процент пациентов с изменением функционального класса и динамика выраженности гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ. Первый пациент получил инфузию препарата в октябре 2023г, а в настоящее время продолжается набор пациентов для участия в исследовании. В ноябре 2024г на конгрессе Американской Ассоциации Сердца (AHA — American Heart Association) ожидается представление первичных результатов исследования [17, 23].

Помимо технологии внедрения функциональной копии гена в организм, существует иное направление генной терапии — редактирование генома при помощи системы CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated protein 9). К настоящему моменту указанная методика была испытана на мышах и нечеловекообразных приматах, в результате чего получены доклинические данные, свидетельствующие об эффективности и значимом потенциале технологии в лечении наследственных заболеваний сердца [17]. Nie J, et al. (2023) опубликовали результаты исследования, в рамках которого была создана крысиная модель с ГКМП и вариантом гена *MYBPC3*. На третий день после рождения части крысят была введена система CRISPR-Cas9 с помощью вирусного вектора AAV9. При анализе через полгода отмечалось, что коррекция генома привела к восстановлению уровня белка cMyBP-C в КМЦ и сохранению нормального фенотипа по сравнению с крысятами, не подверженными указанному вмешательству [10].

Наравне с этиотропным аспектом терапии, в последние годы активно развивается направление патогенетического лечения КМП. В работе Helms AS, et al. (2020) было показано, что КМЦ, имеющие гетерозиготный вариант гена *MYBPC3*, обладают способностью замедлять скорость деградации протеина cMyBP-C, поддерживая его более высокий уровень, несмотря на аллельный дисбаланс и гаплонедостаточность. Таким образом, модуляция деградации белка cMyBP-C и экспрессии гена *MYBPC3* могут являться перспективными подходами к лечению *MYBPC3*-ассоциированной КМП [9, 14]. Кроме того, на данный момент в мире зарегистрирован препарат MYK-461 (мавакамтен), являющийся ингибитором миозиновой АТФазы. Его действие направлено на уменьшение количества поперечных мостиков, что сопряжено со снижением сократимости саркомера и улучшением релаксации КМЦ. Согласно опубликованным результатам исследований EXPLORER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy) и VALOR-HCM (Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy), препарат достоверно уменьшал массу миокарда,

[1] Study of Safety and Tolerability of TN-201 in Adults With Symptomatic *MYBPC3* Mutation-associated HCM (MyPEAK-1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05836259?cond=Hypertrophic%20Cardiomyopathy&intr=TN-201&rank=1 (29.10.2024).

выраженность обструкции ВТЛЖ и повышал толерантность к физической нагрузке у пациентов с ГКМП [7, 8, 18, 42-45]. Другой ингибитор миозиновой АТФ-азной активности — CK-274 (афикамтен) — в настоящее время проходит клинические испытания. Однако, по результатам исследования второй фазы REDWOOD-HCM (Dose-finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of CK-3773274 in Adults With HCM) препарат также был эффективен и безопасен у пациентов с ГКМП независимо от наличия обструкции ВТЛЖ [7, 45, 46]. Полученные данные легли в основу исследования третьей фазы ACACIA-HCM (Aficamten Compared To Placebo In Adults With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy), первые результаты которого ожидаются летом 2026г[2].

В совокупности, внедрение описанных методов терапии может позволить персонализировать тактику ведения пациентов, уменьшая и даже полностью редуцируя проявления ГКМП. В то же время, развитие указанных направлений лечения даст возможность снизить заболеваемость у носителей вариантов гена *MYBPC3* на ранних стадиях, предотвращая прогрессирование болезни. Таким образом, данные методы воздействия на этиопатогенез КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, выступают как многообещающие стратегии терапии прежде неизлечимого заболевания сердца и являются основой для будущих исследований [8, 9, 17, 18, 23].

## Заключение

Выделение *MYBPC3*-ассоциированной КМП как отдельной нозологической единицы является одним из примеров генотип-специфического подхода к классификации наследственной патологии миокарда. Акцентирование внимания на этиологии первичных КМП в перспективе будет способствовать лучшему пониманию патофизиологии развития болезни, а, следовательно, позволит персонализировать стратификацию риска и выбор тактики ведения пациентов, особенно в эпоху прогрессивно развивающейся генной терапии наследственных КМП.

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

[2] Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic nHCM (ACACIA-HCM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081894 (29.10.2024).

## Литература/References


1. Miles C, Fanton Z, Tome M, et al. Inherited cardiomyopathies. BMJ. 2019;365:l1570. doi:10.1136/bmj.l1570.
2. Hassoun R, Budde H, Mügge A, et al. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. Int J Mol Sci. 2021;22(20):11154. doi:10.3390/ijms222011154.
3. Wang Y, Jia H, Song J. Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep. 2023;25(10):1299-317. doi:10.1007/s11886-023-01944-0.
4. Myasnikov RP, Kuzina NN, Nefedova DA, et al. Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5648. (In Russ.) Мясников Р. П., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А. и др. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5648. doi:10.15829/1560-4071-2023-5648.
5. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2021;18(1):22-36. doi:10.1038/s41569-020-0428-2.
6. Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, et al. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2022;80(21):1981-94. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.804.
7. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
8. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, et al. An Update on *MYBPC3* Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10510. doi:10.3390/ijms241310510.
9. Glazier AA, Thompson A, Day SM. Allelic imbalance and haploinsufficiency in *MYBPC3*-linked hypertrophic cardiomyopathy. Pflugers Arch. 2019;471(5):781-93. doi:10.1007/s00424-018-2226-9.
10. Nie J, Han Y, Jin Z, et al. Homology-directed repair of an *MYBPC3* gene mutation in a rat model of hypertrophic cardiomyopathy. Gene Ther. 2023;30(6):520-7. doi:10.1038/s41434-023-00384-3.
11. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. Circ Genom Precis Med. 2019;12(2):e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460.
12. Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (*MYBPC3*) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. Circ Res. 1997;80(3):427-34. doi:10.1161/01.res.0000435859.24609.b3.
13. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and Functional Distribution of *MYBPC3* Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2020;13(5):396-405. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002929.
14. Helms AS, Tang VT, O'Leary TS, et al. Effects of *MYBPC3* loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. JCI Insight. 2020;5(2):e133782. doi:10.1172/jci.insight.133782.
15. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Res. 2021;128(10):1533-53. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
16. Carrier L. Targeting the population for gene therapy with *MYBPC3*. J Mol Cell Cardiol. 2021;150:101-8. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.10.003.
17. Sheridan C. Genetic medicines aim straight for the heart. Nat Biotechnol. 2023;41(4):435-7. doi:10.1038/s41587-023-01745-4.
18. Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in *MYBPC3* dysregulate myosin. Sci Transl Med. 2019;11(476):eaat1199. doi:10.1126/scitranslmed.aat1199.
19. Myasnikov RP, Kulikova AV, Meshkov AN, et al. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4115. (In Russ.) Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с пато-

генным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037). Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4115. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115.
20. Thompson AD, Helms AS, Kannan A, et al. Computational prediction of protein subdomain stability in *MYBPC3* enables clinical risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and enhances variant interpretation. Genet Med. 2021;23(7):1281-7. doi:10.1038/s41436-021-01134-9.
21. Zou X, Ouyang H, Lin F, et al. *MYBPC3* deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis. Cell Death Dis. 2022;13(11):948. doi:10.1038/s41419-022-05403-6.
22. Jansen M, Schmidt AF, Jans JJM, et al. Circulating Acylcarnitines Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy Severity: an Exploratory Cross-Sectional Study in *MYBPC3* Founder Variant Carriers. J Cardiovasc Transl Res. 2023;16(6):1267-75. doi:10.1007/s12265-023-10398-2.
23. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):372-89. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.002.
24. Ananthamohan K, Stelzer JE, Sadayappan S. Hypertrophic cardiomyopathy in *MYBPC3* carriers in aging. J Cardiovasc Aging. 2024;4(1):9. doi:10.20517/jca.2023.29.
25. Rodríguez Junquera M, Salgado M, González-Urbistondo F, et al. Different Phenotypes in Monozygotic Twins, Carriers of the Same Pathogenic Variant for Hypertrophic Cardiomyopathy. Life (Basel). 2022;12(9):1346. doi:10.3390/life12091346.
26. Gao J, Collyer J, Wang M, et al. Genetic Dissection of Hypertrophic Cardiomyopathy with Myocardial RNA-Seq. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3040. doi:10.3390/ijms21093040.
27. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (*MYBPC3*) Icelandic founder mutation carriers. Open Heart. 2020;7(1):e001220. doi:10.1136/openhrt-2019-001220.
28. Field E, Norrish G, Acquaah V, et al. Cardiac myosin binding protein-C variants in paediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy: natural history and clinical outcomes. J Med Genet. 2022;59(8):768-75. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107774.
29. Jansen M, Schuldt M, van Driel BO, et al. Untargeted Metabolomics Identifies Potential Hypertrophic Cardiomyopathy Biomarkers in Carriers of *MYBPC3* Founder Variants. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4031. doi:10.3390/ijms24044031.
30. Beltrami M, Fedele E, Fumagalli C, et al. Long-Term Prevalence of Systolic Dysfunction in *MYBPC3* Versus *MYH7*-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2023;16(4):363-71. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003832.
31. Park J, Packard EA, Levin MG, et al. A genome-first approach to rare variants in hypertrophic cardiomyopathy genes *MYBPC3* and *MYH7* in a medical biobank. Hum Mol Genet. 2022;31(5):827-37. doi:10.1093/hmg/ddab249.
32. Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):516. doi:10.1186/s12872-020-01807-4.
33. Burnasheva GA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3839. (In Russ.) Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В. и др. Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839.
34. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 1995;11(4):434-7. doi:10.1038/ng1295-434.
35. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2021;144(1):7-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
36. Park J, Lee JM, Cho JS. Phenotypic Diversity of Cardiomyopathy Caused by an *MYBPC3* Frameshift Mutation in a Korean Family: A Case Report. Medicina (Kaunas). 2021;57(3):281. doi:10.3390/medicina57030281.
37. Zhou N, Weng H, Zhao W, et al. Gene-echocardiography: refining genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;25(1):127-35. doi:10.1093/ehjci/jead200.
38. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. PLoS One. 2019;14(6):e0217612. doi:10.1371/journal.pone.0217612.
39. De Frutos F, Ochoa JP, Fernández AI, et al. Late gadolinium enhancement distribution patterns in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: genotype-phenotype correlation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;25(1):75-85. doi:10.1093/ehjci/jead184.
40. Mori AA, Castro LR, Bortolin RH, et al. Association of variants in *MYH7*, *MYBPC3* and *TNNT2* with sudden cardiac death-related risk factors in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. Forensic Sci Int Genet. 2021;52:102478. doi:10.1016/j.fsigen.2021.102478.
41. Robyns T, Breckpot J, Nuyens D, et al. Clinical and ECG variables to predict the outcome of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Med Genet. 2020;63(3):103754. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103754.
42. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-69. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
43. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2023;8(10):968-77. doi:10.1001/jamacardio.2023.3342.
44. Pioner JM, Vitale G, Steczina S, et al. Slower Calcium Handling Balances Faster Cross-Bridge Cycling in Human *MYBPC3* HCM. Circ Res. 2023;132(5):628-44. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321956.
45. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024;83(23):2324-405. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.014.
46. Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. J Card Fail. 2024:S1071-9164(24)00082-4. doi:10.1016/j.cardfail.2024.02.020.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4194.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4194
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы

Мамедов М. Н.[1], Каримов А. К.[1], Сарибекян Э. К.[2], Зикиряходжаев А. Д.[2]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России. Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин. У пациенток, прошедших противоопухолевое лечение на ранней стадии РМЖ, смерть в отдаленные сроки чаще наступает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем от онкопатологии. Многочисленные исследования свидетельствуют, что риск кардиомиопатии и/или сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца среди выживших после лечения РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, увеличивается. В настоящее время в клинических исследованиях широко оценивается раннее выявление кардиотоксичности с помощью визуализации сердца и циркулирующих сердечно-сосудистых биомаркеров. В то же время, высокий риск ССЗ, наблюдаемый у излеченных больных, выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия общих факторов риска онкологических и ССЗ. Крупные клинические исследования сообщили о более высоких показателях артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии и ишемических ССЗ у выживших больных с РМЖ в постменопаузе, получающих ингибиторы ароматазы. Стратегии профилактики и лечения дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности, связанной с лечением пациенток с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, риск сердечно-сосудистых осложнений, кардиотоксичность, общие факторы риска, профилактика, антрациклины, ингибиторы ароматазы.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 13/09-2024
**Рецензия получена** 05/11-2024
**Принята к публикации** 18/12-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Мамедов М. Н., Каримов А. К., Сарибекян Э. К., Зикиряходжаев А. Д. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4194. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4194. EDN NOVIKJ

## Risk factors and prevention of cardiovascular complications in breast cancer

Mamedov M. N.[1], Karimov A. K.[1], Saribekyan E. K.[2], Zikiryakhodjaev A. D.[2]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center. Moscow, Russia

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in women. In patients who have undergone antitumor treatment at an early stage of BC, death in the long term more often occurs from cardiovascular diseases (CVD) than from cancer. Numerous studies indicate that the risk of cardiomyopathy and/or heart failure, coronary artery disease among BC survivors who received anthracyclines and/or trastuzumab is increased. Currently, early detection of cardiotoxicity using cardiac imaging and circulating cardiovascular biomarkers is widely evaluated in clinical trials. At the same time, the high risk of CVDs observed in cured breast cancer survivors is a consequence of both the adverse effects of anticancer therapy on the cardiovascular system, including antiestrogens, and the presence of common cancer and CVD risk factors. Large clinical trials reported higher rates of hypertension, hypercholesterolemia, and ischemic CVD in postmenopausal BC survivors receiving aromatase inhibitors. Strategies for the prevention and treatment of left ventricular dysfunction or heart failure in such patients should include a comprehensive cardiovascular risk evaluation and individual clinical assessment.

**Keywords:** breast cancer, cardiovascular risk, cardiotoxicity, common risk factors, prevention, anthracyclines, aromatase inhibitors.

**Relationships and Activities:** none.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Karimov A. K. ORCID: 0000-0002-7031-7033, Saribekyan E. K. ORCID: 0000-0003-0307-8252, Zikiryakhodjaev A. D. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

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

[Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Каримов А. К. — м.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7031-7033, Сарибекян Э. К. — д.м.н., в.н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ORCID: 0000-0003-0307-8252, Зикиряходжаев А. Д. — профессор, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ORCID: 0000-0001-7141-2502].

**Received:** 13/09-2024
**Revision Received:** 05/11-2024
**Accepted:** 18/12-2024

**For citation:** Mamedov M. N., Karimov A. K., Saribekyan E. K., Zikiryakhodjaev A. D. Risk factors and prevention of cardiovascular complications in breast cancer. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4194. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4194. EDN NOVIKJ

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия(-и), ИА — ингибиторы ароматазы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РМЖ — рак молочной железы, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — факторы риска, ЭР — эстрогеновый рецептор, HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин.
- На ранней стадии у пациенток, прошедших противоопухолевое лечение, смерть чаще наступает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Что добавляют результаты исследования?**

- Высокий риск ССЗ, наблюдаемый у излеченных больных, выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия общих факторов риска онкологических и ССЗ.
- Стратегии профилактики и лечения дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности, связанной с лечением пациенток с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку.

**Key messages**

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

- Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in women.
- Patients who have undergone anticancer treatment at an early stage often die from cardiovascular diseases (CVDs).

**What might this study add?**

- The high risk of CVDs observed in cured patients who survived breast cancer is a consequence of both the adverse effects of anticancer therapy on the cardiovascular system, including antiestrogens, and the presence of common risk factors for cancer and CVD.
- Strategies for the prevention and treatment of left ventricular dysfunction or heart failure associated with BC treatment should include a comprehensive cardiovascular risk evaluation and individual clinical assessment.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы (РМЖ) входит в первую тройку наиболее распространенных злокачественных опухолей во всем мире [1][1]. В то же время, число выживших после РМЖ в последнее время растет благодаря совершенствованию стратегий раннего выявления и лечения онкологических заболеваний [2]. Так, число выживших после РМЖ составляет >3,8 млн случаев [3].

Несмотря на то, что все больше людей излечиваются от рака и живут дольше, появляются данные о том, что выжившие подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [4, 5]. У женщин с РМЖ на ранней стадии смерть чаще наступает от ССЗ, чем от непосредственных осложнений РМЖ [6].

С учетом актуальности проблемы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациенток на фоне терапии РМЖ в настоящее время проводятся множество клинических исследований, анализ которых позволит выделить факторы риски (ФР) развития кардиотоксичности и определит меры по профилактике ее развития.

Цель обзора — анализ литературных данных о профилактике ССО у женщин с РМЖ, обусловленных кардиотоксичностью противоопухолевых препаратов и общими ФР.

## Методологические подходы

Материал для настоящего обзора был собран из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других исследовательских платформах с 2016г по 2024г. В этом временно́м интервале опубликованы основные клинические исследования по изучаемой проблеме. Использовались такие поисковые термины, как "рак молочной железы", "риск сердечно-сосудистых осложнений", "кардиотоксичность", "общие факторы риска", "профилактика", "антрациклины и ингибиторы ароматазы".

[1] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer (1 September 2023).

## Результаты

**Риск ССО у женщин с РМЖ**

Метаанализ 26 исследований с общим числом 836 301 участников продемонстрировал, что при РМЖ риск развития фибрилляции предсердий был повышен на 13% в течение первых 3 лет с момента постановки диагноза (отношение рисков (HR — hazard ratio): 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,05-1,21), на 9% отмечено увеличение смертности от ССЗ в течение 5 лет (HR: 1,09; 95% ДИ: 1,07-1,11) и на 20% увеличение риска сердечной недостаточности (СН) в период от 2 до 10 лет (HR: 1,21; 95% ДИ: 1,1-1,33) [1, 7].

По результатам проспективного исследования CLUE II (с продолжительностью наблюдения 25 лет) с участием 628 женщин с РМЖ и 3140 женщин соответствующего возраста без рака было продемонстрировано, что у женщин, переживших РМЖ, наблюдалось статистически достоверное увеличение риска смерти от ССЗ по сравнению с женщинами без рака, начиная с 8 лет после постановки диагноза (HR: 1,65, 95% ДИ: 1,00-2,73; n=20), при этом самый высокий риск приходится на выживших пожилых женщин (HR: 2,24, 95% ДИ: 1,29-3,88; n=18) и у женщин с эстрогеновым рецептором (ЭР) — положительным РМЖ (HR: 1,85, 95% ДИ: от 1,06-3,20, n=16). Для когорты в целом ССЗ, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) оставались второй по значимости причиной смерти среди выживших после РМЖ [3, 8].

Armenian SH, et al. (2016) изучили риск ССЗ в когорте из 36232 взрослых, выживших, по сравнению с сопоставимыми (по возрасту и полу) в контрольной группе лиц, не страдающих РМЖ (n=73545) [9]. В этой когорте женщины с РМЖ имели повышенный риск ССЗ по сравнению с контрольной группой идентичного возраста (коэффициент заболеваемости =1,13; p<0,01).

Согласно анализу по заболеваемости и развитию конечных точек на протяжении 10 лет (медиана наблюдения 9,9 лет) по программе Medicare среди женщин >66 лет, у которых в период с 1992 по 2000гг был диагностирован РМЖ, ССЗ были основной причиной смерти (15,9%), за которой следовал РМЖ (15,1%) [6].

**Влияние противоопухолевой терапии на риск развития ССЗ при РМЖ**

ИБС и СН являются основными причинами смерти среди людей, переживших РМЖ [10-14]. У выживших после положительного по гормональным рецепторам РМЖ, получавших ингибиторы ароматазы (ИА), могут наблюдаться более высокие показатели риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, дислипидемии (ДЛП) и артериальной гипертонии (АГ) в среднем в течение 7,8 лет после постановки диагноза. У 8985 человек, переживших РМЖ, средний исходный возраст составил 63,3 года, и время наблюдения — 7,8 лет, соответственно; 83,6% женщин находились в постменопаузе. Что касается лечения, 77,0% использовали ИА, 19,6% использовали тамоксифен и 16,0% не использовали ни того, ни другого. У женщин в постменопаузе, принимавших тамоксифен, наблюдалась повышенная частота развития АГ (HR: 1,43, 95% ДИ: 1,06-1,92) по сравнению с теми, кто не применял эндокринную терапию. Использование тамоксифена не было связано с развитием СД 2 типа, ДЛП или АГ у выживших женщин, находящихся в пременопаузе. У женщин в постменопаузе, принимавших ИА, был более высокий риск развития СД 2 типа (HR: 1,37, 95% ДИ: 1,05-1,80), ДЛП (HR: 1,58, 95% ДИ: 1,29-1,92) и АГ (HR: 1,50, 95% ДИ: 1,24-1,82) по сравнению с теми, кто использовал неэндокринную терапию [15].

У выживших после РМЖ в 3 раза выше вероятность развития СН в течение 5 лет после постановки диагноза "рак", и у 7 пациентов из 100 развивается СН при среднем периоде наблюдения 8,5 лет. Более того, СН у выживших после РМЖ, имеет худший прогноз по сравнению с другими причинами СН. Применение антрациклинов и трастузумаба рассматривается в качестве основных этиологических факторов развития СН у выживших РМЖ. Пожилые пациенты, лица с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми ФР/ССЗ, ранее проходившие химиотерапию и лучевую терапию, также имеют повышенный риск [16].

В исследовании, проведенном в США, изучали риск сердечно-сосудистых событий у выживших после РМЖ женщин (n=1413). Через 8 лет после постановки диагноза РМЖ у пациенток была выше частота развития ССЗ по сравнению с контрольной группой [5]. Было показано, что использование химиотерапии увеличило риск смерти от ССЗ. Использование лучевой или эндокринной терапии не продемонстрировало различий в риске развития ССО [3].

В крупном клиническом исследовании сравнивали группы больных с РМЖ (n=13642) и без РМЖ (n=68202). В течение периода наблюдения (в среднем, 7 лет, диапазон <1-14 лет) женщины, получавшие антрациклины и/или трастузумаб, имели высокий риск СН/кардиомиопатии по сравнению с контрольной группой, причем самый высокий риск наблюдался у женщин, получавших и антрациклины, и трастузумаб (HR: 3,68; 95% ДИ: 1,79-7,59). Высокий риск СН и/или кардиомиопатии также наблюдался у женщин с РМЖ, у которых в анамнезе была лучевая терапия (HR: 1,38; 95% ДИ: 1,13-1,69) и применение ИА (HR: 1,31; 95% ДИ: 1,07-1,69), по сравнению с контрольной группой. Повышенный риск инсульта, аритмии, остановки сердца, венозной тромбоэмболии, смерти от ССЗ и смерти от любой неонкологической причины также наблюдался

у женщин с РМЖ на фоне противоопухолевой терапии. У женщин с РМЖ зарегистрирована более высокая частота развития сердечно-сосудистых событий, выше риск смерти от ССЗ и от всех причин по сравнению с женщинами без РМЖ [17].

В другом проспективном исследовании было показано, что у 14,67% женщин через 5,79 лет после установления РМЖ развились ССЗ (кардиомиопатия и/или СН, ИБС, мозговой инсульт). Женщины, получавшие антрациклины и/или трастузумаб, имели более высокий риск ССЗ по сравнению с женщинами, не получавшими химиотерапию (скорректированное HR: 1,53, 95% ДИ: 1,31-1,79), сохраняющийся в течение как минимум 5 лет после постановки диагноза (скорректированное $HR_{5-<10\ лет}$ =1,85, 95% ДИ: 1,44-2,39); скорректированное $HR_{\geqslant 10\ лет}$ =1,83, 95% ДИ: 1,34-2,49). Риск кардиомиопатии и/или СН был повышен среди женщин, принимавших антрациклины и/или трастузумаб, по сравнению с женщинами, не получавшими химиотерапию, особенно для женщин в возрасте <65 лет (скорректированное $HR_{20-54\ года}$ =2,97, 95% ДИ: 1,72-5,12; скорректированное $HR_{55-64\ года}$ =2,21, 95% ДИ: 1,52-3,21). Прием антрациклинов и/или трастузумаба был связан с повышенным риском ИБС через ⩾5 лет (скорректированное $HR_{5-<10\ лет}$ =1,51, 95% ДИ: 1,06-2,14; скорректированное $HR_{\geqslant 10\ лет}$ =1,86, 95% ДИ: 1,18-2,14) без явного влияния такого фактора как возраст, а также риском инсульта (скорректированное HR 1,33, 95% ДИ: 1,05-1,69), который не менялся в зависимости от времени или возраста. Имеются некоторые указания на риск развития в отдаленном периоде кардиомиопатии и/или риска развития СН и ИБС при применении и других химиотерапевтических препаратов. В течение 10 лет у 16% женщин <65 лет, получавших антрациклины и/или трастузумаб, развились ССЗ (20-54 года =6,91%; 55-64 года =16,0%), среди которых можно выделить кардиомиопатии и/или СН (20-54 года =3,9%, 55-64 года =9,78%) [18].

Таким образом, исследователи обнаружили повышенный долгосрочный риск кардиомиопатии и/или СН и ИБС среди выживших после РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, а также повышенный риск кардиомиопатии и/или СН среди женщин в возрасте <65 лет [18].

**Общие факторы ССЗ и РМЖ**

Высокий риск ССЗ, наблюдаемый у выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия коморбидности общих ФР онкологических и ССЗ [19]; при этом стоит отметить, что на прогноз влияют как модифицируемые, так и немодифицируемые ФР [20, 21].

В частности, по мнению экспертов, возраст и сопутствующие заболевания на момент постановки диагноза оказывают наибольшее влияние на риск смерти, не связанный с РМЖ. При сравнении результатов вышеуказанных исследований с данными, полученными на когорте CLUE, которая состояла в основном из женщин европеоидной расы с РМЖ на ранней стадии (средний возраст 64 года, 59% 1-й стадии заболевания, 73,7% ЭР-положительных), оказывается, что пожилые женщины, в частности, с ЭР-позитивными заболеваниями имеют конкурирующий риск смерти только от РМЖ, но и от ССЗ [3].

К числу известных и распространенных ФР хронических неинфекционных заболеваний относятся табакокурение, СД, АГ, гиперлипидемия, ожирение, хроническое воспаление и клональный гемопоэз [22, 23]. В большинстве исследований связь повышенного риска ССЗ с сопутствующими заболеваниями и общими ФР не изучалась. По мнению экспертов, ухудшение физической активности, малоподвижный образ жизни и развитие метаболического синдрома после терапии РМЖ могут объяснить риск развития ССЗ и смерти.

Результаты крупных клинических исследований свидетельствуют о более высоких показателях риска АГ, гиперхолестеринемии и ишемических ССЗ у постменопаузальных женщин, выживших после РМЖ и получающих ИА [24, 25]. Другие исследования показали, что у выживших после РМЖ при приеме ИА развивается эндотелиальная дисфункция [26]. Неясно, улучшится ли ситуация после прекращения терапии антиэстрогенами. В настоящее время пациенткам с РМЖ в пременопаузе с гормоночувствительным РМЖ I-III стадий рекомендуется назначение на протяжении 5-10 лет адъювантной эндокринной терапии, включающей либо только тамоксифен, либо тамоксифен с подавлением функции яичников, либо ИА с подавлением функции яичников. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять сердечно-сосудистое влияние антиэстрогенной терапии у женщин в пременопаузе, особенно при подавлении функции яичников при использовании ИА.

Для оценки 10-летнего риска клинических исходов у женщин с РМЖ и ФР была применена технология искусственного интеллекта. В исследование было включено 1934 женщин, у которых в 2006 и 2007гг был диагностирован РМЖ [10]. Были учтены такие ФР как курение, повышение индекса массы тела, артериального давления, уровней глюкозы/гликированного гемоглобина и холестерина до постановки диагноза РМЖ. Назначение антрациклинов или гормональной терапии рассматривали как потенциально кардиотоксичное лечение. Были смоделированы исходы постраковой диагностики ИБС и смерти, соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что наличие ФР в анамнезе и прием кардиотоксического лече-

ния в большей степени способствовали развитию ИБС (75,9%) и наступлению смертельных исходов (39,5%) по сравнению с женщинами, получавшими кардиотоксическое лечение без ФР (29,4 и 35,8%, соответственно). Это исследование определило, насколько важна коррекция ФР как для исходов ИБС, так и смерти среди женщин с диагнозом РМЖ.

**Профилактика ССЗ при РМЖ**

В связи с ростом числа пациенток, выживших после РМЖ, особенно пожилых женщин, переживших РМЖ, и лиц с высокой выживаемостью после постановки диагноза (выживаемость 80% в течение 15 лет), вопросы профилактики хронических заболеваний, особенно ССЗ остаются жизненно важными, поскольку основной причиной смерти часто являются ССЗ, а не сам РМЖ [3, 27, 28].

В настоящее время в клинических исследованиях широко анализируется возможность раннего выявления кардиотоксичности с помощью инструментальной диагностики и определения биомаркеров [29]. Сердечно-сосудистые биомаркеры могут играть важную роль в прогнозировании риска у пациентов с РМЖ, получающих кардиотоксическую противораковую терапию, особенно у тех, кто получает последовательную терапию антрациклинами и трастузумабом [30].

Серийная оценка уровня тропонинов и параметров визуализации сердца с использованием эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердечно-сосудистой системы может существенно способствовать ранней диагностике поражения сердца до того, как развивается СН. У больных РМЖ с известными заболеваниями сердца рекомендуется стабилизация клинического состояния для предотвращения кардиотоксичности [16].

С целью оценки динамики сердечно-сосудистых маркеров на фоне химиотерапии в клиническом исследовании с участием 323 пациенток, получавших антрациклины и/или трастузумаб и находящихся под наблюдением в среднем 3,7 лет, высокочувствительным методом измеряли уровни сердечного тропонина Т (hs-cTnT), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), миелопероксидазы, плацентарного фактора роста и фактора дифференцировки роста [30]. Сердечная дисфункция определялась как снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на ⩾10% до значения <50% с помощью серийных эхокардиограмм. Связи между изменениями уровня биомаркеров и ФВ ЛЖ оценивали с помощью моделей линейной регрессии с повторными измерениями. В общей когорте была обнаружена умеренная связь между изменениями уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ; это было наиболее выражено при последовательном применении антрациклина и трастузумаба (снижение ФВ ЛЖ на 1,1% (95% ДИ: от -1,8 до -0,4) при каждом удвоении уровня NT-proBNP). Увеличение уровня NT-proBNP также было связано с кардиотоксичностью препаратов, используемых при терапии РМЖ (HR на удвоение 1,56; 95% ДИ: 1,32-1,84). Повышение уровня миелопероксидазы было связано с дисфункцией сердца у пациентов, последовательно получавших антрациклин и трастузумаб (HR на удвоение 1,28; 95% ДИ: 1,04-1,58).

Была разработана и проверена шкала прогнозирования CHEMO-RADIAT (congestive heart failure, hypertension, elderly, myocardial infarction/peripheral artery occlusive disease, obesity, renal failure, abnormal lipid profile, diabetes mellitus, irradiation of the left breast, anthracycline dose, and transient ischemic attack/stroke) основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, СН и транзиторная ишемическая атака/инсульт) после терапии РМЖ с учетом традиционных и связанных с лечением РМЖ сердечно-сосудистых ФР [31]. С этой целью были изучены данные когорты, включающей 1256 азиатских женщин с РМЖ из 4-х медицинских центров Кореи. Для оценки риска учитывались следующие показатели: наличие АГ, возраст ⩾60 лет, индекс массы тела ⩾30 кг/м$^2$, расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м$^2$, ДЛП и СД 2 типа, а также облучение молочной железы и применение антрациклина в дозе 100 мг/м$^2$. По мнению исследователей, эта шкала может обеспечить общую стратификацию сердечно-сосудистого риска у выживших после РМЖ и помочь врачам в междисциплинарном принятии решений относительно лечения РМЖ.

Комплексный подход к профилактике РМЖ и ССЗ должен включать оценку как традиционных клинических ФР, так и социальных детерминант здоровья пациентов для устранения нарушений образа жизни, способствующих развитию модифицируемых ФР [32]. Оценка и немедленное лечение традиционных ФР ССЗ являются первым шагом на пути предотвращения кардиотоксичности.

У пациенток с высоким риском ССЗ следует применять первичную профилактику, включая кардиопротекторы и/или другие лекарственные препараты. Согласно недавним исследованиям, раннее начало применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β-блокаторов, а также модификация противораковой терапии могут предотвратить снижение ФВ ЛЖ [16].

Облучение грудной клетки ускоряет атеросклеротические процессы и индуцирует фиброз. Ингибиторы иммунных контрольных точек требуют наблюдения из-за небольшого риска развития тяжелого миокардита. Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, циклофосфамид, таксаны, ингибиторы тирозинкиназ и эндокринная терапия имеют более низкий профиль риска кардиотоксичности [33].

## Заключение

Таким образом, РМЖ является одним из распространенных онкологических заболеваний среди женщин. На риск смерти от РМЖ влияют клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, включая стадию, степень злокачественности, статус рецепторов эстрогена и другие иммуногистохимические характеристики. Наряду с этим, у выживших после РМЖ пациенток наблюдается высокий риск развития ССО, связанных как с проведенной терапией антрациклинами или гормонами, так и с наличием ФР. У определенного контингента женщин, прошедших комплексное противоопухолевое лечение, включавшее лучевую и лекарственную терапию, риски летального исхода из-за развития ССЗ превышали риски прогрессирования основного заболевания.

Стратегии профилактики и лечения дисфункции ЛЖ или СН, связанной с лечением рака у пациентов с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку. В дальнейшем требуются клинические исследования по вопросам раннего выявления и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин с РМЖ.

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

## Литература/References


1. Gigante B, Langley RE, Rocca B. Cancer and cardiovascular diseases: the long, winding and crossing roads. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(18):2015-7. doi:10.1093/eurjpc/zwad294.
2. Kushnareva EA, Astafurova OE, Zorina EYu, Moiseeva OM. Reasons and timing of referrals of patients with a history of successfully treated breast cancer to cardiology hospitals. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. 2023;27(2):19-26. (In Russ.) Кушнарева Е. А., Астафурова О. Э., Зорина Е. Ю., Моисеева О. М. Причины и срок обращения пациенток с анамнезом успешно пролеченного рака молочной железы в стационары кардиологического профиля. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(2):19-26. doi:10.21688/1681-3472-2023-2-19-26.
3. Blaes AH, Konety SH. Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors: An Important Topic in Breast Cancer Survivorship. J Natl Cancer Inst. 2021;113(2):105-6. doi:10.1093/jnci/djaa097.
4. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. Eur Heart J. 2019;40(48):3889-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz766.
5. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. Epidemiology. 2016;27(1):6-13. doi:10.1097/EDE.0000000000000394.
6. Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res. 2011;13(3):R64. doi:10.1186/bcr2901.
7. Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(18):2018-31. doi:10.1093/eurjpc/zwad243.
8. Ramin C, Schaeffer M, Zheng Z, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. J Natl Cancer Inst. 2021;113(2):137-45. doi:10.1093/jnci/djaa096.
9. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. J Clin Oncol. 2016;34(10):1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409.
10. Guo A, Zhang KW, Reynolds K, Foraker RE. Coronary heart disease and mortality following a breast cancer diagnosis. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(1):88. doi:10.1186/s12911-020-1127-y.
11. Potievskaya VI, Ahobekov AA, Bolotina LV, et al. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(5):138-48. (In Russ.) Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Болотина Л. В. и др. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(5):138-48. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148.
12. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(3):3996. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996.
13. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/15604071-2021-4703.
14. Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications during antitumor therapy (2022). Eurasian Journal of Cardiology. 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
15. Rillamas-Sun E, Kwan ML, Iribarren C, et al. Development of cardiometabolic risk factors following endocrine therapy in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2023;201(1):117-26. doi:10.1007/s10549-023-06997-x.
16. Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. Heart Fail Rev. 2019;24(6):977-87. doi:10.1007/s10741-019-09805-1.
17. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. J Clin Oncol. 2022;40(15):1647-58. doi:10.1200/JCO.21.01736.

18. Vo JB, Ramin C, Veiga LHS, Brandt C, et al. Long-term cardiovascular disease risk after anthracycline and trastuzumab treatments in US breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2024;116(8):1384-94. doi:10.1093/jnci/djae107.
19. Koene RJ, Prizment AE, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. Circulation. 2016;133(11):1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
20. Vologdina IV, Poroshina EG, Zhabina RM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in elderly women with left breast cancer. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2019;11(3):85-92. (In Russ.) Вологдина И.В., Порошина Е.Г., Жабина Р.М. и др. Распространенность факторов риска кардиоваскулярных осложнений у женщин пожилого возраста с раком левой молочной железы. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019;11(3):85-92. doi:10.17816/mechnikov201911385-92.
21. Brodskaya TA, Gel'cer BI, Satalkina TS, et al. Arterial hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug-induced iatrogenesis. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
22. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(4):567-77. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.007.
23. Murphy SP, Kakkar R., McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
24. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Cardiovascular disease after aromatase inhibitor use. JAMA Oncol. 2016;2(12):1590-7. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0429.
25. Blaes AH, van Londen GJ, Sandhu N, et al. Cardiovascular risk in breast cancer patients receiving estrogen or progesterone antagonists. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018;20(6):48. doi:10.1007/s11936-018-0637-8.
26. Blaes A, Beckwith H, Florea N, et al. Vascular function in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. Breast Cancer Res Treat. 2017;166(2):541-7. doi:10.1007/s10549-017-4447-6.
27. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardioprotective strategies for doxorubicin-induced cardiotoxicity: present and prospects. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(1):103-12. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):103-12. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-11.
28. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, et al. Modern view on cardiotoxicity of cancer chemotherapy including anthracycline antibiotics. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
29. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, et al. Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(12):5258. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5258. doi:10.15829/1560-4071-2022-5258.
30. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. J Am Heart Assoc. 2020;9(2):e014708. doi:10.1161/JAHA.119.014708.
31. Kim DY, Park MS, Youn JC, et al. Development and Validation of a Risk Score Model for Predicting the Cardiovascular Outcomes After Breast Cancer Therapy: The CHEMO-RADIAT Score. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e021931. doi:10.1161/JAHA.121.021931.
32. Sinha A, Bavishi A, Hibler EA, et al. Interconnected Clinical and Social Risk Factors in Breast Cancer and Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2022;9:847975. doi:10.3389/fcvm.2022.847975.
33. Broberg AM, Geisler J, Tuohinen S, et al. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. Curr Heart Fail Rep. 2020;17(6):397-408. doi:10.1007/s11897-020-00486-8.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4290.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4290
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. Обзор

Ким О. Т.

## Obesity – the epidemic of the Anthropocene epoch: monograph. Review

Kim O. T.




Драпкина О. М., Ким О. Т. Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. — М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2024. — 176 с. ISBN 978-5-6052598-0-0.
doi: 10.15829/ROPNIZ-d99-2024. EDN DKDNSI
https://elibrary.ru/item.asp?id=74482433

Ожирение стало настоящей неинфекционной эпидемией XXIв. Впервые в истории человечества на планете больше людей с ожирением и избыточным весом, чем людей, страдающих от недоедания. Всего за 40 лет распространенность ожирения выросла почти в 3 раза. Несмотря на то, что за последнее столетие продолжительность жизни на планете выросла почти в 2 раза, стремительно растущие показатели ожирения могут обесценить этот успех человечества, достигнутый улучшением питания, санитарии и вакцинацией.

Ожирение — многофакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических факторов и условий окружающей среды. Появляется все больше доказательств, что изменения экосистем планеты, вызванные антропогенной деятельностью, внесли значимую долю в стремительное распространение ожирения. За последние полвека благодаря научно-техническому прогрессу изменилось многое: вкусная и высококалорийная пища стала доступна большинству людей, резко сократился уровень физической нагрузки, выросли показатели урбанизации, глобализации и миграции, повысилось качество медицинской помощи, поменялось отношение к ожирению в социуме и мировой культуре.

В книге **"Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография"**, вышедшей в 2024г авторы рассматривают проблему ожирения в контексте воздействия антропогенной деятельности на экосистемы планеты. Монография является результатом многолетней работы авторов в этой области [1-5].

В книге обсуждаются различные эволюционные механизмы ожирения, отношение общества в разные исторические периоды, неочевидные причины, которые могут потенциально вносить свою долю в заболеваемость, новые данные о патофизиологических процессах, происходящих при ожирении, социальные и медицинские проблемы, с которыми сталкиваются лица с этим заболеванием, а также профилактика ожирения с самых ранних этапов жизни.

Первая глава коротко знакомит читателя с ключевыми изменениями в экосистемах планеты, характеризующих эпоху антропоцена, которые привели к снижению биоразнообразия на всех уровнях и увеличению риска хронических неинфекционных заболеваний.

Следующая глава посвящена эпидемиологии ожирения во всем мире и в Российской Федерации, а также вероятной динамике его показателей в будущем.

Концептуальная роль жировой ткани в жизнедеятельности и эволюционные гипотезы, стремящиеся объяснить быстрый рост распространенности ожирения, рассматриваются в третьей главе. В ней же представлены различные физиологические, социальные и экологические механизмы, раскрывающие разницу в восприимчивости к набору массы тела между отдельными индивидуумами, расами, этносами и социальными группами.

Одной из основных причин ожирения считается диетическая модель, появившаяся в результате неолитической и промышленной революции и радикально отличающаяся от привычного предкового рациона. Ее отличительные характеристики и патологические механизмы, ведущие к хроническим заболеваниям, анализируются в главе "Диета западного образца".

В пятой главе описывается сложное взаимодействие нейрогуморальных механизмов, лежащих в основе нормального пищевого поведения, а также факторы, ведущие к его расстройствам.

Появляются доказательства, что у ожирения могут быть и менее очевидные причины. В главе "Обесогены окружающей среды" описан ряд ксенобиотиков, которые потенциально могут нарушать регуляцию метаболических процессов и вести к набору массы тела.

Классические представления утверждают, что вероятность развития ассоциированных заболеваний растет линейно с увеличением массы тела, однако это правило работает не всегда. В главе "Патофизиология ассоциированных с ожирением заболеваний" отражены данные, где в качестве ключевых звеньев патологического процесса указаны адипозопатия (нарушение функции жировой ткани) и последующая за этим липотоксичность и хроническое воспаление.

Одной из ключевых целей терапии ожирения в будущем является определение профиля риска индивидуума на основе комбинации генетических и негенетических факторов. В главе "Эпигенетика ожирения" анализируются молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимодействия "ген-окружающая среда", которые могут использоваться для прогнозирования развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и оценки ответа на лечение.

Мнение об ожирении радикально менялось на протяжении всего периода существования человечества. Глава "Ожирение в мировой культуре" описывает исторически менявшееся отношение к ожирению, отраженное в изобразительном искусстве, литературе и кинематографе. Более глубокое понимание культурных аспектов позволит внести долю в успех борьбы с ожирением.

Через социальные стереотипы, усиленные влиянием индустрии моды и массмедиа, люди часто подвергаются дискриминации, связанной с массой тела. В главе "Социальная стигматизация лиц с ожирением" анализируются неблагоприятные психические и физические последствия дискриминации по массе тела и возможные методы борьбы с ней.

По мере того, как ожирение распространяется по планете, увеличивается и количество тучных пациентов. В главе "Трудный пациент" описаны проблемы, с которыми может столкнуться врач на всех этапах оказания медицинской помощи — от иммунопрофилактики до вспомогательных репродуктивных технологий. Понимание специфичных для ожирения рисков позволят врачу спрогнозировать и, по возможности, снизить вероятность осложнений при оказании медицинской помощи.

Концепция программирования здоровья утверждает, что факторы окружающей среды, действующие в раннем периоде, оказывают решающее влияние на предрасположенность к заболеваниям в дальнейшем. В последней главе "Профилактика ожирения через призму концепции DOHaD" рассмотрены ранние факторы риска, которые могут увеличить склонность к ожирению во взрослой жизни и методы их профилактики.

Авторы данной монографии постарались рассмотреть проблему ожирения с различных ракурсов и дать объяснение беспрецедентной "эпидемии". Книга предназначена для специалистов в области профилактики, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, а также для всех тех, кто интересуется этой проблемой.

## Литература/References


1. Drapkina OM, Kim OT. Epigenetics of obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2632. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Эпигенетика ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632.
2. Drapkina OM, Kim OT. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2860. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2860. doi:10.15829/1728-8800-2021-2860.
3. Kim OT, Drapkina OM. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):3109. (In Russ.) Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):3109. doi:10.15829/1728-8800-2022-3109.
4. Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8):3657. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK.
5. 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. EDN WJNNUC.

**Отношения и деятельность/**
**Relationships and Activities:** нет/none.

**Поступила/Received:** 20/11-2024
**Принята к публикации/Accepted:** 22/11-2024

**Для цитирования:** Ким О.Т. Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. Обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4290. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4290. EDN ZAZBCW

**For citation:** Kim O.T. Obesity — the epidemic of the Anthropocene epoch: monograph. Review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4290. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4290. EDN ZAZBCW

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: olgakimt06@gmail.com

[Ким О.Т. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4297.
doi:10.15829/1728-8800-2023-4297
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

RU. SCIENTIA
SINE FINIBUS
ПРОЕКТ: "НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ — РОССИЙСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ"

# Российская наука на 35-м международном конгрессе кардиологов "Великая стена" и Азиатском конгрессе кардиологов 2024

Мамедов М. Н., Родионова Ю. В.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила:** 20/11-2024
**Принята к публикации:** 22/11-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Мамедов М. Н., Родионова Ю. В. Российская наука на 35-м международном конгрессе кардиологов "Великая стена" и Азиатском конгрессе кардиологов 2024. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4297. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4297. EDN YMYMYU

## Russian Science at the 35th International Congress of Cardiology "Great Wall" and the Asian Congress of Cardiology 2024

Mamedov M. N., Rodionova Yu. V.

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 20/11-2024
**Accepted:** 22/11-2024

**For citation:** Mamedov M. N., Rodionova Yu. V. Russian Science at the 35th International Congress of Cardiology "Great Wall" and the Asian Congress of Cardiology 2024. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4297. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4297. EDN YMYMYU

7-10 ноября 2024г в Пекине, столице Китайской народной республики, в Национальном выставочном центре состоялся юбилейный 35-ый Международный конгресс кардиологов "Великая стена" и Азиатский конгресс кардиологов 2024.

В рамках четырехдневного конгресса были организованы 415 научных сессий и сделано 2177 докладов по различным направлениям кардиологии. В работе конгресса принимали участие 23980 национальных и международных экспертов, профессоров и специалистов из почти 40 стран со всех континентов мира. Среди почетных гостей были президенты Американского колледжа кардиологов, Европейского конгресса кардиологов, президенты национальных обществ Индии, стран Латинской Америки, Африки и стран Юго-Восточной Азии, а также главные редакторы ведущих международных кардиологических журналов. На красочной церемонии открытия президент Конгресса профессор Wang Jiguang приветствовал участников и делегатов конгресса и представил основные цели и направления этого крупнейшего научного мероприятия.

В целом, делегатами и участниками конгресса были более 35 тыс. врачей и медицинских работников. Уверенно можно говорить, что конгресс является лидером в Тихоокеанском регионе и Юго-Восточной Азии, входит в первую тройку значимых научных мероприятий в области кардиологии во всем мире.

В рамках конгресса проводились совместные симпозиумы международных организаций, в которых освещались глобальные вопросы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперты обращали внимание как на

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: cardio2008@yandex.ru

[Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Родионова Ю. В.* — к.м.н., руководитель отдела научного редактирования, рецензирования и издательской деятельности, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-6378-6317].




первичную и вторичную профилактику, так и на реабилитацию больных с различными заболеваниями сердца. Особое внимание в программе конгресса было уделено результатам генетических исследований при различных сердечных заболеваниях, применению высоких технологий и искусственного интеллекта для диагностики и лечения кардиологических больных. С учетом значимости кардиометаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых осложнений были организованы десятки симпозиумов.

Среди делегатов были и российские ученые и специалисты. В научную программу были включены доклады российских ученых. Профессор **Мамедов Мехман Ниязиевич**, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России (директор, академик РАН Драпкина О. М.) представил доклад на тему обновления международных рекомендаций по ведению пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В рамках двухсторонних встреч также было обсуждено научное сотрудничество с экспертами из различных стран мира в области эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

*Мехман Ниязиевич, расскажите, пожалуйста, какие проблемы больше всего интересны современным кардиологам в рамках международного сотрудничества?*

В первую очередь применение цифровых технологий и искусственного интеллекта в диагностике различных сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. С учетом лидерства сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, своевременная диагностика и профилактика осложнений представляется актуальной для международного сотрудничества.



*Как Вы считаете, по каким вопросам наши кардиологи могли бы вести совместные проекты с кардиологами из Китая?*

Немаловажным является проведение совместных эпидемиологических исследований для мониторинга динамики факторов риска и заболеваний в России и Китае. В эпоху глобализации и урбанизации между странами могут быть как общие тенденции, так и свои особенности. Это поможет разрабатывать эффективную стратегию профилактики на популяционном уровне. Также эксперты обеих стран смогут разрабатывать консенсусы по ведению пациентов с теми или иными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*В программе конгресса наблюдалось четкое разделение секций и докладов — на общую (международную) медицину и "традиционную медицину". Нужно отметить, что даже доступ к докладам, представленным на сессиях по китайской медицине, имеет языковые ограничения. Насколько такая сегрегация была заметна участникам конгресса?*

Китайцы представляют программу в двух стандартах: международный и локальный. Ввиду специфичности традиционной (народной) медицины, которая поддерживается государством, эти сессии проводились на китайском языке. Общепринятые принципы современной медицины были представлены на двух языках. Необходимо отметить, что, с применением новейших телекоммуникационных технологии, у делегатов была возможность синхронно читать речь спикера на экране одновременно на двух языках.

*Известно о широкой представленности на конгрессе национальных обществ из разных стран, в частности — Американское общество кардиологов, делегации Российского общества кардиологов и Европейского общества кардиологов. В каких проектах проявлялось их участие?*

В первую очередь это представление международных рекомендаций и перспективы сотрудничества с одним из лидеров азиатского региона. Например, журнал Американского колледжа кардиологов учреждает азиатскую версию своего журнала. Эксперты из США и Европы также рассказывали о глобальных тенденциях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и о применении высоких технологий в кардиологии. По имеющейся у меня информации, президент Российского кардиологического общества (РКО), академик РАН Шляхто Е. В., во время конгресса обсуждал вопросы сотрудничества с ведущими китайскими экспертами. Я также налаживал связь с китайскими коллегами, имеется первый результат этих переговоров. В декабре в рамках конференции, организованной ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической меди-



цины и Российским обществом по профилактике неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) "Азия превент"[1] с докладами выступят несколько китайских лекторов.

*На конгресс приехали редакторы крупных кардиологических журналов, и с некоторыми Вам удалось пообщаться. Вы обсуждали какие-нибудь проекты? Как вы оцениваете возможность сотрудничества и в каких областях?*

Непосредственно состоялась встреча с главным редактором Европейского журнала кардиологов. В этом журнале периодически публикуются статьи российских авторов. В связи с объективными ограничениями эти активности несколько уменьшились. Мы договорились, что будем продолжать сотрудничество в будущем. Также проводилась беседа с главным редактором журнала Американского колледжа кардиологов, обменялись мнениями и возможностями сотрудничества.

*Ведущим кардиологическим журналам из России стоит приложить усилия в участии в таких мероприятиях?*

Считаю, что российские журналы также, как и западные коллеги должны расширить географию сотрудничества с азиатскими странами. Китайские коллеги в последние годы активно публикуются в российских кардиологических журналах. Эту практику необходимо расширить, и привлекать этих авторов на совместные проекты, включая участие в российских конференциях и научных исследованиях.

[1] "ASIA PREVENT" (17 декабря 2024г) объединит ведущих экспертов и специалистов из стран Азии, Востока и СНГ. В числе участников — представители СНГ: Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана, Туркменистана, а также таких глобальных лидеров в области здравоохранения, как Индия и Китай, которые играют ключевую роль в развитии инновационных подходов к профилактике и лечению заболеваний, сочетая современные технологии с вековыми традициями медицины.
Одним из ключевых акцентов конференции станет обсуждение азиатской концепции здоровья, которая сочетает инновации с многовековыми традициями восточной медицины. Эта концепция строится на комплексном подходе к здоровью человека, акцентируя внимание не только на лечении заболеваний, но и на их эффективной профилактике, раннем выявлении факторов риска и активном долголетии. Важная роль будет отведена обсуждению мониторинга состояния здоровья с помощью цифровых технологий. Также на конференции будет затронута тема интеграции восточных методик в современную клиническую практику. Особое внимание будет уделено тому, как страны Азии справляются с вызовами, связанными с увеличением заболеваемости неинфекционными болезнями, и каким образом превентивные меры становятся частью национальных стратегий здравоохранения. (https://therapyprevent.ru/asiaprevent).

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4233.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4233
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Цифровизация в здравоохранении"

Драпкина О.М.[1], Ховаева Я.Б.[2], Васильев Л.М.[3], Ермачкова Л.В.[2], Кириллов А.О.[4], Моисеенко Н.П.[2], Прокопенко Т.И.[4], Тачкин Д.В.[4], Тихомиров Л.И.[4], Думлер А.А.[2], Утева Н.А.[2], Чалый М.Е.[5], Стригунов А.А.[5], Нестерова О.Ю.[5], Камалов А.А.[5], Невзорова В.А.[6], Богданов Д.Ю.[6], Присеко Л.Г.[6], Габбасова Л.А.[5], Георгинова О.А.[5], Армаганов А.Г.[5], Гарбузова Е.В.[1], Ливзан М.А.[7], Ершова А.И.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России. Пермь; [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)". Москва; [4]Группа компаний ITPS. Москва; [5]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; [6]ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Владивосток; [7]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

**Ключевые слова:** совет по терапевтическим наукам РАН, цифровизация, искусственный интеллект.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 14/10-2024
**Принята к публикации** 21/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Ховаева Я.Б., Васильев Л.М., Ермачкова Л.В., Кириллов А.О., Моисеенко Н.П., Прокопенко Т.И., Тачкин Д.В., Тихомиров Л.И., Думлер А.А., Утева Н.А., Чалый М.Е., Стригунов А.А., Нестерова О.Ю., Камалов А.А., Невзорова В.А., Богданов Д.Ю., Присеко Л.Г., Габбасова Л.А., Георгинова О.А., Армаганов А.Г., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Цифровизация в здравоохранении". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4233. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4233. EDN KOUCLK

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

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ховаева Я.Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867, Васильев Л.М. — к.т.н., доцент, ORCID: 0009-0000-0436-1573, Ермачкова Л.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8792-6065, Кириллов А.О. — аналитик-тестировщик, ORCID: 0009-0001-4174-8387, Моисеенко Н.П. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-9836-9548, Прокопенко Т.И. — главный медицинский специалист, ORCID: 0009-0006-0038-1466, Тачкин Д.В. — операционный директор проекта BIOT, ORCID: 0009-0000-7801-2501, Тихомиров Л.И. — к.т.н., руководитель проекта BIOT, ORCID: 0009-0004-8384-2891, Думлер А.А. — к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-4915-1059, Утева Н.А. — лечебный факультет, студент 6-го курса, ORCID: 0000-0003-2560-2940, Чалый М.Е. — д.м.н., профессор, отдел урологии и андрологии, в.н.с., ORCID: 0000-0003-1736-9085, Стригунов А.А. — к.м.н., Медицинский научно-образовательный центр, врач-уролог; отдел урологии и андрологии, н.с., ORCID: 0000-0003-4518-634X, Нестерова О.Ю. — к.м.н., Медицинский научно-образовательный центр, врач-уролог; отдел урологии и андрологии, н.с.; факультет фундаментальной медицины, старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-3355-4547, Камалов А.А. — академик РАН, д.м.н., профессор, Медицинский научно-образовательный центр, директор; факультет фундаментальной медицины, зав. кафедрой урологии и андрологии, ORCID: 0000-0003-4251-7545, Невзорова В.А. — д.м.н., профессор, Институт терапии и инструментальной диагностики, директор, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Богданов Д.Ю. — к.м.н., доцент, Институт терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Присеко Л.Г. — аспирант, преподаватель, ORCID: 0000-0002-3946-2064, Габбасова Л.А. — д.м.н., доцент, Медицинский научно-образовательный центр, зам. директора, зав. научным отделом, ORCID: 0000-0003-2564-8754, Георгинова О.А. — к.м.н., Медицинский научно-образовательный центр, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; отдел внутренних болезней, н.с.; врач-ревматолог, ORCID: 0000-0002-7542-8189, Армаганов А.Г. — Медицинский научно-образовательный центр, отдел цифровых медицинских технологий, с.н.с.; зав. центром телемедицины и дистанционного обучения, ORCID: 0009-0003-0487-1911, Гарбузова Е.В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М.А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

# The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Digitalization in healthcare"

Drapkina O. M.[1], Khovaeva Ya. B.[2], Vasilev L. M.[3], Ermachkova L. V.[2], Kirillov A. O.[4], Moiseenko N. P.[2], Prokopenko T. I.[4], Tachkin D. V.[4], Tikhomirov L. I.[4], Dumler A. A.[2], Uteva N. A.[2], Chaliy M. E.[5], Strigunov A. A.[5], Nesterova O. Yu.[5], Kamalov A. A.[5], Nevzorova V. A.[6], Bogdanov D. Yu.[6], Priseko L. G.[6], Gabbasova L. A.[5], Georginova O. A.[5], Armaganov A. G.[5], Garbuzova E. V.[1], Livzan M. A.[7], Ershova A. I.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm; [3]Bauman Moscow State Technical University. Moscow; [4]ITPS Groupe. Moscow; [5]Lomonosov Moscow State University. Moscow; [6]Pacific State Medical University. Vladivostok; [7]Omsk State Medical University. Omsk, Russia

**Keywords:** Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, digitalization, artificial intelligence.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Khovaeva Ya. B. ORCID: 0000-0003-1186-3867, Vasilev L. M. ORCID: 0009-0000-0436-1573, Ermachkova L. V. ORCID: 0000-0001-8792-6065, Kirillov A. O. ORCID: 0009-0001-4174-8387, Moiseenko N. P. ORCID: 0000-0002-9836-9548, Prokopenko T. I. ORCID: 0009-0006-0038-1466, Tachkin D. V. ORCID: 0009-0000-7801-2501, Tikhomirov L. I. ORCID: 0009-0004-8384-2891, Dumler A. A. ORCID: 0000-0002-4915-1059, Uteva N. A. ORCID: 0000-0003-2560-2940, Chaliy M. E. ORCID: 0000-0003-1736-9085, Strigunov A. A. ORCID: 0000-0003-4518-634X, Nesterova O. Yu. ORCID: 0000-0003-3355-4547, Kamalov A. A. ORCID: 0000-0003-4251-7545, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Bogdanov D. Yu. ORCID: 0000-0002-8388-5566, Priseko L. G. ORCID: 0000-0002-3946-2064, Gabbasova L. A. ORCID: 0000-0003-2564-8754, Georginova O. A. ORCID: 0000-0002-7542-8189, Armaganov A. G. ORCID: 0009-0003-0487-1911, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

*Corresponding author:
vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 14/10-2024
**Accepted:** 21/10-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Khovaeva Ya. B., Vasilev L. M., Ermachkova L. V., Kirillov A. O., Moiseenko N. P., Prokopenko T. I., Tachkin D. V., Tikhomirov L. I., Dumler A. A., Uteva N. A., Chaliy M. E., Strigunov A. A., Nesterova O. Yu., Kamalov A. A., Nevzorova V. A., Bogdanov D. Yu., Priseko L. G., Gabbasova L. A., Georginova O. A., Armaganov A. G., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Digitalization in healthcare". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4233. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4233. EDN KOUCLK

ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПТ — ночные пенильные тумесценции, ОКС — острый коронарный синдром, ОП — относительный прирост диаметра полового члена, ПНУ — персональные цифровые устройства, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эректильная дисфункция.

03.06.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России по применению технологий цифровизации в области здравоохранения. Заседанием был открыт марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема заседания — "Цифровизация в здравоохранении". Были представлены проекты с использованием цифровых решений под авторством различных терапевтических кафедр страны. Заседание приветственным словом открыла председатель Совета, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О. М. В ходе заседания были заслушаны доклады Ховаевой Я. Б., Думлера А. А., Чалого М. Е., Невзоровой В. А. и Присеко Л. Г., а также Габбасовой Л. А. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

## Тема доклада: Комплексная оценка сердечно-сосудистого риска с использованием персональных носимых устройств

*Ховаева Ярослава Борисовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера*

Профилактика является основным инструментом снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Быстрое развитие индустрии различных персональных цифровых устройств (ПНУ), таких как фитнес-трекеры, смарт-часы и другие, заставляет задуматься о возможности использования огромного массива данных в целях профилактики.

Работа проведена в рамках гранта Фонда содействия инновациям (грант № 797ГРНТИС5/72425 от 26.12.2021). Одной из задач была разработка системы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) с использованием ПНУ. В основу разработки легла идея учета факторов риска, о которых может сообщить как сам пользователь, не прибегая к медицинскому обследованию, так и тех данных, которые может предоставить ПНУ.

Для сбора данных использован умный браслет Healbe GoBe3 (ООО "Хилби", Россия), который позволяет регистрировать и отслеживать ряд параметров: частота сердечных сокращений (ЧСС), качество и продолжительность ночного сна, уровень стресса, физическая активность и ее интенсивность, гидратация и другое. Проведена оценка точности определения ЧСС с помощью Healbe GoBe3 в сравнении с 24-ч мониторированием электрокардиограммы в качестве "золотого" стандарта. Получена достаточно высокая положительная корреляция между данными ЧСС, зарегистрированной с помощью обоих устройств, как в ночные часы, так и в период активного бодрствования [2].

Оценка ССР реализована на базе сервиса BIOT (ITPS, Россия), который представляет собой облачную систему сбора, анализа и хранения данных, основанную на технологиях искусственного интеллекта. Преимуществом разработанной системы является динамическая оценка ССР и мотивирование пользователя к изменению образа жизни. В сравнении со шкалой SCORE в качестве стандарта чувствительность разработанного алгоритма оценки ССР составила 90,4%, специфичность — 87,0%. Диагностическая эффективность теста — 88,7%. Система BIOT мотивирует пациентов к изменению образа жизни, предоставляя им персонализированные рекомендации, и отслеживает прогресс изменений пользователей ПНУ. Ограничением исследования является объем выборки наблюдаемых.

Дальнейшие исследования должны включать отработку алгоритма оценки ССР на большей когорте, а также определение долгосрочной эффективности системы в отношении мотивации к изменению образа жизни.

## Тема доклада: Нейросетевая система диагностики сердечно-сосудистых заболеваний "Кардионет"

*Думлер Андрей Артурович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера*

Успех лечения острого коронарного синдрома (ОКС) зависит от максимально раннего его выявления и скорейшей госпитализации пациента. Эти факторы в значительной степени зависят от медицинских работников первичного звена (поликлиники, службы скорой и неотложной помощи), которым приходится ориентироваться только на свои навыки и опыт[1].

С целью повышения эффективности выявления ОКС использована нейросетевая система диагностики "Кардионет", разработанная коллективом ученых ПГНИУ и ПГМУ под руководством профессора Ясницкого Л. Н. [3] и размещенная на сайте Пермского отделения Научного совета РАН по методологии искусственного интеллекта.

Работа с "Кардионет" предусматривает "Самостоятельное обследование" пациента в условиях отсутствия доступа к диагностическому оборудованию. На основании полученных данных "Кардионет" ставит предварительный диагноз в виде гистограммы из семи столбцов по шкале от 0 до 100. Высота столбика 50 и более баллов говорит о высокой степени вероятности ОКС [4].

Обследовано 49 человек (38 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 42 до 85 лет (средний возраст 61,6±0,1 лет). Тестирование пациентов системой "Кардионет" проводилось на этапе "Самостоятельное обследование". Все пациенты обратились за помощью по поводу болевого синдрома в грудной клетке или одышки (удушья). Тестирование проводилось фельдшером выездной бригады. Правильность заключения системы была проверена в программе ЕСИЗ "Промед", которая рассматривалась в качестве "золотого стандарта".

Во всех 49 случаях "Кардионет" показал высокий риск наличия ОКС. В 2 случаях "Кардионет" отверг инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию и рекомендовал оставить больного на амбулаторном лечении, что было подтверждено кардиологом приемного отделения. В последующем, по данным ЕСИЗ "Промед", все пациенты были доставлены в кардиологические отделения г. Пермь. Из них у 43 диагностирован ОКС (больные экстренно госпитализированы), у 6 — неосложненный гипертонический криз, после оказания помощи эти больные были отпущены на амбулаторное лечение. Чувствительность метода составила 88%, специфичность 89%.

Нейросетевая система "Кардионет" в режиме "Самостоятельное обследование", доступном для применения пользователю интернета даже без специальной подготовки, способна достаточно эффективно выявлять ОКС и может быть использована в работе первичного звена здравоохранения.

## Тема доклада: Персонализированная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с применением мониторинга ночных пенильных тумесценций

*Чалый Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова*

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всём мире. Известно, что эректильная дисфункция (ЭД) сосудистого генеза напрямую ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, причём чем тяжелее степень ЭД, тем более выражено сосудистое неблагополучие [5]. Такая взаимосвязь объясняет-

[1] Министерство Здравоохранения Российской Федерации: приказ от 1 июля 2015г № 405ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)".

ся теорией диаметров Montorsi: кровоток в пенильных сосудах, как сосудах наименьшего диаметра, при появлении системного атеросклероза страдает сильнее, чем в более крупных коронарных артериях [6]. Объективным методом диагностики ЭД является мониторинг ночных пенильных тумесценций (НПТ), который может обеспечить раннее выявление ЭД, свидетельствующей о субклиническом поражении сердечно-сосудистой системы ещё до появления первых симптомов нарушения эрекции.

Учитывая вышеописанную взаимосвязь, нами было запущено собственное исследование, целью которого стало определение возможностей мониторинга НПТ в выявлении ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование было включено 100 пациентов — 50 с подтвержденным диагнозом ИБС и 50 без ИБС. Оценка качества эрекции проводилась двумя методами — с помощью опросника МИЭФ-15 и с помощью регистратора НПТ "Андроскан МИТ". При мониторинге НПТ оценивались относительный прирост диаметра полового члена (ОП), длительность с ОП больше или равным 30% и 20%, соответственно [7].

В результате нами было построено 2 модели. Первая включала классические факторы риска ИБС (возраст и индекс массы тела), а также результаты опросника МИЭФ-15. Вторая — классические факторы риска ИБС и параметры мониторинга НПТ (ОП и длительность НПТ с ОП ⩾20%). Оказалось, что модель на основании мониторинга НПТ обладает большим коэффициентом детерминации ($R^2$=32,1%), по сравнению с моделью на основании опросника МИЭФ-15 ($R^2$=17,4%). Тем самым с использованием лучшей модели, было показано, что шанс наличия ИБС возрастал на 10,5% и 1,6% при снижении ОП на 1% и уменьшении длительности НПТ с ОП ⩾20% на 1 минуту. Чувствительность и специфичность модели составили 74% и 65,3%, соотвественно.

Тем самым, нами было показано, что мониторинг НПТ является важным инструментом для диагностики сосудистой ЭД. На основании результатов мониторинга НПТ возможно выполнять оценку вероятности наличия ИБС [8].

## Тема доклада: Эффективность дистанционного мониторирования артериального давления и уровня гликемии в организации диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста очень высокого сердечно-сосудистого риска

*Невзорова Вера Афанасьевна — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, главный терапевт Минздрава РФ по ДФО*

*Присеко Людмила Григорьевна — аспирант, преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России*

Болезни системы кровообращения по-прежнему остаются в числе ведущих причин смертности и потери трудоспособности населения, что непосредственно влияет на демографические и экономические показатели страны. Известные подходы к организации лечебно-профилактических мероприятий направлены на непосредственный контакт пациента с лечащим врачом, что в условиях современного ритма жизни не всегда доступно для работающей категории населения, что, в свою очередь, снижает эффективность адекватной как первичной, так и вторичной профилактики. Предварительные данные показывают эффективность дистанционного наблюдения критически важных показателей факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — уровень артериального давления и показатели гликемии крови у пациентов с установленным диагнозом сахарный диабет и предиабет. В то же время отмечены противоречивые точки зрения о целесообразности такого подхода: с одной стороны, снизились показатели смертности и число необоснованных обращений в медицинские организации, с другой — усиливались обе позиции [9, 10]. Актуально изучение и накопление опыта проведения дистанционного мониторинга значимых предикторов, влияющих на прогноз, в частности у пациентов очень высокого ССР.

Цели проекта — разработать практические рекомендации по применению дистанционного мониторирования артериального давления и уровня гликемии крови в целях вторичной профилактики для врачей первичного звена здравоохранения Приморского края; создать биобанк крови, для генетического обследования, направленного на выявление особенностей эндотелиальной дисфункции.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 64 лет; наличие установленного диагноза "гипертоническая болезнь", не ниже 3 стадии, а также имеющие одну из нозологий: ОКС (инфаркт миокарда любого типа или нестабильная стенокардия; подтверждённое острое нарушение мозгового кровообращения; наличие фибрилляции предсердий вне зависимости от ее формы). Дополнительным критерием включения является наличие сахарного диабета или предиабета. От момента включения в программу исследования респондентам проводится предварительное анкетирование и обследование, далее в течение 12 нед. будет осуществляться дистанционный мониторинг за состоянием пациента.

## Тема доклада: Цифровые решения и автоматизация процессов при оказании медицинской помощи в первичном звене здравоохранения

*Габбасова Ляля Адыгамовна — д.м.н., заместитель директора по общим вопросам МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова*

Развитие технологических и правовых аспектов, связанных с автоматизированной дистанционной передачей информации о состоянии здоровья обследуемых, является актуальной темой в здравоохранении[2] [11, 12].

Внедрение автоматизированных инфраструктурных решений предусматривает создание единой цифровой инфраструктуры для осуществления мониторинга и управления здоровьем взрослого населения, в т.ч. дистанционно [13, 14]. Комплексный интеллектуальный анализ больших данных в здравоохранении обеспечивает высокий уровень оказания медицинской помощи и оперативность в принятии профессиональных и управленческих решений [15, 16]. Интеграция искусственного интеллекта в системы поддержки принятия клинических решений (CDSS) предполагает уменьшение количества медицинских ошибок и повышение клинической эффективности, однако существуют проблемы, связанные с вопросами конфиденциальности данных, системной интеграцией и согласием врачей, требующие также и этических решений [17, 18].

В ходе проведения научного исследования "Разработка и внедрение технологий здоровьесбережения, основанных на принципах цифровизации и автоматизации процессов" (руководитель НИР — А.А. Камалов, директор МНОЦ МГУ, академик РАН) была разработана программа для ЭВМ "Медицинская информационная система "Ломоносов+" (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023613050), которая составила базис цифровой инфраструктуры медицинской организации. Данная информационная система позволяет осуществлять сбор, отображение, обработку и хранение персональных данных и медицинской информации с каждого "Комплекса аппаратно-программного для медицинского осмотра". Пользователь через web-интерфейс программы может зарегистрировать пациента, видеть данные всех обследований пациента, дополнить информацию, получить отчеты (xls). Число исследуемых показателей здоровья определяется интеграционными возможностями комплектации "Комплекса аппаратно-программного для медицинского осмотра", начиная от стандартных медицинских осмотров до комплексных протоколов исследований.

В рамках реализации одной из задач научной темы была разработана "электронная Анкетная форма" (опросник) для выявления факторов риска и ранних признаков заболеваний суставов с оригинальными цветными фотоиллюстрациями. Проведена апробация и валидация опросника, оценка его надежности текущей критериальной и дискриминативной валидности. Для определения надежности анкеты проводился расчет внутренней согласованности анкеты по формуле α-Кронбаха, который составил 0,798.

С использованием электронной Анкеты формируется база данных (n=1172 на 03.06.2024) для последующего проведения комплексного анализа медицинских данных, поиска возможных факторов риска и критериев выявления ранних признаков заболевания суставов.

## Заключение

Таким образом, цифровизация предоставляет дополнительные возможности в области мониторинга, диагностики и профилактики социально-значимых заболеваний для специалистов здравоохранения. Перспективным и доказавшим эффективность решением представляется интеграция систем искусственного интеллекта, в т.ч. на этапе обработки полученного массива данных для дальнейшего анализа. Представленные проекты необходимо апробировать на крупных выборках населения (в т.ч. в рамках пилотных программ по оценке эффективности в различных регионах России) с последующей интеграцией наиболее успешных проектов в систему оказания медицинской помощи.

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

[2] Постановление Правительства РФ от 30 мая 2023г № 866 "Об особенностях проведения медицинских осмотров с использованием медицинских изделий, обеспечивающих автоматизированную дистанционную передачу информации о состоянии здоровья работников и дистанционный контроль состояния их здоровья"; Постановление Правительства РФ от 9 декабря 2022г № 2276 "Об установлении экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций и утверждении Программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций по направлению медицинской деятельности с применением технологий сбора и обработки сведений о состоянии здоровья и диагнозов граждан в отношении реализации инициативы социально-экономического развития Российской Федерации "Персональные медицинские помощники".

## Литература/References

1. 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.

2. Tikhomirov LI, Vasil'ev LM, Tachkin DV, et al. Comprehensive assessment of the accuracy of heart rate determination with the personal wearable device. Russian Medicine. 2024;30(3):238-48. (In Russ.) Тихомиров Л.И., Васильев Л.М., Тачкин Д.В. и др. Комплексная оценка точности определения частоты сердечных сокращений персональным носимым устройством. Российский медицинский журнал. 2024;30(3):238-48. doi:10.17816/medjrf629434.

3. Yasnitsky LN, Dumler AA, Poleshuk AN, et al. Artificial Neural Networks for Obtaining New Medical Knowledge: Diagnostics and Prediction of Cardiovascular Disease Progression. Biology and Medicine. 2015;7(2):BM-095-15. EDN WREAUB.
4. Yasnitsky LN, Dumler AA, Cherepanov FM, et al. Capabilities of neural network technologies for extracting new medical knowledge and enhancing precise decision making for patients. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. 2021;7(1):70-8. doi:10.1080/23808993.2021.1993595.
5. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(1):99-109. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
6. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Vol. 44, European urology. Switzerland; 2003. p. 352-4. doi:10.1016/s0302-2838(03)00307-5.
7. Kamalov AA, Matskeplishvili ST, Chaliy ME, et al. Assessing the influence of cardiovascular risk factors on the severity of erectile dysfunction: a multivariate statistical analysis. Urology Herald. 2022;10(1):15-31. (In Russ.) Камалов А. А., Мацкеплишвили С. Т., Чалый М. Е. и др. Оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести эректильной дисфункции: комплексный статистический анализ. Вестник Урологии. 2022;10(1):15-31. doi:10.21886/2308-6424-2022-10-1-15-31.
8. Kamalov AA, Matskeplishvili ST, Chaliy ME, et al. Vascular erectile dysfunction: a comprehensive approach to diagnosis. Experimental and Clinical Urology. 2021;14(1):68-76. (In Russ.) Камалов А. А., Мацкеплишвили С. Т., Чалый М. Е. и др. Эректильная дисфункция сосудистого генеза: комплексный подход к диагностике. Экспериментальная и клиническая урология. 2021;14(1):68-76. doi:10.29188/2222-8543-2021-14-1-68-76.
9. Kontsevaya AV, Komkov DS, Boytsov SA. The modeling as a technique of evaluation of expediency of remote monitoring of arterial tension at the regional level. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal). 2017;61(1):10-6. (In Russ.) Концевая А. В., Комков Д. С., Бойцов С. А. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне. Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61(1):10-6. doi:10.18821/0044-197X-2017-61-1-10-16.
10. Nasonova SN, Lapteva AE, Zhirov IV, et al. Remote monitoring of patients with heart failure in real clinical practice. Kardiologiia. 2021;61(8):76-86. (In Russ.) Насонова С. Н., Лаптева А. Е., Жиров И. В. и др. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. Кардиология. 2021;61(8):76-86. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1683.
11. Dyakova VA, Kononova OV, Matrosova EV. Practice study and service design of remote monitoring of indicators health. Scientific service on the Internet: proceedings of the XXII All-Russian Scientific Conference (21-25 September 2020, online). M.: IPM im. M. V. Keldysha, 2020. p. 229-240. (In Russ.) Дьякова В. А., Кононова О. В., Матросова Е. В. Анализ практик и проектирование сервиса дистанционного мониторинга показателей здоровья. Научный сервис в сети Интернет: труды XXII Всероссийской научной конференции (21-25 сентября 2020 г., онлайн). М.: ИПМ им. М. В. Келдыша, 2020. с. 229-240. doi:10.20948/abrau-2020-31. ISBN: 978-5-98354-058-3.
12. Voshev DV, Vosheva NA, Shepel' RN, et al. Comparative analysis of the use of electronic Internet of things technologies in the healthcare system of foreign countries and Russia. Menedzher zdravoohraneniya. 2023;(8):44-53. (In Russ). Вошев Д. В., Вошева Н. А., Шепель Р. Н. и др. Сравнительный анализ использования электронных технологий Интернета вещей в сфере здравоохранения зарубежных стран и России. Менеджер здравоохранения. 2023;(8):44-53. doi:10.21045/1811-0185-2023-8-44-53.
13. Chechenin GI, Zhilina NM. System experience in the development and operation of information technologies in healthcare. Health care of the Russian Federation. 2021;65(2):105-10. (In Russ.) Чеченин Г. И., Жилина Н. М. Системный опыт разработки и функционирования информационных технологий в здравоохранении. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(2):105-10. doi:10.47470/0044-197X-2021-65-2-105-110.
14. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, et al. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. Real-World Data & Evidence. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С. и др. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrwd-13.
15. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Smirnov IV, et al. Methods and tools for complex intellectual analysis of medical data. Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossijskoj akademii nauk. 2015;65(2):81-93. (In Russ.) Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Смирнов И. В. и др. Методы и средства комплексного интеллектуального анализа медицинских данных. Труды Института системного анализа Российской академии наук. 2015;65(2):81-93.
16. Batko K, Ślęzak A. The use of Big Data Analytics in healthcare. J Big Data. 2022;9(1):3. doi:10.1186/s40537-021-00553-4.
17. Elhaddad M, Hamam S. AI-Driven Clinical Decision Support Systems: An Ongoing Pursuit of Potential. Cureus. 2024;16(4):e57728. doi:10.7759/cureus.57728.
18. Chen Z, Liang N, Zhang H, et al. Harnessing the power of clinical decision support systems: challenges and opportunities. Open Heart. 2023;10(2):e002432. doi:10.1136/openhrt-2023-002432.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4234.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4234
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты"

Драпкина О. М.[1], Бакиров Б. А.[2], Бакирова А. Э.[2], Кляритская И. Л.[3], Максимова Е. В.[3], Склянная Е. В.[4,5], Ватутин Н. Т.[4,5], Гарбузова Е. В.[1], Ливзан М. А.[6], Ершова А. И.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Уфа; [3]ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского", Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского. Симферополь; [4]ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького" Минздрава России. Донецк; [5]ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака" Минздрава России. Донецк; [6]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

**Ключевые слова:** совет по терапевтическим наукам РАН, кишечная микробиота.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 14/10-2024
**Принята к публикации** 21/10-2024

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бакиров Б. А., Бакирова А. Э., Кляритская И. Л., Максимова Е. В., Склянная Е. В., Ватутин Н. Т., Гарбузова Е. В., Ливзан М. А., Ершова А. И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4234. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4234. EDN CGBTUK

## The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Gut microbiota: clinical aspects"

Drapkina O. M.[1], Bakirov B. A.[2], Bakirova A. E.[2], Klyaritskaya I. L.[3], Maksimova E. V.[3], Sklyannaya E. V.[4,5], Vatutin N. T.[4,5], Garbuzova E. V.[1], Livzan M. A.[6], Ershova A. I.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Bashkir State Medical University. Ufa; [3]Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical institute, Simferopol; [4]M. Gorky Donetsk State Medical University. Donetsk; [5]V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. Donetsk; [6]Omsk State Medical University. Omsk, Russia

**Keywords:** Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, intestinal microbiota.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bakirov B. A. ORCID: 0000-0002-3297-1608, Bakirova A. E. ORCID: 0009-0008-4371-1597, Klyaritskaya I. L. ORCID: 0000-0003-3791-4052, Maksimova E. V. ORCID: 0000-0002-8176-4744, Sklyannaya E. V. ORCID: 0000-0002-0656-7097, Vatutin N. T. ORCID: 0000-0003-4307-1522, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

*Corresponding author:
vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 14/10-2024
**Accepted:** 21/10-2024

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

[Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бакиров Б. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ORCID: 0000-0002-3297-1608, Бакирова А. Э. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, ORCID: 0009-0008-4371-1597, Кляритская И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0003-3791-4052, Максимова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-8176-4744, Склянная Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3; зав. отделом гематологии, ORCID: 0000-0002-0656-7097, Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3; зав. отделом кардиологии Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4307-1522, Гарбузова Е. В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

**For citation:** Drapkina O. M., Bakirov B. A., Bakirova A. E., Klyaritskaya I. L., Maksimova E. V., Sklyannaya E. V., Vatutin N. T., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Gut microbiota: clinical aspects". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(12):4234. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4234. EDN CGBTUK

МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

24.06.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России в области изучения кишечной микробиоты. Данное заседание является продолжением марафона научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема Заседания — "Кишечная микробиота: различные клинические аспекты". Целью данного Заседания стало представление и обсуждение исследований терапевтических кафедр страны по изучению роли микробиоты кишечника при различных клинических состояниях. Заседание приветственным словом открыла председатель Совета, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О. М. В ходе Заседания были заслушаны доклады Бакирова Б. А., Кляритской И. Л. и Максимовой Е. В., Склянной Е. В. и Ватутина Н. Т. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

## Тема доклада: Клиническое значение изменений состава микробиоты кишечника у пациентов с железодефицитной анемией

*Бакиров Булат Ахатович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России*

Дефицит железа является распространенной проблемой, от которой страдают более двух миллиардов человек по всему миру; он выявлен почти у 40% населения развивающихся стран и около 10% жителей развитых стран [1]. Всемирная организация здравоохранения сообщает, что около 50% всех случаев анемии вызваны дефицитом железа[1]. Количество железа в организме взрослого человека составляет 3,5-4,0 г, большая часть которого содержится в гемоглобине [2].

Микробиота желудочно-кишечного тракта человека играет важную роль в обмене веществ, тем самым влияя на жизненно важные функции организма. Баланс питательных веществ в нашей привычной диете влияет на здоровый рост микробиоты как с момента рождения, так и на протяжении всей жизни человека [3-6]. Для сохранения баланса кишечной микробиоты и во избежание дисбиоза, метабиотики, пробиотики и пребиотики можно вводить перорально, а также путем трансплантации фекальной микробиоты или другими методами [4].

Целью исследования стало изучение связи кишечной микробиоты и молекулярно-генетических маркеров в развитии железодефицитной анемии и ответа на проводимую терапию.

Задачи исследования:

1. Анализ различий в структуре фекальной микрофлоры между пациентами с железодефицитной анемией и относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола;
2. Изучение молекулярно-генетических особенностей у пациентов с железодефицитной анемией;
3. Анализ ассоциаций генетического полиморфизма и анализа фекальной микрофлоры с развитием железодефицитной анемии;
4. Оценка влияния кишечной микрофлоры и молекулярно-генетических маркеров на результаты терапии пациентов с железодефицитной анемией;
5. Изучение структуры фекальной микрофлоры у пациентов с железодефицитной анемией, получавших в дополнение к основной терапии метабиотик и пробиотик в сравнении с контрольной группой.

В рамках выполнения научно-исследовательской работы планируется включить 120 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет), не имеющих беременности, без злокачественных и хронических заболеваний, с анемией легкой степени и подтвержденным дефицитом железа. Запланировано 5 визитов, включая первый визит, на котором выполняются процедуры оценки включения и невключения в исследование. Включенные пациенты разделены на две группы: группа I — получающие для коррекции железодефицита сульфат железа в комбинации с метабиотиком/пробиотиком по схеме (Хомоспорин), и группа II, принимающая только препарат железа.

На каждом визите проводится оценка состояния, заполнение опросников по оценке качества жизни (EQ-5D-3L) и тяжести состояния "7x7", общий клинический и биохимический анализ крови, а также нежелательные явления на фоне проводимой терапии. На первом (0-й день) и четвертом (60-й день) визитах проводится забор кала для про-

[1] World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).

ведения анализа — количественная и качественная оценка состояния микробиоценоза толстого кишечника для выявления дисбиотических нарушений (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью тест-системы "КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)", производитель ООО "Альфалаб", Россия).

В настоящий момент в анализ включено 96 женщин. При исследовании фекальных образцов в большинстве проб (85,41%) отмечено наличие дисбиотических нарушений. У здоровых взрослых 80% фекальной микробиоты представлено типами *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*. Наиболее частым выявленным вариантом нарушения состава микробиоты толстого кишечника является клинически значимое снижение количества комменсальных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* — 63,54%, *Bifidobacterium spp.* — 22,91%. Снижение количества комменсальных микроорганизмов сопровождалось ростом числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов у 47,91% обследуемых. По результатам оценки состояния кишечной микробиоты до терапии в I группе наличие дисбиотических нарушений выявлено у 93,75%, во II группе — у 66,6% обследуемых.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что добавление вспомогательной терапии в виде биологически активной добавки продуктов серии "Хомоспорин" (ООО НВП "БашИнКом") положительно влияет на коррекцию дисбиотических нарушений и снижает встречаемость данного состояния на 18,75%. В группе II встречаемость дисбиотических нарушений увеличилась на 16,6%. В обеих группах показано статистически значимое повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа и ферритина к четвертому визиту. При этом в группе пациентов, получающих терапию метабиотиком/пробиотиком, уровень ферритина вырос значимо выше по сравнению с группой II. А также нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, характерные для перорального приема препаратов железа, в группе I были достоверно ниже, по сравнению с группой II.

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости продолжить исследование в соответствии с поставленными задачами, что позволит лучше понять связь микробиота — железодефицитная анемия и выработать оптимальные механизмы коррекции железодефицитных состояний с применением метабиотиков.

## Тема доклада: Состояние кишечной микробиоты как фактор риска развития и прогрессирования фиброза и стеатоза при метаболически ассоциированной жировой болезни печени

*Кляритская Ирина Львовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского"*

*Максимова Елена Владимировна — к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского"*

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) занимает первое место по распространенности среди заболеваний печени в мире [7-9]. Современные достижения в изучении микробиоты и метаболических нарушений свидетельствуют о существовании патогенетически значимой связи между микробиомом кишечника и МАЖБП [10-12]. Изучение влияния состояния кишечной микробиоты и других факторов риска на развитие и прогрессирование фиброза и стеатоза при МАЖБП стало целью данного исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние состояния кишечной микробиоты и других факторов риска (rs9939609 полиморфизма гена *FTO*, rs738409 полиморфизма гена *PNPLA3* к адипонутрину, уровня лептина и грелина, уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интерлейкина-6)) на развитие и прогрессирование фиброза и стеатоза при МАЖБП;

2. Выявить корреляцию между стадией фиброза и стеатоза, полученными с помощью транзиентной эластографии, и сывороточными маркерами фиброза "Фибромакс";

3. Разработать индивидуализированный подход к медикаментозной и диетотерапии больных с МАЖБП с учетом факторов риска и прогрессирования фиброза и стеатоза и "окна терапевтических возможностей".

Планируется обследовать примерно 100 больных с МАЖБП, верифицированной с помощью неинвазивных визуальных диагностических методов (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография), диагностических критериев МАЖБП (факторов кардиометаболического риска), количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны (Фиброскан).

Всем больным будет проводиться комплексное клинико-лабораторное исследование, тесты FLI, HSI, LAP. Для исключения другой этиологии патологии печени будет проводиться иммуноферментный анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В, С; определение уровня сывороточного IgG (скрининг аутоиммунных заболеваний печени), определение уровня церулоплазмина, альфа-

1-антитрипсина, ферритина. С целью изучения состояния кишечной микрофлоры будет проводиться секвенирование бактериальной 16S рРНК в кале. Для выявления синдрома избыточного бактериального роста всем пациентам с МАЖБП будет проводиться водородный дыхательный тест с лактулозой. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития алиментарно-зависимых заболеваний (rs9939609 полиморфизм гена *FTO*, rs738409 полиморфизм гена *PNPLA3* к адипонутрину), будет исследован методом полимеразной цепной реакции. С помощью программы Nutrilogic будут разрабатываться индивидуальные рационы на основе фактического питания, ограничений и предпочтений пациента.

Выявление факторов риска развития и прогрессирования фиброза и стеатоза при МАЖБП позволит выявить "терапевтическое окно возможностей" и разработать оптимальные алгоритмы диагностики, профилактики и терапии заболевания.

## Тема доклада: Влияние кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний

*Склянная Елена Валериевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького" Минздрава России, заведующая отделом гематологии ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака" Минздрава России*

*Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького" Минздрава России, заведующий отделом кардиологии ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака" Минздрава России*

Представлен проект по оценке влияния кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний. В настоящее время проект находится на стадии разработки (руководитель проекта — д.м.н., профессор Ватутин Николай Тихонович).

Нарушение состава кишечной микробиоты может быть одним из факторов резистентности опухоли к проводимой химиотерапии [13]. Ряд механизмов подобного влияния уже был частично исследован [14]. Так, *Fusobacterium nucleatum* активирует дифференцировку миелоидных супрессорных клеток и дополнительно индуцирует активные формы кислорода, что приводит к метилированию гомолога гена репарации некомплементарных пар нуклеотидов ДНК. Белок, кодируемый этим геном, играет ключевую роль в восстановлении поврежденной ДНК, отвечает за поддержание стабильности генома и снижение количества возникающих мутаций. Активированные миелоидные супрессорные клетки также угнетают экспрессию генов аргиназы 1 и NO синтазы 2, что нарушает пролиферацию Т-клеток. *F. nucleatum* также стимулирует пролиферацию клеток посредством активации так называемого канонического Wnt каскада, опосредованного β-катенином. Микробные штаммы *Bacteroides fragilis* через сигнальные пути ядерного фактора КБ (NF-κB) или STAT3 активируют выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкина-17, индуцируя пролиферацию клеток. *E. coli*, продуцируя геннотоксичные метаболиты, такие как колибактин, вызывает прямое повреждение ДНК и, таким образом, способствует онкогенезу [15]. Трансплантация кишечной микробиоты может стать одним из перспективных направлений повышения эффективности противоопухолевой терапии [16].

Цель исследования — изучение влияния кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний и разработка методики фекотрансплантации для ее увеличения.

Критериями включения являются первичный острый лимфобластный лейкоз или диффузная В-крупноклеточная лимфома, возраст старше 18 лет, согласие на участие в протоколе. К критериям исключения относятся паллиативная химиотерапия в анамнезе, известное заболевание желудочно-кишечного тракта, прием антибиотиков в течение 3 мес. до включения в исследование.

Ожидается, что результаты исследования позволят повысить эффективность терапии онкогематологических заболеваний, создать базу стандартизованных доноров кишечной микробиоты и разработать методические рекомендации по трансплантации кишечной микробиоты у онкогематологических больных.

## Заключение

Изучение кишечной микробиоты — перспективное направление в мировой медицинской науке с широким спектром вовлеченных отраслей и специальностей, а также большим полем для клинических исследований в области влияния микробиоты как на функционирование желудочно-кишечного тракта, так и различные внекишечные процессы. В связи с этим представляется необходимым поощрение и стимулирование проведения исследований в области кишечной микробиоты в России, а также разработка алгоритма для внедрения в практику здравоохранения результатов представленных исследований с участием различных ведомств и структур.

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

## Литература/References


1. Boccio JR, Iyengar V. Iron deficiency: causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. Biol Trace Elem Res. 2003;94(1):1-32. doi:10.1385/BTER:94:1:1.
2. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(7):a011866. doi:10.1101/cshperspect.a011866.
3. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? Intern Emerg Med. 2014;9(4):365-73. doi:10.1007/s11739-014-1069-4.
4. Gabbianelli R, Damiani E. Epigenetics and neurodegeneration: role of early-life nutrition. J Nutr Biochem. 2018;57:1-13. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.01.014.
5. Kim YS, Unno T, Kim BY, et al. Sex Differences in Gut Microbiota. World J Mens Health. 2020;38(1):48-60. doi:10.5534/wjmh.190009.
6. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. Nutr Rev. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
8. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(12):2809-17.e28. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.002.
9. Yang S, Cheng J, Zhang R, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis: Prevalence and associated factors in the middle-aged and older US population. Hepatol Res. 2022;52(2):176-86. doi:10.1111/hepr.13728.
10. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(5):279-97. doi:10.1038/s41575-020-0269-9.
11. Martín-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Front Immunol. 2021;12:660179.
12. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. Biomolecules. 2021;12(1):56. doi:10.3390/biom12010056.
13. Sevcikova A, Izoldova N, Stevurkova V, et al. The Impact of the Microbiome on Resistance to Cancer Treatment with Chemotherapeutic Agents and Immunotherapy. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:488-517. doi:10.3390/ijms23010488.
14. Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition. RMJ. 2017;1(2):92-8. (In Russ.) Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава. РМЖ. 2017;1(2):92-8.
15. Xu H, Cao C, Ren Y, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment. Front Immunol. 2022;13:949490. doi:10.3389/fimmu.2022.949490.
16. Malard F, Vekhoff A, Lapusan S, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients. Nat Commun. 2021;12(1):3084. doi:10.1038/s41467-021-23376-6.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4288.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4288
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов"

Драпкина О. М.[1], Викторова И. А.[2], Друк И. В.[2], Нечаева Г. И.[2], Логинова Е. Н.[2], Румянцева В. А.[1,3], Гарбузова Е. В.[1], Ливзан М. А.[2], Ершова А. И.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; [3]ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского". Москва, Россия

**Ключевые слова:** совет по терапевтическим наукам РАН, дисплазия соединительной ткани, клинические рекомендации.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 22/11-2024
**Принята к публикации** 25/11-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Викторова И. А., Друк И. В., Нечаева Г. И., Логинова Е. Н., Румянцева В. А., Гарбузова Е. В., Ливзан М. А., Ершова А. И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4288. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4288. EDN NHSADY

# The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Connective tissue diseases: diagnostic and therapeutic challenges"

Drapkina O. M.[1], Viktorova I. A.[2], Druk I. V.[2], Nechaeva G. I.[2], Loginova E. N.[2], Rumyantseva V. A.[1,3], Garbuzova E. V.[1], Livzan M. A.[2], Ershova A. I.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Omsk State Medical University. Omsk; [3]Petrovsky National Research Center of Surgery. Moscow, Russia

**Keywords:** Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, connective tissue dysplasia, clinical recommendations.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Loginova E. N. ORCID: 0000-0002-0601-7044, Rumyantseva V. A. ORCID: 0000-0003-3224-8097, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 22/11-2024
**Accepted:** 25/11-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Viktorova I. A., Druk I. V., Nechaeva G. I., Loginova E. N., Rumyantseva V. A., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Connective tissue diseases: diagnostic and therapeutic challenges". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4288. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4288. EDN NHSADY

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

[Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Логинова Е. Н. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Румянцева В. А. — к.м.н., лаборатория клиномики, н.с.; лаборатория медицинской генетики Научно-клинического центра № 1, врач-генетик, ORCID: 0000-0003-3224-8097, Гарбузова Е. В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

ГМС — гипермобильность суставов, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

23.09.2024 состоялось очередное заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России в области дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Данное заседание является продолжением марафона научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема заседания — "Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов". Целью заседания стало представление и обсуждение исследований терапевтических кафедр страны, посвященных проблеме ведения пациентов с различными формами ДСТ, а также дискуссия на тему необходимости создания клинических рекомендаций по ДСТ. Заседание приветственным словом открыла председатель Совета, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О. М. В ходе Заседания были заслушаны доклады Викторовой И. А., Друк И. В., Румянцевой В. А. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

## Тема доклада: Персонификация прогноза и реабилитации пациентов с синдромом гипермобильности суставов

*Викторова Инна Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Омской области*

Гипермобильность суставов (ГМС) — это типичное проявление системного процесса нарушения структуры и функции соединительной ткани — то, что в России принято называть "дисплазия соединительной ткани". ГМС имеет распространенность от 6 до 57% в различных популяциях и значительное влияние на прогноз в плане инвалидизации пациентов по разным причинам: суставным, костно-мышечным, вертеброгенным, а также кардиальным, офтальмологическим, почечным и другим [1-4]. Проблема ГМС значительно шире, чем только суставные и вертеброгенные проявления, ведь диспластический процесс захватывает многие органы и системы в связи с повсеместной распространенностью соединительной ткани [2-5].

В докладе продемонстрированы методы скрининга и диагностики ГМС с помощью опросника Хакима и Грэхема, метода Beinhton & Horan, а также метода диагностики в модификации Викторовой И. А., Киселевой (Ивановой) Д. С. для амбулаторной практики [6]. Отражены подходы к геномной и протеомной моделям диагностики (С-концевой телопептид, образующийся при деградации коллагена II типа) [7], а также ведению пациентов с синдромом ГМС, выделяя преартротические изменения [8, 9]. Показана взаимосвязь и особенности течения остеоартрита в семьях пациентов с синдромом ГМС, названы маркеры и алгоритм стратификации риска возникновения и типа прогрессирования остеоартрита у пациентов с семейной ГМС [8-10]. Индивидуализированная программа курации пациентов с синдромом ГМС включает применение следующих подходов: рациональная психотерапия, обучение корректной модели движений, упражнения в домашних условиях для укрепления мышц, окружающих проблемные суставы и отделы позвоночника; улучшение проприоцепции с помощью тренировки равновесия и эластичных ортезов [11, 12]. Обязательно проводится терапевтическое обучение, в ходе которого пациенту даются установки на формирование правильной модели движения, исключающей болевые симптомы [13]. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов этой категории пациентов обоснованно в случае впервые возникшей интенсивной мышечно-суставной боли. Если ведущим синдромом является постоянная мышечно-суставная боль умеренной интенсивности, основу лечебных мероприятий составляют терапевтическое обучение правильной модели движений, регулярная тренировка в домашних условиях, рациональная психотерапия, в некоторых случаях — добавление анксиолитической и вегетотропной терапии [11, 14]. Показаны возможности прогнозирования течения ДСТ на основе изучения метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови или суточной моче в 8-летнем проспективном исследовании с использованием диагностического коэффициента и коэффициента информативности [15].

## Тема доклада: Сердечно-сосудистые синдромы дисплазии соединительной ткани: клиника, механизмы развития, прогностические критерии, технологии оказания лечебно-профилактической помощи

*Друк Инна Викторовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России*

В структуре полиорганных проявлений недифференцированных ДСТ (НДСТ) особое значение придается кардиоваскулярным синдромам — клапанному, сосудистому, аритмическому, характеризующимся прогрессирующим течением с развити-

ем клинически значимых неблагоприятных проявлений, таких как аневризмы и/или диссекции аорты и артерий различной локализации, жизнеугрожающие нарушения ритма, отрыв миксоматозно измененных хорд левого желудочка, прогрессирующая недостаточность клапанов сердца, ранняя и внезапная смерть [16-18]. Сравнительный анализ показателей смертности за 10-летний период (2005-2014) по данным БУЗ Бюро судебно-медицинской экспертизы Омска и Департамента здравоохранения Москвы показал, что в структуре внезапной смерти заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место и составляют 74-79%, частота внезапной смерти лиц молодого возраста из всей популяции умерших составляет 15-15,3%, в группе лиц молодого возраста у 57% умерших, особенно в возрасте до 29 лет, выявляются наружные и внутренние признаки системной патологии — НДСТ [19]. Для пациентов молодого возраста с НДСТ характерна высокая частота вовлечения сердечно-сосудистой системы в дисморфогенетический процесс (75% случаев), низкая распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, высокая частота тревожных расстройств, низкая информативность жалоб. На сегодняшний день определены общие и диспластикозависимые факторы формирования кардиоваскулярных синдромов НДСТ для пациентов молодого возраста, охарактеризовано течение основных сердечно-сосудистых синдромов [20-24]. Установлены наиболее частые неблагоприятные сердечно-сосудистые проявления НДСТ (нарушения ритма сердца, расширение/аневризмы корня и/или восходящего отдела аорты, симптомная цереброваскулярная патология), установлен возраст их манифестации (медиана возраста — 25 лет) и факторы риска формирования [25, 26]. Определена клиническая значимость и оценены возможности верификации кардиомиопатии у пациентов НДСТ [27-29]. Продемонстрирована возможность индивидуальной оценки суммарного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений, разработана методология оказания лечебно-профилактической помощи пациентам молодого возраста с НДСТ, основанная на принципах стратификации риска, динамического контроля клинического статуса, персонифицированного выбора тактики терапии, изложенная в актуальных клинических рекомендациях [16, 26, 30]. Можно утверждать, что НДСТ является прекрасной клинической моделью реализации прецизионной медицины по мере дальнейшего углубления знаний: интеграция продемонстрировавших свою перспективность технологий протеомики соединительной ткани, метаболомики, геномики [16, 31-35] в клинику в качестве стандартного терапевтического подхода позволит перейти к персонализированной медицине с целью здоровьесбережения, предупреждения ранней и внезапной смерти пациентов с НДСТ.

## Тема доклада: Есть ли потребность в новых клинических рекомендациях по ведению пациентов с дисплазиями соединительной ткани?

*Румянцева Виктория Алексеевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, врач-генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского"*

Клинические признаки и симптомы ДСТ встречаются в популяции довольно часто. Тем не менее, зачастую такие пациенты попадают в поле зрения врачей уже на запущенных стадиях заболевания с развитием осложнений, в т.ч. жизнеугрожающих. Большинство пациентов с ДСТ в течение жизни нуждаются в хирургическом лечении и имеют достаточно большой процент как дооперационных, так и послеоперационных осложнений, а также, в связи с полисистемностью проявлений, требуют особого ведения в разные периоды жизни, разными специалистами, особенно после оперативного вмешательства.

Диагностика ДСТ с опорой только на фенотип весьма затруднительна и может приводить к ошибкам в тактике ведения: к примеру, пациенты с синдромом Лойеса-Дитца при сходном с синдромом Марфана внешнем виде имеют большую вероятность разрыва аневризмы аорты при меньшем ее диаметре, в связи с чем оперативное лечение у таких пациентов должно быть проведено раньше. Ситуация еще больше осложняется у пациентов с наследственной ДСТ без явных фенотипических проявлений: так, около 20% пациентов с несиндромальными заболеваниями грудной аорты имеют положительный семейный анамнез.

В последние годы важность генетических исследований в определении причин сердечно-сосудистых заболеваний все больше признается мировым сообществом, что находит отражение в клинических рекомендациях по кардиологическим и сердечно-сосудистым патологиям. Кроме того, в этих документах отдельно выделяется группа пациентов с ДСТ как требующих особой тактики ведения.

Российские рекомендации по наследственным ДСТ от 2012г[1] рекомендуют врачам опираться на молекулярно-генетический диагноз, однако не содержат четких критериев и показаний к направлению на генетическое исследование и к врачу-генетику. В 2022г Российским научным медицин-

[1] Российские рекомендации "Наследственные нарушения соединительной ткани". Всероссийское научное общество кардиологов, 2012г.

ским обществом терапевтов (РНМОТ) были опубликованы рекомендации по НДСТ[2], однако нужно отметить расхождение в терминологии по кодам МКБ-10: под "НДСТ" с кодом М35 по МКБ-10 в литературе чаще понимают системные аутоиммунные поражения соединительной ткани. В этом документе также не описан набор признаков, позволяющий врачам различных специальностей заподозрить у пациента ДСТ и направить на медико-генетическое консультирование.

Таким образом, на сегодняшний день можно отметить следующие проблемы:

- Низкая осведомленность о ДСТ;
- Отсутствие оптимального (стандартизированного) перечня обследований, необходимого для диагностики наследственной ДСТ;
- Отсутствие рекомендаций по динамическому наблюдению;
- Отсутствие мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ДСТ;
- Отсутствие критериев для медико-генетического консультирования пациентов с ДСТ.

Все вышеперечисленное подчеркивает необходимость разработки клинических рекомендаций "Наследственные дисплазии соединительной ткани", одобренных Минздравом России.

## Заключение

ДСТ — значимая терапевтическая проблема, встречающаяся в практике широкого круга специалистов в силу многообразия проявлений и требующая особого внимания со стороны медицинского сообщества ввиду возможности развития тяжелых, в т.ч. жизнеугрожающих, осложнений. В России в настоящее время нет утвержденного Министерством здравоохранения рекомендательного документа, предусматривающего тактику ведения пациентов с ДСТ в различных клинических ситуациях, а также не выработана четкая маршрутизация таких пациентов. В связи с этим представляется необходимым создание рабочей группы по разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов с ДСТ и алгоритмов маршрутизации таких пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи.

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

[2] Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), 2022г.

## Литература/References


1. Ivanova DS, Viktorova IA, Kochimov RS, et al. Diagnostics and tactics of management of patients with signs of connective tissue dysplasia, headache and disorder of sensitivity. Literature review. Therapy. 2020;(6):124-30. (In Russ.) Иванова Д. С., Викторова И. А., Кочимов Р. Ш. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, головной болью и нарушениями чувствительности: литературный обзор. Терапия. 2020;(6):124-30. doi:10.18565/therapy.2020.6.124-130.
2. Viktorova IA, Ivanova DS, Poltavtseva AM, et al. Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):144-9. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Полтавцева А. М. и др. Современные критерии диагностики основных дисплastических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова-Элерса-Данло): достаточность и применимость в медицинской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):144-9. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.
3. Viktorova IA, Ivanova DS, Kochimov RSh, et al. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):498-503. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Кочимов Р. Ш. и др. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса-Данло. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):498-503. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
4. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV, et al. Role of joints hypermobility in diagnostics of syndromic forms of conjunctive tissue dysplasia and rheumatic disorders. Therapy. 2018;(6):59-64. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Коншу Н. В. и др. Роль гипермобильности суставов в диагностике синдромных форм дисплазии соединительной ткани и ревматических заболеваний. Терапия. 2018;(6):59-64. doi:10.18565/therapy.2018.6.59-64.
5. Viktorova IA, Konshu NV, Kiseleva DS. Osteogenesis imperfecta: polymorphism of clinical manifestations and management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015;2(22):69-73. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Иванова Д. С. Несовершенный остеогенез: полиморфизм клинических проявлений и тактика лечения. Архивъ внутренней медицины. 2015;2(22):69-73. doi:10.20514/2226-6704-2015-0-2-69-73.
6. Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Diagnostics of joint hypermobility in outpatient practice. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2011;16(1):62-9. (In Russ.) Викторова И. А., Киселева Д. С., Коншу Н. В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике. Российские медицинские вести. 2011;16(1):62-9.
7. Viktorova IA, Konshu NV, Bagisheva NV. Stratification of osteoarthrosis progression at patients with syndrome of hypermobility joints on the basis of level determination of biochemical marker C-terminal telopeptide formed after II type-collagen degradation Spravochnik vracha obshchey praktiki. 2015;2:52-8. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Багишева Н. В. Стратификация риска прогрессирования остеоартроза у пациентов с синдромом гипермобильности суставов на основании определения уровня биохимического маркера С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена II типа. Справочник врача общей практики. 2015;2:52-8.
8. Viktorova IA, Konshu NV, Kiseleva DS. Osteoarthrosis in patients with joint hypermobility: severity and risk simulation. Vrach. 2014;5:72-6. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Киселева Д. С. Остеоартроз у пациентов с гипермобильностью суставов: тяжесть течения и моделирование риска возникновения. Врач. 2014;5:72-6.
9. Viktorova IA, Konshu NV, Ivanova DS, et al. Joint hypermobility in association with osteoarthritis: a familial case. Profilakticheskaya Meditsina. 2017;20(1):42-5. (In Russ.) Викторова И. А., Кон-

шу Н. В., Иванова Д. С. и др. Гипермобильность суставов в ассоциации с остеоартрозом: семейное наблюдение. Профилактическая медицина. 2017;20(1):42-5. doi:10.17116/profmed201720142-45.

10. Viktorova IA, Konshu NV. Osteoarthrosis at patients with family hypermobility of joints: stratification of the risk of occurrence and the type of progression. Medical News of the North Caucasus. 2014;9(4):310-4. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: стратификация риска возникновения и типа прогрессирования. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014;9(4):310-4. doi:10.14300/mnnc.2014.09087.
11. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV. Prospective two-year observation of patients with the syndrome of joint hypermobility. Therapy. 2019;(7):84-90. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Коншу Н. В. Проспективное двухлетнее наблюдение пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Терапия. 2019;(7):84-90. doi:10.18565/therapy.2019.7.84-90.
12. Viktorova IA, Ivanova DS, Nechaeva GI, et al. Rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia in outpatient practice. Therapy. 2020;6(40):8-17. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Нечаева Г. И. и др. Реабилитация пациентов с дисплазией соединительной ткани в амбулаторных условиях. Терапия. 2020;6(40):8-17. doi:10.18565/therapy.2020.6.8-17.
13. Viktorova IA, Kiseleva DS, Kulniyazova GM. Joint hypermobility syndrome: diagnosis and treatment of patients in outpatient practice. Lechashchiy vrach. 2014;4:42-7. (In Russ.) Викторова И. А., Киселева Д. С., Кульниязова Г. М. Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике. Лечащий врач. 2014;4:42-7.
14. Viktorova IA, Ivanova DS, Moiseeva MV, et al. Course patterns and patient management with joint hypermobility syndrome in the post-COVID-19 period. Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):133-9. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Моисеева М. В. и др. Особенности течения гипермобильного синдрома в постковидном периоде и ведение пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):133-9. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-3-133-139.
15. Viktorova IA, Nechayeva GI, Konev VP, et al. Clinical and prognostic criteria of connective tissue dysplasia. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2009;14(1):76-85. (In Russ.) Викторова И. А., Нечаева Г. И., Конев В. П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Российские медицинские вести. 2009;14(1):76-85.
16. Akatova EV, Arutyunov GP, Baranov AA, et al. Clinical recommendations. Undifferentiated connective tissue dysplasia. Therapy. 2024;10(5S):1-43 (In Russ.) Акатова Е. В., Арутюнов Г. П., Баранов А. А. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации. Терапия. 2024;10(5S):1-43. doi:10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43.
17. Nechaeva GI, Martynov AI. A modern approach to connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 432 c. (In Russ.) Нечаева Г. И., Мартынов А. И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 432 с. ISBN: 978-5-9704-7325-2.
18. Shilova MA, Druk IV, Globa IV. Changes in the vascular bed of the brain in sudden death of young people. Forensic medical examination. 2018;61(1):55-9. (In Russ.) Шилова М. А., Друк И. В., Глоба И. В. Изменения сосудистого русла головного мозга при внезапной смерти лиц молодого возраста. Судебно-медицинская экспертиза. 2018;61(1):55-9.
19. Pigolkin YuI, Shylova MA, Zakharov SN, et al. The sudden death among the young persons under effect of the different forms of physical loads. Forensic Medical Expertise. 2019;62(1):50-5. (In Russ.) Пиголкин Ю. И., Шилова М. А., Захаров С. Н. и др. Внезапная смерть лиц молодого возраста при различных видах физической нагрузки. Судебно-медицинская экспертиза. 2019;62(1):50-5.
20. Druk IV, Nechaeva GI, Lyalyukova EA, Drokina OV. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, factors of formation. Lechaschi Vrach. 2014;(6):72-8. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Дрокина О. В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. Лечащий врач. 2014;(6):72-8.
21. Druk IV, Nechaeva GI. Valve the syndrome of connective tissue dysplasia: characteristic clinical manifestations, the prognosis of the course. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(8):32-9. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И. Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(8):32-9.
22. Smyalovsky VE, Drug IV, Smyalovsky DV. Features of the course of intracranial arterial aneurysms and arteriovenous malformations in patients with connective tissue dysplasia Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. 2014;114(8):304. (In Russ.) Смяловский В. Э., Друк И. В., Смяловский Д. В. Особенности течение интракраниальных артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014;114(8):304.
23. Druk IV, Rozhdestvenskiĭ AS, Smyalovsky DV, et al. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(12-2):15-22. (In Russ.) Друк И. В., Рождественский А. С., Смяловский Д. В. и др. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(12-2):15-22. doi:10.17116/jnevro201811812215.
24. Nechaeva G, Druk I, Potapov V. Arrhythmias among patients with multiple connective tissue abnormalities. European Heart Journal Supplements. 2014;1472.
25. Druk I, Nechaeva G, Smjalovskij V, et al. The prevalence of non-fatal adverse cardiovascular events among young patients with multiple abnormalities of connective tissue:7-year follow-up. European Heart Journal. 2013;34:5170. doi:10.1093/eurheartj/eht310.P5170.
26. Druk IV, Nechaeva GI, Aseeva OV, et al. Personalized assessment of the risk of adverse cardiovascular complications in young patients with connective tissue dysplasia. Kardiologiia. 2015;55(3):75-84. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И., Осеева О. В. и др. Персонифицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2015;55(3):75-84.
27. Potapov VV, Druk IV, Nechaeva GI, et al. Exercise tolerance and speckle tracking characteristics of right ventricular myocardial deformity in young patients with connective tissue dysplasia, circulatory pathology and cardiac surgery. 2014;1:42-6. (In Russ.) Потапов В. В., Друк И. В., Нечаева Г. И. и др. Толерантность к физической нагрузке и speckle tracking-характеристики деформации миокарда правого желудочка у пациентов молодо-

го возраста с дисплазией соединительной ткани Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;1:42-6.
28. Loginova EN, Nechaeva GI, Dakuko AN, et al. Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated connective tissue disease and arrhythmia. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(12):5665. (In Russ.) Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н. и др. Продольная деформация миокарда левого желудочка у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и аритмией. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5665. doi:10.15829/1560-4071-2023-5665.
29. Loginova EN, Nechaeva GI, Dakuko AN, et al. Assessment of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with arrhythmia due to undifferentiated connective tissue disease. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5641. (In Russ.) Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н. и др. Оценка уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с аритмией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5641. doi:10.15829/1560-4071-2023-5641.
30. Druk IV, Nechaeva GI. Methodology of providing therapeutic and preventive care to young patients with cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia: a short-term assessment of effectiveness. Medical science and education of the Urals. 2015;16(2-1):13-7. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И. Методология оказания лечебно-профилактической помощи пациентам молодого возраста с кардиоваскулярными синдромами дисплазии соединительной ткани: краткосрочная оценка эффективности. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(2-1):13-7.
31. Lindsey ML, Jung M, Hall ME, DeLeon-Pennell KY. Proteomic analysis of the cardiac extracellular matrix: clinical research applications. Expert Rev Proteomics. 2018;15(2):105-12. doi:10.1080/14789450.2018.1421947.
32. Cui H, Chen Y, Li K, et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection. Eur Heart J. 2021;42(42):4373-85. doi:10.1093/eurheartj/ehab605.
33. Li XJ, Pan HT, Chen JJ, et al. Proteomics of Uterosacral Ligament Connective Tissue from Women with and without Pelvic Organ Prolapse. Proteomics Clin Appl. 2019;13(4):e1800086. doi:10.1002/prca.201800086.
34. Shen YH, LeMaire SA. Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections. Curr Probl Surg. 2017;54(3):95-155. doi:10.1067/j.cpsurg.2017.01.001.
35. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. Vasc Med. 2020;25(1):63-77. doi:10.1177/1358863X19886361.

*Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4289.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-4289
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

# Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Пульмонология: от реалий клинической практики к перспективным разработкам"

Драпкина О. М.[1], Авдеев С. Н.[2,3], Бельтюков Е. К.[4], Наумова В. В.[4], Киселева Д. В.[4], Будневский А. В.[5], Овсянников Е. С.[5], Фейгельман С. Н.[5], Токмачев Р. Е.[5], Гарбузова Е. В.[1], Ливзан М. А.[6], Ершова А. И.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; [3]ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России. Москва; [4]ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России. Екатеринбург; [5]ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж; [6]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

**Ключевые слова:** совет по терапевтическим наукам РАН, пульмонология, бронхиальная астма, кашель, кардиореспираторный анализ.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 22/11-2024
**Принята к публикации** 25/11-2024

BY 4.0

**Для цитирования:** Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Бельтюков Е. К., Наумова В. В., Киселева Д. В., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Фейгельман С. Н., Токмачев Р. Е., Гарбузова Е. В., Ливзан М. А., Ершова А. И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Пульмонология: от реалий клинической практики к перспективным разработкам". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4289. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4289. EDN NITHJR

# The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Pulmonology: from real clinical practice to promising developments"

Drapkina O. M.[1], Avdeev S. N.[2,3], Beltyukov E. K.[4], Naumova V. V.[4], Kiseleva D. V.[4], Budnevsky A. V.[5], Ovsyannikov E. S.[5], Feigelman S. N.[5], Tokmachev R. E.[5], Garbuzova E. V.[1], Livzan M. A.[6], Ershova A. I.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow; [3]Pulmonology Scientific Research Institute. Moscow; [4]Ural State Medical University. Ekaterinburg; [5]N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; [6]Omsk State Medical University. Omsk, Russia

**Keywords:** Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, pulmonology, bronchial asthma, cough, cardiorespiratory analysis.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Avdeev S. N. ORCID: 0000-0002-5999-2150, Beltyukov E. K. ORCID: 0000-0003-2485-2243, Naumova V. V. ORCID: 0000-0002-3028-2657, Kiseleva D. V. ORCID: 0000-0002-7847-5415, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Ovsyannikov E. S. ORCID: 0000-0002-8545-6255, Feigel-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Авдеев С. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии института клинической медицины; руководитель клинического отдела, главный внештатный специалист по пульмонологии Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5999-2150, Бельтюков Е. К. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Минздрава России в Уральском федеральном округе и Минздрава Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-2485-2243, Наумова В. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-3028-2657, Киселева Д. В. — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-7847-5415, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, заслуженный изобретатель Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Овсянников Е. С. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8545-6255, Фейгельман С. Н. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4128-6044, Токмачев Р. Е. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, директор научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Гарбузова Е. В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

man S. N. ORCID: 0000-0003-4128-6044, Tokmachev R. E. ORCID: 0000-0001-6379-4635, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 22/11-2024
**Accepted:** 25/11-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Avdeev S. N., Beltyukov E. K., Naumova V. V., Kiseleva D. V., Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Feigelman S. N., Tokmachev R. E., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Pulmonology: from real clinical practice to promising developments". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4289. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4289. EDN NITHJR

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

21.10.2024 состоялось очередное заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России в области пульмонологии. Данное заседание является продолжением марафона научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема заседания — "Пульмонология: от реалий клинической практики к перспективным разработкам". Целью заседания стало представление и обсуждение результатов исследований терапевтических кафедр страны, посвященных вопросам лечения пациентов с различными заболеваниями легких и перспективным диагностическими разработками. Заседание приветственным словом открыли председатели: академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О. М. и академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель клинического отдела ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, главный внештатный пульмонолог Минздрава России Авдеев С. Н. В ходе заседания были заслушаны доклады Бельтюкова Е. К., Будневского А. В., Токмачева Р. Е. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

## Тема доклада: Иммунобиологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики

*Бельтюков Евгений Кронидович — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Минздрава Свердловской области и Минздрава России в Уральском федеральном округе, Заслуженный врач Российской Федерации*

*Наумова Вероника Викторовна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России*

*Киселева Дарина Викторовна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России*

В Свердловской области иммунобиологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) в рамках регистра проводится с 2016г. С января 2020г стартовала разгруппировка клинико-статистических групп дневного стационара для генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволило децентрализовать таргетную терапию, сделав её доступной для отдаленных городов и районов области, снизить риск инфицирования в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и уменьшить финансовую нагрузку на медицинские организации. Обязательным условием назначения иммунобиологической терапии и включения больного ТБА в регистр[1] является фенотипирование астмы. Для облегчения определения аллергического фенотипа астмы и выбора ГИБП нами применяется аллерготест Phadiatop[2] [1] и схема "Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии/препарата (анти-IgE или анти-IL4R,13 или анти-

[1] Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622647 Российская Федерация. Данные по наблюдению за пациентами с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, получающими таргетную терапию: № 2023622325: заявл. 21.07.2023: опубл. 02.08.2023. В. В. Наумова, Е. К. Бельтюков, Д. В. Киселева.

[2] Патент на изобретение № 2786010 Российская Федерация. Способ диагностики аллергической тяжелой бронхиальной астмы: № 2022100314: заявл. 11.01.2022: опубл. 15.12.2022. В. В. Наумова, Е. К. Бельтюков, Д. В. Киселева, В. Х. Абдуллаев; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет"; Министерства здравоохранения Российской Федерации.

IL5)"[3]. В январе 2024г в регистре состояло 198 пациентов с ТБА, из них 35% с аллергическим фенотипом, 46% — с неаллергической эозинофильной ТБА, 19% — со смешанной астмой. Результаты наших исследований в реальной клинической практике, в т.ч. прямые сравнительные [2-6], показали статистически значимую эффективность ГИБП, назначенных в соответствии с предложенным алгоритмом выбора ГИБП у больных ТБА. При этом 70,7% больных астмой продолжили таргетную терапию, 17,2% пациентов завершили лечение ГИБП, в основном по личным причинам, а у 12,1% больных ТБА стартовые ГИБП в течение 11-21 мес. утратили свою первоначальную эффективность и были заменены на препарат второй линии — дупилумаб [7]. По данным международного регистра тяжелой астмы CHRONICLE, завершили таргетную терапию 10,2% больных ТБА, и были переключены на другой ГИБП — 10,8% [8]. Анти-IL4R,13-терапия у наших переключенных пациентов продемонстрировала эффективность через 4 и 12 мес. таргетной терапии в виде статистически и клинически значимых повышения уровня контроля над астмой, объема форсированного выдоха за 1 первую секунду, улучшения качества жизни, отмены системных глюкокортикостероидов и уменьшения назальных симптомов [7].

## Тема доклада: Аппаратно-программный комплекс для дистанционного мониторирования и анализа кашля

*Будневский Андрей Валериевич — д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, проректор по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии*

Кашель — одна из самых частых жалоб пациентов, обращающихся к врачам первичного звена. Современные методы диагностики, применяемые в клинической практике, являются субъективными и трудоемкими, что затягивает диагностический поиск, в результате чего увеличиваются сроки временной нетрудоспособности, назначается неадекватная терапия и ухудшается прогноз [9, 10].

Во всем мире активно ведется разработка объективных и точных методов оценки кашля. Первая попытка была предпринята в 1950г, Hoglund NJ, et al. определяли пороги кашлевой чувствительности путем вдыхания аммония в разных концентрациях. Вокруг грудной клетки пациента был закреплен пневмограф, соединенный с капсулой Маррея [11]. В 1974г Thomas J, et al. записывали звуки кашля с помощью микрофона, закрепленного в области шеи [12]. В 1989г Провоторов В. М. и др. разработали индикатор кашлевых толчков, который при помощи микрофона и акселерометра регистрировал эпизоды кашля [13]. 2000-е — эра компьютерной обработки сигналов и машинного обучения, поставившая новые задачи перед специалистами респираторной медицины.

Созданный сотрудниками кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко аппаратно-программный комплекс для дистанционного мониторирования и анализа кашля при одновременном срабатывании микрофона и акселерометра-гироскопа фиксирует кашлевые эпизоды с возможностью их хранения и оценки на сервере. При помощи спектрального анализа кашля можно проводить дифференциальную диагностику респираторной и нереспираторной патологии, т.к. каждая нозология имеет характерные амплитудно-частотно-энергетические характеристики звуков кашля [14].

Прибор позволяет определять наличие кашля, проводить его суточное мониторирование, а также оценивать эффективность про- и антитуссивной терапии. При помощи оригинальной методики спектрального анализа были выявлены значимые различия между звуками кашля больных COVID-19, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, что может иметь значение для дифференциальной диагностики этих заболеваний с использованием оригинальных прогностических моделей [15]. В 2022г была разработана и апробирована прогностическая модель определения вероятности COVID-19 с высокой чувствительностью и специфичностью, получен патент на изобретение [16]. Планируется совершенствование данной методики и изучение характеристик звуков кашля при других нозологиях с созданием федеральной базы данных и обучением нейронной сети.

## Тема доклада: Система кардиореспираторного анализа

*Будневский Андрей Валериевич — д.м.н. профессор, заслуженный изобретатель РФ, проректор по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии*

*Токмачев Роман Евгеньевич — директор НИИ экспериментальной биологии и медицины, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

Одним из наиболее распространенных диагностических тестов, позволяющих оценить толерантность к физической нагрузке, наилучшим образом отражающий уровень физической актив-

[3] Патент на промышленный образец № 141001 Российская Федерация. Схема "Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (анти-IgE или анти-IL4R,13 или анти-IL5": № 2023505901: заявл. 22.11.2023: опубл. 14.03.2024. В. В. Наумова, Е. К. Бельтюков, Д. В. Киселева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ности в повседневной жизни, является тест шестиминутной ходьбы [17, 18]. Однако общепринятая методика проведения теста не предусматривает решение задачи объективизации состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем при его проведении, в связи с чем его применение в основном ограничено диагностическим использованием [19].

В связи с этим особое значение имеет создание аппаратно-программных комплексов для оценки функционального состояния пациентов с хронической соматической патологией при проведении теста шестиминутной ходьбы [20]. Инновационная разработка кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко — система кардио-респираторного анализа — позволяет объективизировать одышку, возникающую у пациентов при физической активности, за счет сбора, обработки и воспроизведения трендов следующих показателей: частоты сердечных сокращений, сатурации крови кислородом, частоты дыхательных движений, электрокардиографии и расстояния, пройденного пациентом[4].

Возможность хранения данных позволяет отслеживать изменения в соотношении изучаемых показателей в течение времени, что делает возможным использовать устройство не только в диагностических целях, но и для контроля специалистами эффективности медикаментозной терапии, в реабилитационных программах (оценка влияния физических тренировок на клиническое течение заболеваний) [21].

Планируется совершенствование данной методики и изучение возможности использования устройства для самоконтроля функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациентами в амбулаторных условиях.

## Заключение

Представленные сегодня разработки терапевтических кафедр — это уникальные продукты, которые актуальны в практике врачей-пульмонологов и аллергологов-иммунологов. Некоторые разработки не имеют аналогов не только на российском, но и на мировом рынке. Продукты, разработанные в рамках представленных на заседании проектов, имеют мощный потенциал применения, в связи с чем актуальным представляется их вывод на промышленный уровень и последующее широкое внедрение в практику здравоохранения.

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

[4] Токмачев Р. Е., Максимов А. В., Будневский А. В. и др. Патент РФ на изобретение № 2 637 917. 2017. Бюл. № 34. Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния.

## Литература/References


1. Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. Front Immunol. 2022;13:941492. doi:10.3389/fimmu.2022.941492.
2. Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV. Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice. Russian Journal of Allergy. 2022;19(1):67-79. (In Russ.) Наумова В. В., Бельтюков Е. К., Киселева Д. В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике. Российский аллергологический журнал. 2022;19(1):67-79. doi:10.36691/RJA1519.
3. Naumova VV, Kiseleva DV, Beltyukov EK, Starikova YaR. Anti-IL-4,13 strategy in management of comormid patients in the regional register of severe bronchial asthma. Russian Journal of Allergy. 2022;19(4):435-46. (In Russ.) Наумова В. В., Киселева Д. В., Бельтюков Е. К., Старикова Я. Р. Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой. Российский аллергологический журнал. 2022;19(4):435-46. doi:10.36691/RJA1580.
4. Naumova VV, Beltyukov EK, Abdullaev VCh, et al. Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(4):8-17. (In Russ.) Наумова В. В., Бельтюков Е. К., Абдуллаев В. Х. и др. Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области. Медицинский совет. 2023;17(4):8-17. doi:10.21518/ms2023-050.
5. Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, et al. Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(20):18-27. (In Russ.) Наумова В. В., Бельтюков Е. К., Ковтун О. П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. Медицинский совет. 2023;17(20):18-27. doi:10.21518/ms2023-308.
6. Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, et al. Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Rα therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma. Meditsinskiy Sovet. 2024;18(9):74-86. (In Russ.) Наумова В. В., Бельтюков Е. К., Ковтун О. П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Rα-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. Медицинский совет. 2024;18(9):74-86. doi:10.21518/ms2024-195.
7. Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV, et al. Targeted therapy for severe asthma: switching biological agents in real clinical practice, causes, and consequences. Russian Journal of Allergy. 2023;20(4):439-54. (In Russ.) Наумова В. В., Бельтюков Е. К., Киселева Д. В. и др. Таргетная терапия тяжёлой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике — причины и следствие. Российский аллергологический журнал. 2023;20(4):439-54. doi:10.36691/RJA15993.

8. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: Data from the international severe asthma registry and the US CHRONICLE study. J Asthma Allergy. 2022;15:63-78. doi:10.2147/JAA.S328653.
9. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and metaanalysis. Eur Respir J. 2015;45(5):1479-81. doi:10.1183/09031936.00218714.
10. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur. Respir. J. 2020;55:1901136. doi:10.1183/13993003.01136-2019.
11. Hoglund NJ, Michaelsson M. A method for determining the cough threshold with some preliminary experiments on the effect of codeine. Acta Physiol Scand. 1950;21(2-3):168-73. doi:10.1111/j.1748-1716.1950.tb00724.x.
12. Thomas J, Heurich AE, Shepherd DA, Sanzari NP. A system for the clinical assessment of the antitussive activity of caramiphen. Curr Ther Resp. 1974;10:1082-90.
13. Provotorov VM, Bilchenko LV, Romashov BB. Peculiarities of spectral tussography in patients with bronchial asthma and diabetes. Pulmonologiya. 2000;(2):56-62. (In Russ.) Провоторов В. М., Бильченко Л. В., Ромашов Б. Б. Особенности спектральной туссографии у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. Пульмонология. 2000;(2):56-62.
14. Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, et al. Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19. PULMONOLOGIYA. 2022;32(6):834-41. (In Russ.) Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С. и др. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19. Пульмонология. 2022;32(6):834-41. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841.
15. Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV, Shkatova YS. Influence of Anxiety/Depression on the Subjective Evaluation of Cough in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity. Medicina (Kaunas). 2019;55(5):134. doi:10.3390/medicina55050134.
16. Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Avdeev SN, et al. The role of spectral analysis of cough sounds in the diagnosis of COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):228-32. (In Russ.) Будневский А. В., Овсянников Е. С., Авдеев С. Н. и др. Роль спектрального анализа звуков кашля в диагностике COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):228-32. doi:10.26442/00403660.2024.03.202636.
17. Bubnova MG, Persianova-Dubrova AL. Application of the six-minute walk test in cardiac rehabilitation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2561. (In Russ.) Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2561. doi:10.15829/1728-8800-2020-2561.
18. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
19. Budnevsky AV, Kravchenko AYa, Tokmachev RE, et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic possibilities of using the 6-minute walk test in patients with chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2460. (In Russ.) Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е. и др. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2460. doi:10.15829/1728-8800-2020-2460.
20. Tokmachev RE, Mukhortova MS, Budnevsky AV, et al. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):62-8. (In Russ.) Токмачев Р. Е., Мухортова М. С., Будневский А. В. и др. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-62-68.
21. Tokmachev RE, Kravchenko AYa, Budnevsky AV. Chronic heart failure with metabolic syndrome: optimization of medical and preventive measures. System analysis and management in biomedical systems. 2017;16(3):493-502. (In Russ.) Токмачев Р. Е., Кравченко А. Я., Будневский А. В. Хроническая сердечная недостаточность в сочетании с метаболическим синдромом: оптимизация лечебно-профилактических мероприятий. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017;16(3):493-502.

# Редакция журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" выражает огромную благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2024 года и помогали принимать редакционные решения

**Наши рецензенты:**

Абдуллаева (Кубекова) Алия Салаватовна (Астрахань), Авксентьева Мария Владимировна (Москва), Акашева Дарига Уайдинична (Москва), Акимова Анна Валерьевна (Екатеринбург), Акимова Екатерина Викторовна (Тюмень), Акулин Игорь Михайлович (Санкт-Петербург), Андреева Галия Фатиховна (Москва), Анциферова Александра Александровна (Москва), Арабидзе Григорий Гурамович (Москва), Артемьева Галина Борисовна (Рязань), Агальцов Михаил Викторович (Москва), Алиева Амина Магомедовна (Москва), Аничков Дмитрий Александрович (Москва), Апалько Светлана Вячеславовна (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Надир Мигдатович (Москва), Бадтиева Виктория Асланбековна (Москва), Баланова Юлия Андреевна (Москва), Балахонова Татьяна Валентиновна (Москва), Барбараш Ольга Леонидовна (Кемерово), Барбитов Юрий Александрович (Санкт-Петербург), Белялов Фарид Исмагильевич (Иркутск), Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва), Беркович Ольга Александровна (Санкт-Петербург), Бернс Светлана Александровна (Москва), Берикашвили Леван Бондоевич (Москва), Берштейн Леонид Львович (Санкт-Петербург), Благова Ольга Владимировна (Москва), Бобров Андрей Львович (Санкт-Петербург), Боровкова Наталья Юрьевна (Нижний Новгород), Болдырева Юлия Викторовна (Тюмень), Болотова Елена Валентиновна (Краснодар), Бубнова Мария Геннадьевна (Москва), Бунова Анна Сергеевна (Москва), Булгакова Светлана Викторовна (Самара), Бурмистрова Лариса Федоровна (Пенза), Бушуева Ольга Юрьевна (Курск), Васильев Дмитрий Константинович (Москва), Васина Любовь Васильевна (Санкт-Петербург), Ваховская Татьяна Викторовна (Москва), Вайханская Татьяна Геннадьевна (Минск, Беларусь), Ветряков Олег Викторович (Санкт-Петербург), Веремеев Алексей Владимирович (Москва), Владзимирский Антон Вячеславович (Москва), Власов Тимур Дмитриевич (Санкт-Петербург), Власова (Григорьева) Татьяна Ивановна (Саранск), Вилков Владимир Галикович (Москва), Виллевальде Светлана Вадимовна (Санкт-Петербург), Виноградова Надежда Георгиевна (Нижний Новгород), Воробьев Сергей Владиславович (Ростов-на-Дону), Вошев Дмитрий Васильевич (Москва), Выхристенко Людмила Ростиславна (Витебск, Беларусь), Гайсёнок Олег Владимирович (Москва), Гамбарян Маринэ Генриевна (Москва), Гарганеева Алла Анатольевна (Томск), Гафаров Валерий Васильевич (Новосибирск), Гуревич Константин Георгиевич (Москва), Гёлецян Лилит Генриковна (Москва), Генкель Вадим Викторович (Челябинск), Глезер Мария Генриховна (Москва), Глотов Андрей Сергеевич (Санкт-Петербург), Глотов Олег Сергеевич (Санкт-Петербург), Голодников Иван Иванович (Москва), Гомыранова Наталья Вячеславовна (Москва), Горенков Роман Викторович (Москва), Горбунов Владимир Михайлович (Москва), Горбунова Елена Владимировна (Кемерово), Горшков Александр Юрьевич (Москва), Гурьева Вера Маратовна (Москва), Гривцова Людмила Юрьевна (Обнинск), Гринштейн Юрий Исаевич (Красноярск), Громова Ольга Игоревна (Москва), Груздева Ольга Викторовна (Кемерово), Давтян Карапет Вовaевич (Москва), Давыдов Евгений Леонардович (Красноярск), Дадаева Валида Арсланалиевна (Москва), Денисова Ольга Александровна (Омск), Дергунов Александр Дмитриевич (Москва), Дехарь Василий Викторович (Барнаул), Джагаров Дмитрий Эдуардович (Москва), Джиоева Ольга Николаевна (Москва), Долгалёв Игорь Владимирович (Томск), Дудинская Екатерина Наильевна (Москва), Драгомирецкая Наталья Александровна (Москва), Дружилов Марк Андреевич (Петрозаводск), Еганян Рузанна Азатовна (Москва), Ежов Марат Владиславович (Москва), Енукашвили Натэлла Иосифовна (Москва), Елиашевич Софья Олеговна (Москва), Ершова Александра Игоревна (Москва), Ефименко Анастасия Юрьевна (Москва), Жарикова Анастасия Александровна (Москва), Желяков Евгений Геннадьевич (Москва), Журавлева Марина Владимировна (Москва), Завадовский Константин Валерьевич (Томск), Заирова Алсу Рафхатовна (Москва), Загребельный Александр Васильевич (Москва), Захарьян Елена Аркадьевна (Симферополь), Зыков Михаил Валерьевич (Сочи), Иваницкий Эдуард Алексеевич (Красноярск), Иванова Алла Ефимовна (Москва), Иванова Инна Александровна (Ростов-на-Дону), Иванова Екатерина Сергеевна (Москва), Измайлова Ольга Викторовна (Москва), Ильгисонис Ирина Сергеевна (Москва), Имаева Асия Эмвяровна (Москва), Индукаева Елена Владимировна (Кемерово), Исайкина Олеся Юрьевна (Москва), Искендеров (Искандеров) Бахрам Гусейнович (Москва), Кавешников Владимир Сергеевич (Томск), Казаева Наталья Анатольевна (Минск, Беларусь), Казанцев Антон Николаевич (Кострома), Какорина Екатерина Петровна (Мос-

ква), Калинина Анна Михайловна (Москва), Карамнова Наталья Станиславовна (Москва), Карпов Юрий Александрович (Москва), Карунас Александра Станиславовна (Уфа), Кашталап Василий Васильевич (Кемерово), Кириллова Венера Вячеславовна (Екатеринбург), Кирюхина Лариса Дмитриевна (Санкт-Петербург), Киселев Антон Робертович (Москва), Киселева Анна Витальевна (Москва), Ковалева Ольга Владимировна (Москва), Колос Игорь Петрович (Москва), Комаров Андрей Леонидович (Москва), Комков Артем Андреевич (Москва), Комиссарова (Владимирова) Светлана Михайловна (Минск, Беларусь), Концевая Анна Васильевна (Москва), Космачева Елена Дмитриевна (Краснодар), Костецкая Татьяна Владимировна (Минск, Беларусь), Кособокова Екатерина Николаевна (Москва), Костенко Виктор Авенирович (Санкт-Петербург), Копылова Оксана Викторовна (Москва), Кожевникова Мария Владимировна (Москва), Котов Сергей Викторович (Москва), Котова Марина Борисовна (Москва), Кочергин Никита Александрович (Кемерово), Корецкий Сергей Николаевич (Москва), Крестьянинов Олег Викторович (Новосибирск), Кривошапова Кристина Евгеньевна (Кемерово), Кужелева Елена Андреевна (Томск), Кулеш Алексей Александрович (Пермь), Куликов Алексей Алексеевич (Москва), Куликова Марина Сергеевна (Москва), Кувшинов Дмитрий Юрьевич (Кемерово), Кутихин Антон Геннадьевич (Кемерово), Кутишенко Наталья Петровна (Москва), Курмаев Дмитрий Петрович (Самара), Куценко Владимир Александрович (Москва), Климович Ирина Алексеевна (Москва), Лазарева Наталия Витальевна (Москва), Лузина (Федорова) Александра Вячеславовна (Москва), Ларина Вера Николаевна (Москва), Липатова Татьяна Евгеньевна (Саратов), Лобанова (Сапожникова) Кристина Геннадьевна (Москва), Лукина Юлия Владимировна (Москва), Луконин Илья Андреевич (Краснодар), Максимова Марина Юрьевна (Москва), Мандель Ирина Аркадьевна (Москва), Маношкина Елена Михайловна (Москва), Мамчур Сергей Евгеньевич (Кемерово), Мазур Евгений Станиславович (Тверь), Мазуренко Сергей Олегович (Санкт-Петербург), Макаров Сергей Анатольевич (Кемерово), Макарова Надежда Александровна (Челябинск), Макарова Анна Юрьевна (Москва), Максимов Сергей Алексеевич (Москва), Максимович (Дужая) Наталия Евгеньевна (Гродно Беларусь), Мамедов Мехман Ниязиевич (Москва), Мареев Юрий Вячеславович (Москва), Маркова (Портянова) Татьяна Николаевна (Москва), Мартынюк Тамила Витальевна (Москва), Марцевич Сергей Юрьевич (Москва), Метельская Виктория Алексеевна (Москва), Медведева Елена Александровна (Санкт-Петербург), Меньшикова Лариса Ивановна (Москва), Мешков Алексей Николаевич (Москва), Мулерова (Ленц) Татьяна Александровна (Кемерово), Муравьев Алексей Васильевич (Ярославль), Муратов Ренат Муратович (Москва), Муканеева Динара Кяримовна (Москва), Минушкина Лариса Олеговна (Москва), Мицура Виктор Михайлович (Гомель, Беларусь), Михайлова Оксана Олеговна (Москва), Мирошников Александр Борисович (Москва), Мозес Вадим Гельевич (Кемерово), Мосейчук Ксения Анатольевна (Рязань), Навасардян Артур Рубенович (Москва), Напалков Дмитрий Александрович (Москва), Насыхова Юлия Алмазовна (Санкт-Петербург), Нехаева Татьяна Леонидовна (Санкт-Петербург), Николаев Александр Аркадьевич (Астрахань), Николаев Николай Анатольевич (Омск), Неминущий Николай Михайлович (Москва), Небиеридзе Давид Васильевич (Москва), Округин Сергей Анатольевич (Томск), Ойноткинова Ольга Шонкоровна (Москва), Олейников Валентин Элиевич (Пенза), Осипова Ирина Владимировна (Барнаул), Осипова Ольга Александровна (Москва), Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва), Орлов Сергей Александрович (Москва), Орлова (Смолина) Наталья Васильевна (Москва), Пармон Елена Валерьевна (Санкт-Петербург), Пекарский Станислав Евгеньевич (Томск), Петров Вадим Сергеевич (Рязань), Петрова Марина Михайловна (Красноярск), Петросян Карен Валерьевич (Москва), Перхов Владимир Иванович (Москва), Писаренко Олег Иванович (Москва), Пинхасов Борис Борисович (Новосибирск), Плещёв Игорь Евгеньевич (Ярославль), Погожева Алла Владимировна (Москва), Погорелова Ольга Александровна (Москва), Пуздряк Петр Дмитриевич (Санкт-Петербург), Пучиньян Даниил Миронович (Саратов), Переверзева Кристина Геннадьевна (Рязань), Поветкин Сергей Владимирович (Курск), Покровская Мария Сергеевна (Москва), Поликутина Ольга Михайловна (Кемерово), Полтавская Мария Георгиевна (Москва), Полякова Светлана Игоревна (Москва), Посненкова Ольга Михайловна (Саратов), Попова Наталья Митрофановна (Ижевск), Попович Марина Викторовна (Москва), Потиевская Вера Исааковна (Москва), Почешхова Эльвира Аслановна (Краснодар), Пырикова Наталья Викторовна (Барнаул), Проваторов Сергей Ильич (Москва), Рачин Андрей Петрович (Москва), Ревуненков Григорий Валерьевич (Москва), Резник Елена Владимировна (Москва), Рожкова Надежда Ивановна (Москва), Родионов Антон Владимирович (Москва), Ротарь Оксана Петровна (Санкт-Петербург), Руденко Борис Александрович (Москва), Рунихина Надежда Константиновна (Москва), Рымар Оксана Дмитриевна (Новосибирск), Саидова Марина Абдулатиповна (Москва), Самородская Ирина Владимировна (Москва), Сабирова Дина Рашидовна (Казань), Сваровская Алла Владимировна (Томск), Скалецкий Константин Владимирович (Краснодар), Соловьева Анжела Ев-

геньевна (Санкт-Петербург), Сон Ирина Михайловна (Москва), Стаценко Михаил Евгеньевич (Волгоград), Седов Всеволод Парисович (Москва), Седых Дарья Юрьевна (Кемерово), Семенов Владимир Юрьевич (Москва), Семенов Станислав Евгеньевич (Кемерово), Семененко Татьяна Анатольевна (Курск), Сененко Алия Шамильевна (Москва), Симоненко Мария Андреевна (Санкт-Петербург), Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), Скрипникова Ирина Анатольевна (Москва), Смирнова Мария Дмитриевна (Москва), Смирнова Марина Игоревна (Москва), Стукалова Ольга Владимировна (Москва), Стуклов Николай Игоревич (Москва), Стрюк Раиса Ивановна (Москва), Суворов Александр Юрьевич (Нижний Новгород), Сумин Алексей Николаевич (Кемерово), Суслин Сергей Александрович (Самара), Сухоруков Владимир Сергеевич (Москва), Сысоева Ольга Владимировна (Москва), Тарасов Алексей Владимирович (Москва), Таратухин Евгений Олегович (Москва), Тарзиманова Аида Ильгизовна (Москва), Терещенко Андрей Сергеевич (Москва), Тимофеев Юрий Сергеевич (Москва), Толпыгина Светлана Николаевна (Москва), Топтыгина (Межнева) Анна Павловна (Москва), Трубникова Ольга Александровна (Кемерово), Тыренко Вадим Витальевич (Санкт-Петербург), Углева Светлана Викторовна (Москва), Уразгильдеева Сорейя Асафовна (Санкт-Петербург), Ускач Татьяна Марковна (Москва), Усова Екатерина Витальевна (Москва), Филатова Ольга Владиленовна (Москва), Федорович Андрей Александрович (Москва), Федоткина Юлия Александровна (Москва), Фендрикова Александра Вадимовна (Краснодар), Филиппов Евгений Владимирович (Рязань), Фофанова Татьяна Вениаминовна (Москва), Хаишева Лариса Анатольевна (Ростов-на-Дону), Харлап Мария Сергеевна (Москва), Харсеева Галина Георгиевна (Ростов-на-Дону), Циванюк Михаил Михайлович (п. Русский), Чаулин Алексей Михайлович (Самара), Чащин Михаил Георгиевич (Москва), Чижов Петр Александрович (Ярославль), Чичкова Наталья Васильевна (Москва), Чипигина Наталия Семеновна (Москва), Чернявина Анна Ивановна (Москва), Черных Татьяна Михайловна (Воронеж), Чугунов Иван Александрович (Москва), Чумакова Ольга Сергеевна (Москва), Чулков Василий Сергеевич (Великий Новгород), Шабалин Владимир Викторович (Красноярск), Шальнова Светлана Анатольевна (Москва), Шапошник Игорь Иосифович (Челябинск), Шарафеев Айдар Зайтунович (Казань), Шахтшнейдер Елена Владимировна (Новосибирск), Шварц Владимир Александрович (Москва), Шишкова Вероника Николаевна (Москва), Шевцова Вероника Ивановна (Воронеж), Щекочихин Дмитрий Юрьевич (Москва), Шепель Руслан Николаевич (Москва), Шехян Грант Георгиевич (Москва), Шмалий Анна Викторовна (Сочи), Шутемова Елена Алексеевна (Иваново), Шукуров Фирдавс Баходурович (Москва), Шумилина Маргарита Владимировна (Москва), Шурупова Ирина Владимировна (Москва), Эрлих Алексей Дмитриевич (Москва), Юрин Олег Геральдович (Москва), Юферева Юлия Михайловна (Москва), Ющук Елена Николаевна (Москва), Явелов Игорь Семёнович (Москва), Яфарова Адель Айратовна (Москва), Яровая Елена Борисовна (Москва), Яркова Валентина Григорьевна (Тюмень), Яхонтов Давыд Александрович (Новосибирск), Яшина Мария Николаевна (Санкт-Петербург).

# ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2024 ГОДУ

**RU.SCIENTIA sine finibus**

*Мамедов М. Н., Родионова Ю. В.*
Российская наука на 35-м международном конгрессе кардиологов "Великая стена" и Азиатском конгрессе кардиологов 2024 ..... 2024;23(12):349-352

**Оригинальные статьи**

*Балановская Е. В., Потанина А. Ю., Кошель С. М., Адамов Д. С., Евсюков И. В., Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н.*
Технология оценки частот ДНК-маркеров в многонациональных административных единицах по данным о коренном народонаселении в связи с заболеваемостью (на примере сердечно-сосудистых заболеваний) ..... 2024;23(11):52-73

*Барбитов Ю. А., Лазарева Т. Е., Насыхова Ю. А., Беспалова О. Н., Глотов А. С.*
Использование масштабных коллекций образцов для оценки частоты носительства вариантов, связанных с невынашиванием беременности ..... 2024;23(11):74-79

*Воробьев А. С., Донников М. Ю., Глотов О. С., Коваленко Л. В., Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Дренина Ю. А., Морозкина А. В., Чернышева Г. Н.*
Исследование маркеров транспорта и обмена липопротеинов у больных инфарктом миокарда в коллекции образцов крови лаборатории "Биобанк Югры" ..... 2024;23(11):37-43

*Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Покровская М. С., Ефимова И. А., Лимонова А. С., Блохина А. В., Серебрянская З. З., Сметнев С. А., Михайлина В. И., Мясников Р. П., Киселева А. В., Гарбузова Е. В., Метельская В. А., Борисова А. Л., Драпкина О. М.*
Формирование коллекции биообразцов в биобанке для решения задач персонализированной медицины ..... 2024;23(11):17-28

*Мальченкова А. А., Кособокова Е. Н.*
Артефакты анализа при идентификации клеточных линий методом профилирования на основе коротких тандемных повторов ..... 2024;23(11):80-91

*Омельчук Е. П., Тимошкина Н. Н., Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Росторгуев Э. Е., Новикова И. А., Кит О. И.*
Создание коллекции образцов плазмы для поиска диагностических биомаркеров глиальных опухолей ..... 2024;23(11):29-36

*Семененко Т. А., Акимкин В. Г., Соломай Т. В.*
Банк данных геномных последовательностей патогенных микроорганизмов и его роль в осуществлении эпидемиологического надзора ..... 2024;23(11):44-51

**COVID-19 и болезни системы кровообращения**

*Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Драпкина О. М.*
Вакцинация против вируса SARS-CoV-2 у лиц с коморбидной патологией ..... 2024;23(12):182-188

*Драпкина О. М., Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Покровская М. С.*
Частота развития новой коронавирусной инфекции после вакцинации разными типами вакцин против вируса SARS-CoV-2 ..... 2024;23(12):189-194

*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 ..... 2024;23(10):74-81

**Артериальная гипертония**

*Rodionov A. V., Granados D., Kontsevaya A. V.*
Differing treatment pathways for the management of hypertension: long-term clinical projections in Russia ..... 2024;23(3):6-13

*Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмшина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.*
Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек ..... 2024;23(9):16-23

*Ильина Т. С., Горбунов В. М., Лукьянов М. М., Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М.*
Больные с артериальной гипертонией в практике госпитального медицинского центра: сравнительная характеристика групп пациентов с наличием и отсутствием данных суточного мониторирования артериального давления ..... 2024;23(7):6-12

*Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Симонова Г. И., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Рагино Ю. И.*
Распространенность артериальной гипертензии среди мужского населения 35-74 лет г. Новосибирска ..... 2024;23(9):6-15

*Королев А. И., Ососков В. С., Федорович А. А., Чащин М. Г., Дадаева В. А., Стрелкова А. В., Омельяненко 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 ..... 2024;23(10):15-28

*Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.*
Эпикардиальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма ..... 2024;23(1):16-23

*Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Родионова Ю. Н., Сафронова Т. А., Шихмагомедов Р. А., Новиков К. К.*
Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста с артериальной гипертонией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний ..... 2024;23(4):6-14

*Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
Оценка интероцепции сердца с применением поведенческих тестов у пациентов с артериальной гипертензией ..... 2024;23(10):6-14

*Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Моисеева В. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
Оценка сердечных вызванных потенциалов у пациентов с артериальной гипертензией ..... 2024;23(12):152-160

*Шевченко А. О., Юферева Ю. М., Герасимова Ю. А., Тимофеев Р. Г., Фараджов Р. А.*
Стратегии совладания со стрессом — новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертонии у лиц молодого возраста ..... 2024;23(1):6-15

**Вариабельность сердечного ритма**
*Сетко Н. П., Жданова О. М., Сетко А. Г.*
Индивидуально-типологический подход в анализе функционального состояния организма студентов-медиков ..... 2024;23(2):6-18

**Инфаркт миокарда**
*Марцевич С. Ю., Афонина О. С., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Самородская И. В., Авдеев Ю. В., Авдеева И. Ю., Гвинджилия Т. Р., Кузьмина И. М., Драпкина О. М.*
Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС ..... 2024;23(5):25-33

**Исследования в кардиологии**
*Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тыренко В. В.*
Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-А после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием ..... 2024;23(5):62-68

**Исследования и регистры**
*Лукьянов М. М., Гомова Т. А., Марцевич С. Ю., Шепель Р. Н., Сопленкова А. Г., Смирнов А. А., Валиахметов М. Н., Степанова Е. В., Савищева А. А., Драпкина О. М.*
Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения ..... 2024;23(12):243-251

*Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Якушин С. С., Андреенко Е. Ю., Переверзева К. Г., Козминский А. Н., Правкина Е. А., Кляшторный В. Г., Драпкина О. М.*
Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА ..... 2024;23(12):252-262

**Ишемическая болезнь сердца**
*Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н.*
Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры ..... 2024;23(7):23-30

*Захарьян Е. А., Ушаков А. В.*
Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты ..... 2024;23(1):34-40

*Киселева А. В., Васильев Д. К., Сопленкова А. Г., Шукуров Ф. Б., Сотникова Е. А., Фещенко Д. А., Куценко В. А., Араблинский Н. А., Скирко О. П., Жарикова А. А., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.*
Ассоциация уровней микроРНК плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца: пилотное исследование ..... 2024;23(7):13-22

*Осипова О. А., Шепель Р. Н., Агарков Н. М., Гостева Е. В., Демко В. В., Кузуб А. А., Брижанева А. С.*
Факторы, ассоциированные с ухудшением инотропной функции миокарда у пациентов
с ишемической болезнью сердца ..... 2024;23(8):6-15

*Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А.*
Повлиял ли COVID-19 на региональную смертность от острых форм ишемической болезни сердца?
(сравнение двух периодов 2017-2019гг и 2020-2022гг) .....2024;23(1):41-50

*Самородская И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования
в клинической практике (результаты анкетирования врачей) ..... 2024;23(5):16-24

*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 .....2024;23(10):29-36

*Фатеев С. С., Оранжереева В. Н., Федулов В. К., Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.*
Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка
при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек ..... 2024;23(1):24-33

*Худякова А. Д., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Кузьминых Н. А., Шрамко В. С.,
Каштанова Е. В., Рагино Ю. И.*
Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста ..... 2024;23(5):6-15

*Шахматова О. О., Комаров А. Л., Эргашева У. П., Коробкова В. В., Минушкина Л. О.,
Бражник В. А., Затейщиков Д. А., Яровая Е. Б., Панченко Е. П.*
Какую шкалу лучше использовать для оценки риска кровотечений из верхних отделов
желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца
в российской популяции? .....2024;23(4):15-25

*Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М.*
Ишемия миокарда как причина приступообразной одышки у больных
со стабильной ишемической болезнью сердца ..... 2024;23(12):161-171

*Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Дуничева О. В., Цибина Т. Г., Кокоулина Н. А., Лукинов В. Л.*
Тревожно-депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца
с пограничными стенозами коронарных артерий и висцеральным ожирением ..... 2024;23(4):26-32

**Ишемический инсульт**

*Гусев Е. И., Драпкина О. М., Мартынов М. Ю., Глухарева А. П., Юцкова Е. В.*
Прогностическое значение артериального давления в остром периоде ишемического инсульта
полушарной локализации ..... 2024;23(2):19-28

**Кардиомиопатии**

*Зайченока М., Раменский В. Е., Киселева А. В., Букаева А. А., Ершова А. И., Мешков А. Н.,
Драпкина О. М.*
Исследование свойств не полностью пенетрантных вариантов генома,
ассоциированных с кардиомиопатиями .....2024;23(12):172-181

**Легочная гипертензия**

*Березина А. В., Злобина И. С., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Лапшин К. Б., Моисеева О. М.*
Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов с прекапиллярной
легочной гипертензией, имеющих неблагоприятный прогноз ..... 2024;23(9):24-33

**Методы исследования**

*Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Нестерец А. М., Худякова А. Д., Шрамко В. С., Имаева А. Э.,
Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Симонова Г. И.*
Ассоциация трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков
(интервал Tpeak-Tend) с компонентами метаболического синдрома (в рамках ЭССЕ-РФ3) ..... 2024;23(8):88-95

*Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Джулакян У. Л., Усенко Е. В.*
Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних
сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями,
вопросы качества и безопасности ..... 2024;23(2):44-52

*Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Киселева А. В.,
Синицын В. Е., Харлап М. С.*
Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития
различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда
с учетом данных генетического анализа ..... 2024;23(3):40-50

*Соболева Г. Н., Пивоварова А. И., Стукалова О. В., Терновой С. К., Карпов Ю. А.*
Возможности качественного и полуколичественного анализа перфузии миокарда
по данным стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом в диагностике
обструктивного атеросклероза коронарных артерий ..... 2024;23(7):74-83

**Нарушения ритма**
*Клементьева А. Г., Ерохина Е. К., Шамтиева К. В., Мельник Е. А., Хробостова А. Н., Филипенко М. Б., Аракелянц А. А., Петерс Т. В., Павликова Е. П.*
Кардиальные проявления при миотонической дистрофии 1 типа ..... 2024;23(8):57-66

**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 .....2024;23(10):37-44
*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 .....2024;23(10):45-52

**Острый инфаркт миокарда**
*Переверзева К. Г., Якушин С. С.*
Прогнозирование госпитальной летальности у больных в возрасте 75 лет и старше с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью логистической регрессии и построения дерева классификации ..... 2024;23(3):14-24

**Острый коронарный синдром**
*Берштейн Л. Л., Лунина М. Д., Евдокимов Д. С., Найден Т. В., Гумерова В. Е., Кочанов И. Н., Иванов А. А., Болдуева С. А., Реснянская Е. Д., Збышевская Е. В., Евтушенко А. Е., Пилтакян В. Х., Сайганов С. А.*
Ассоциации выраженности брахиоцефального атеросклероза с традиционными факторами риска и клинико-инструментальными характеристиками у пациентов с острым коронарным синдромом .....2024;23(7):51-62
*Константинова Е. В., Денисова С. О., Щербацевич А. Д., Калинина М. И., Черников А. О., Рахими Н. А., Великоцкий А. А., Площенков Е. В.*
Гиподинамия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей: информированность, самооценка и результаты нагрузочного теста .....2024;23(7):41-50
*Несова А. К., Цыдыпова Д. Б., Рябов В. В.*
Клинический профиль больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра ..... 2024;23(8):34-44
*Хоанг Ч. Х., Майсков В. В., Мерай И. А., Кобалава Ж. Д.*
Дополнительный анализ диапазона ширины распределения эритроцитов улучшает предсказательную ценность шкалы GRACE 2.0 в определении риска смерти в течение 18-месяцев у больных острым инфарктом миокарда ..... 2024;23(8):45-56

**Острый коронарный синдром и ишемическая болезнь сердца**
*Ковальская А. Н., Дупляков Д. В., Курицына А. П., Лимарева Л. В.*
Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой .....2024;23(6):15-21

**Сахарный диабет**
*Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А., Подчиненова Д. В., Максимова Л. Л., Горбач Г. Г., Тривоженко А. Б., Авхименко В. А.*
Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией .....2024;23(1):51-61
*Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.*
Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний ..... 2024;23(1):62-72

**Сердечная недостаточность**
*Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю., Огуркова О. Н., Суслова Т. Е., Гарганеева А. А.*
Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ..... 2024;23(2):35-43
*Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А., Иванников А. А., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Морозова О. А., Гладун Л. Г., Исаева А. Ю.*
Значение пневмонии, вызванной Pseudomonas aeruginosa, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью .....2024;23(3):25-31
*Тимофеев Ю. С., Афаунова А. Р., Иванова А. А., Веденикин Т. Ю., Джиоева О. Н., Метельская В. А., Покровская М. С., Драпкина О. М.*
Связь сывороточных уровней белков теплового шока с выраженностью венозного застоя у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ..... 2024;23(6):6-14
*Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Костерин М. Д., Криночкин Д. В., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Мусихина Н. А.*
Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ..... 2024;23(4):33-43

**Смежные проблемы кардиологии**
*Першуков И. В., Акбалаева Б. А., Шульженко Л. В., Батыралиев Т. А., Гурович О. В., Виноградская В. В., Карбен З. А., Фетцер Д. В., Кузнецова Т. Н., Иваненкова Е. Ю., Райимбек уулу Н., Квасова М. В., Калматов Р. К., Иметова Ж. Б., Маматова С. М., Джайнакбаев Н. Т., Сейдалин А. О., Рахальская Н. Н.*
Эхо-петля субклинической сердечно-сосудистой токсичности у женщин, связанной с терапией HER-позитивного рака молочной железы ..... 2024;23(6):57-65

*Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Васильченко М. К., Муравлев А. П., Ананьева В. С., Балуцкая А. В., Пилипенко М. О.*
Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов ..... 2024;23(6):50-56

**Стресс в популяции**
*Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И.*
Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6 и депрессия, стресс на рабочем месте среди лиц молодого возраста (25-44 лет) ..... 2024;23(2):29-34

**Факторы риска**
*Афанасьева А. Д., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Шрамко В. С., Денисова Д. В., Рагино Ю. И.*
Характеристика поведенческих и социально-экономических факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодого возраста с коморбидной патологией ..... 2024;23(12):63-74

*Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В.*
Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет ..... 2024;23(9):43-50

*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., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Концевая А. В., Драпкина О. М.*
Влияет ли уровень психоэмоционального стресса на риск смерти в российской популяции. Результаты ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 ..... 2024;23(12):215-225

*Зайченока М., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Жарикова А. А., Вяткин Ю. В., Михайлина В. И., Букаева А. А., Покровская М. С., Раменский В. Е., Драпкина О. М.*
Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия ..... 2024;23(12):234-242

*Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х.*
Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста ..... 2024;23(9):34-42

*Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.*
Предоперационные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии ..... 2024;23(10):82-91

*Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М.*
Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период ..... 2024;23(12):226-233

**Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**
*Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А.*
Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении ..... 2024;23(3):32-39

**Факторы сердечно-сосудистого риска**
*Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Иевлев Р. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.*
Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции ..... 2024;23(5):34-44

*Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.*
Стратификация риска сахарного диабета 2 типа в российской популяции в зависимости от категории по шкале FINDRISC: результаты проспективного наблюдения ..... 2024;23(6):22-33

*Гафаров В. В., Суханов А. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В.*
Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25-44 лет ..... 2024;23(5):55-61

*Драпкина О. М., Зырянов С. К., Шепель Р. Н., Орлов Д. О., Рогожкина Е. А., Егоров П. В., Явелов И. С.*
Метеозависимость: миф или реальность? Оценка связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метеорологическими условиями по данным стационара г. Москвы ..... 2024;23(5):45-54

*Зимакова Е. И., Плисюк А. Г., Беграмбекова Ю. Л., Рыбаков Д. А., Даудов И. Ш., Орлова Я. А.*
Гиподинамия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей: информированность, самооценка и результаты нагрузочного теста ..... 2024;23(6):42-49

*Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.*
Стратификация риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии: прогностическая значимость рекомендуемых шкал ..... 2024;23(7):63-73

*Синеглазова А. В., Фахрутдинова А. Ш.*
Динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности при различном уровне приверженности лечению у лиц молодого возраста ..... 2024;23(6):34-41

**Хроническая сердечная недостаточность**
*Лишута А. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.*
Усиленная наружная контрпульсация в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: долгосрочное влияние на клинические исходы ..... 2024;23(8):25-33

*Мареева В. А., Богданова А. А., Никифорова Т. А., Клименко А. А.*
Легочная гипертензия при ишемической хронической сердечной недостаточности (пилотное исследование) ..... 2024;23(8):16-24

*Осмоловская Ю. Ф., Петрухина А. А., Аксенова Ю. О., Жиров И. В., Бениашвили А. Г., Морозова М. А., Терещенко С. Н.*
Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....2024;23(7):31-40

**Эндоваскулярная хирургия**
*Терещенко А. С., Меркулов Е. В.*
Динамика закрытия резидуального шунта в течение одного года после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование .....2024;23(8):96-102

*Терещенко А. С., Меркулов Е. В.*
Остаточный сброс после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: госпитальные исходы и клинические предикторы ..... 2024;23(7):84-92

**Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний**
*Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Гоманова Л. И., Куценко В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.*
Прогностическое значение социально-экономических показателей среди населения Российской Федерации 25-64 лет: результаты популяционного исследования .....2024;23(12):16-24

*Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Рытова А. И., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.*
Ассоциация гиперурикемии с характером питания и потреблением алкоголя во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ .....2024;23(12):6-15

*Максимов С. А., Котова М. Б., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др.*
Ассоциации инфраструктуры района проживания с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3 .....2024;23(12):25-34

**Клиника и фармакотерапия**
*Dunya Habeeb Shnain, Ghassan Mohammed Mahmood, Sara Omar Ahmed*
Frequency of dyspnea related to intake of ticagrelor or clopidogrel in patients with chronic coronary syndrome undergoing coronary intervention ..... 2024;23(5):69-73

*Сайпудинова К. М., Ускач Т. М., Шария М. А., Устюжанин Д. В., Терещенко С. Н.*
Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ..... 2024;23(9):64-71

*Цыганкова О. В., Апарцева Н. Е., Латынцева Л. Д., Полонская Я. В., Каштанова Е. В.*
Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением .....2024;23(7):93-102

*Шмидт Е. А., Пенская Т. Ю., Груздева О. В., Бернс С. А., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.*
Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбоэмболии легочной артерии .....2024;23(5):74-81

**Клинические рекомендации**

*Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Алексеева Л. И., Алмазова И. И., Андреенко Е. Ю., Антипушина Д. Н., Баланова Ю. А., Бернс С. А., Будневский А. В., Гайнитдинова В. В., Гаранин А. А., Горбунов В. М., Горшков А. Ю., Григоренко Е. А., Джонова Б. Ю., Дроздова Л. Ю., Друк И. В., Елиашевич С. О., Елисеев М. С., Жарылкасынова Г. Ж., Забровская С. А., Имаева А. Э., Камилова У. К., Каприн А. Д., Кобалава Ж. Д., Корсунский Д. В., Куликова О. В., Курехян А. С., Кутишенко Н. П., Лавренова Е. А., Лопатина М. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Люсина Е. О., Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Мареев Ю. В., Марцевич С. Ю., Митьковская Н. П., Мясников Р. П., Небиеридзе Д. В., Орлов С. А., Переверзева К. Г., Поповкина О. Е., Потиевская В. И., Скрипникова И. А., Смирнова М. И., Сооронбаев Т. М., Торопцова Н. В., Хайлова Ж. В., Хороненко В. Э., Чащин М. Г., Черник Т. А., Шальнова С. А., Шаповалова М. М., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Шишкова В. Н., Юлдашова Р. У., Явелов И. С., Якушин С. С.*
Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача- терапевта. Евразийское руководство ..... 2024;23(3):113-418

**Клинические случаи**

*Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Васильев Д. К., Драпкина О. М.*
Влияние ренальной денервации на уровни биомаркеров крови у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца через 12 месяцев наблюдения ..... 2024;23(12):75-84

*Благова О. В., Брюханов В. А., Кислова М. Б., Юмашева В. А., Гаева М. С., Айнетдинова Д. Х., Гагарина Н. В., Коган Е. А.*
Постковидное поражение миокарда и коронарных артерий у молодого пациента: дифференциальная диагностика и комплексное лечение ..... 2024;23(3):76-86

*Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Коровина О. О., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т.*
Внутрисосудистая визуализация — ключ к успеху коронарных интервенций. Клинический случай ..... 2024;23(6):111-120

*Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С.*
Первый опыт имплантации биорезорбируемого стента нового поколения молодому пациенту с ишемической болезнью сердца. Клинический случай ..... 2024;23(9):72-79

*Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С., Федотова Н. П.*
Возможности карбоксиангиографии при лечении критического поражения почечной артерии у пациента с хронической болезнью почек. Клинический случай ..... 2024;23(12):85-91

*Закарян Н. В., Молохоев Е. Б., Бояринцев В. В., Ардашев В. Н., Белков Д. С., Давтян А. Г., Киракосян В. Р., Панков А. С.*
Стентирование интракраниальных артерий с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациента с повторным ишемическим инсультом. Клинический случай ..... 2024;23(6):101-110

*Колесников А. Ю., Тетерин Г. А., Арнт А. А., Кочергин Н. А.*
Морфофункциональный подход к диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Клинический случай ..... 2024;23(12):92-98

*Корнеева Н. В., Мислимова Н. Н.*
Клинический случай успешного лечения перипартальной кардиомиопатии ..... 2024;23(7):103-108

*Косулина В. М., Башняк В. С., Широбоких О. Е., Крупичка К. С.*
Аномальное отхождение левой коронарной артерии. RAC-sign. Клинический случай ..... 2024;23(8):120-125

*Кудрявцева М. М., Рыжкова Е. В., Куликова О. В., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М., Мясников Р. П.*
Мультидисциплинарный подход в дифференциальной диагностике синдрома гипертрофии левого желудочка на примере клинического случая ..... 2024;23(2):60-68

*Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Кожевникова М. В., Зекцер В. Ю., Рустомян А. В., Петрухнова М. Ф., Беленков Ю. Н.*
Клиническое наблюдение мультиморбидного пациента с сердечной недостаточностью и длительным лечением усиленной наружной контрпульсацией ..... 2024;23(6):121-128

*Лутохина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниев Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В.*
Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай ..... 2024;23(8):112-119

*Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А., Исаева Ю. С.*
Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с аномалией Абернети II типа у подростка (клинический случай) ..... 2024;23(2):53-59

*Новохатская Е. А., Лимонова А. С., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса у пациента молодого возраста с миокардиальным мостиком. Клинический случай ..... 2024;23(12):263-270

*Схиртладзе М. Р., Лосик Е. А., Буеверова Е. Л., Черенда А. С.*
Трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с некомпактным миокардом левого желудочка и дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай ..... 2024;23(2):78-85

*Трошкинев Н. М., Кочергин Н. А., Ганюков И. В., Тарасов Р. С.*
Внутрисосудистое ультразвуковое исследование у детей с врожденными пороками сердца. Серия клинических случаев ..... 2024;23(5):82-91

*Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Чепурненко М. С.*
Вазоспастическая стенокардия с переходом в острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (клинический случай) ..... 2024;23(4):80-86

*Шукуров Ф. Б., Мясников Р. П., Куликова О. В., Нефедова Д. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К.*
Клинический случай эндоваскулярной ротационной атерэктомии при многососудистом кальцинированном поражении коронарного русла с вовлечением основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви ..... 2024;23(2):69-77

**Консенсус экспертов**

*Драпкина О. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И., Насонов Е. Л., Сайганов С. А., Лила А. М., Башкинов Р. А., Бобкова И. Н., Баймухамедов Ч. Т., Гайдукова И. З., Гусейнов Н. И., Дупляков Д. В., Елисеев М. С., Мамасаидов А. Т., Мартусевич Н. А., Мирахмедова Х. Т., Муркамилов И. Т., Набиева Д. А., Невзорова В. А., Остроумова О. Д., Салухов В. В., Тогизбаев Г. А., Трофимов Е. А., Халимов Ю. Ш., Чесникова А. И., Якушин С. С.*
Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике ..... 2024;23(1):89-104

**Методические рекомендации**

*Драпкина О. М., Бойцов С. А., Ершова А. И., Шепель Р. Н., Осипова О. А., Мешков А. Н., Блохина А. В., Ипатов П. В., Балахонова Т. В., Савченко Е. Д.*
Диспансерное наблюдение больных с нарушениями обмена липопротеидов и другимилипидемиями врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации .....2024;23(12):113-144

*Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Ипатов П. В., Калинина А. М., Иванова Е. С., Шепель Р. Н., Сененко А. Ш., Гамбарян М. Г., Карамнова Н. С., Лищенко О. В., Савченко Е. Д.*
Диспансерное наблюдение лиц второй группы здоровья с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Методические рекомендации ..... 2024;23(6):129-166

**Мнение по проблеме**

*Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н., Ахундова Х. Р.*
Оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа в Европе в новой модели SCORE2-Diabetes .....2024;23(6):81-91

*Ким О. Т., Драпкина О. М.*
От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни ... 2024;23(12):316-328

*Корнеева Н. В., Ловрикова М. А., Жмеренецкий К. В.*
Методология оценки венозного оттока при проведении ультразвукового сканирования брахиоцефальных сосудов: состояние проблемы .....2024;23(6):92-100

*Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Закусилов Д. И., Батюшина А. М.*
Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дисфункцией канальцев почек ..... 2024;23(9):120-130

*Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.*
Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии ..... 2024;23(12):307-315

*Мамедов М. Н., Каримов А. К., Сарибекян Э. К., Зикиряходжаев А. Д.*
Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы ..... 2024;23(12):339-345

*Мамедов М. Н., Савчук Е. А.*
Взаимосвязь микрочастиц пластика с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний .....2024;23(6):66-71

*Марцевич С. Ю.*
Повторный инфаркт миокарда — нерешённая проблема доказательной медицины ..... 2024;23(6):72-80

*Марцевич С. Ю.*
Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии? ..... 2024;23(1):73-79

*Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.*
Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? ..... 2024;23(1):80-88

*Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Драпкина О. М.*
MYBPC3-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии ..... 2024;23(12):329-338

*Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Ионин В. А., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.*
Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций .....2024;23(8):103-111

*Посохов И. Н., Мороз-Водолажская Н. Н.*
"Осциллометрический" метод: что это такое и всем ли пациентам он подходит для измерения артериального давления? ..... 2024;23(9):131-142

*Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.*
Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции ..... 2024;23(9):113-119

**Мнение приглашенного редактора**
*Перхов В. И.*
Мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России" ..... 2024;23(3):70-75

**Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза**
*Анциферова А. А., Лопатина М. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М.*
Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья, включая вакцинацию, у работающего населения Российской Федерации по результатам опроса на платформе Атрия ..... 2024;23(8):79-87

*Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Старовойтов М. И., Драпкина О. М.*
Методы исследования по оценке реализации политики охраны здоровья населения от табака и никотина в субъектах Российской Федерации: ЭПОХА-РФ 2 ..... 2024;23(4):44-51

*Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Панов Д. О., Гафарова А. В.*
Жизненное истощение, как маркер хронического социального стресса, и курение среди лиц 25-44 лет .....2024;23(3):51-58

*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., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Концевая А. В., Драпкина О. М.*
Психоэмоциональный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 .....2024;23(10):53-63

*Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Максимов С. А.*
Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России ..... 2024;23(3):59-69

*Игнатьева В. И., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Кляшторный В. Г., Драпкина О. М.*
Клинико-экономический анализ увеличения охвата лекарственной терапией пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью ..... 2024;23(4):70-79

*Концевая А. В., Анциферова А. А., Иванова Е. С., Драпкина О. М.*
Развитие платформы Атрия как инструмента реализации направления корпоративных программ в рамках Национальных проектов Российской Федерации .....2024;23(12):35-45

*Лопатина М. В., Кригер Е. А., Низовцева Н. Р., Кудрявцев А. В., Яковлева В. А., Зиновьева В. А., Усова Е. В., Концевая А. В., Драпкина О. М.*
Барьеры эффективной коммуникации по вопросам вакцинации взрослых: результаты глубинных интервью с населением и медицинскими работниками Архангельской области .....2024;23(12):46-54

*Мамедов М. Н., Куценко В. А., Драпкина О. М. от имени исследователей*
Возможности и ограничения реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний по данным опроса российских врачей амбулаторного звена здравоохранения ..... 2024;23(8):67-78

*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 .....2024;23(10):64-73

*Мамедов М. Н., Маммаев С. Н., Уметов М. А., Тогузова З. А., Дидигова Р. Т., Кечеджиева С. Г.*
16-летняя динамика заболеваемости по четырем основным классам болезней на Северном Кавказе ..... 2024;23(4):64-69

*Самородская И. В., Ключников И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Региональная вариабельность мужской и женской смертности от трех форм ишемической болезни сердца (сравнение двух периодов 2017-2019 и 2020-2022гг) ..... 2024;23(4):52-63

*Самородская И. В., Шепель Р. Н., Ключников И. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Возможности и резервы использования данных электронных медицинских карт в медицинских информационных системах на примере оценки причин обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и смерти у больных с острыми формами ишемической болезни сердца ..... 2024;23(12):195-205

*Усова Е. В., Лопатина М. В., Концевая А. В., Токарев С. А., Половодова Н. С., Драпкина О. М.*
Основные результаты оценки уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта "Женщина — модель здоровья" в Ямало-Ненецком автономном округе .....2024;23(12):55-62

*Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П., Драпкина О. М.*
Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? ..... 2024;23(12):206-214

**Обзоры литературы**
*Алекян Б. Г., Гёлецян Л. Г.*
Кардиоонкология: взгляд кардиолога на проблему рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и тяжелым стенозом аортального клапана в сочетании со злокачественными новообразованиями (обзор литературы) ..... 2024;23(9):102-112

*Аронов Д. М., Бубнова М. Г.*
Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации.
Опыт разных стран ..... 2024;23(2):93-102

*Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.*
Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы ..... 2024;23(12):290-298

*Бочкарева Е. В., Рожкова Н. И., Бутина Е. К., Ким И. В., Молчанова О. В., Микушин С. Ю., Ипатов П. В., Драпкина О. М.*
Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин.
Обзор литературы ..... 2024;23(8):126-133

*Гусакова А. М., Кравченко Е. С., Суслова Т. Е., Попов С. В., Бощенко А. А.*
Биобанки в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний ..... 2024;23(11):136-149

*Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А., Федорченко Ю. Л.*
Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы) ..... 2024;23(12):299-306

*Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Богданова А. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М.*
Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления
при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ..... 2024;23(3):87-96

*Драпкина О. М., Демко В. В., Калинина А. М., Шепель Р. Н.*
Профилактическое консультирование пациентов с факторами риска хронических
неинфекционных заболеваний в клинической практике. Аналитический обзор ..... 2024;23(12):99-110

*Елиашевич С. О., Орехова А. В., Концевая А. В., Драпкина О. М.*
Проблема избыточного потребления сахара: кулинарные и медицинские аспекты ..... 2024;23(4):98-105

*Жарикова А. А., Вяткин Ю. В., Киселева А. В., Мешков А. Н.*
Биоинформатический подход к обработке данных высокопроизводительного секвенирования
молекул малых РНК ..... 2024;23(11):160-169

*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 ..... 2024;23(10):100-109

*Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.*
Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества
и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям
клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам ..... 2024;23(2):103-110

*Машкина Н. А., Ершова А. И., Копылова О. В., Драпкина О. М.*
Полнофеномные исследования ассоциаций как исследовательский инструмент
для выявления новых патогенетических связей ..... 2024;23(12):281-289

*Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А.*
Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами —
новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых ..... 2024;23(3):103-112

*Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.*
МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования
в клинической практике ..... 2024;23(12):271-280

*Посохов И. Н., Праскурничий Е. А.*
Оценка медицинских рисков у авиапассажиров с недавним острым
и хроническими коронарными синдромами ..... 2024;23(4):87-97

*Сотникова Е. А., Киселева А. В., Мешков А. Н.*
Влияние условий хранения плазмы и сыворотки на уровни циркулирующих микроРНК ..... 2024;23(11):126-135

*Сотникова Е. А., Киселева А. В., Мешков А. Н.*
Факторы преаналитического этапа, влияющие на уровни циркулирующих микроРНК плазмы
и сыворотки крови ..... 2024;23(11):150-159

*Степина Е. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Навасардян А. Р., Меркушева Л. И., Окшина Е. Ю., Драпкина О. М.*
Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции
по данным медицинских регистров. Систематический обзор ..... 2024;23(9):92-101

*Терещенко А. С., Меркулов Е. В.*
Мигрень и эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, как метод ее лечения:
обзор литературы ..... 2024;23(2):86-92

*Тимофеев Ю. С., Афаунова А. Р., Метельская В. А., Иванова А. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.*
Белки теплового шока — потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности ..... 2024;23(4):106-114

*Сафарян А. С.*
Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор ..... 2024;23(10):120-129

*Хидирова Л. Д., Закорюкина С. Г.*
Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор ..... 2024;23(10):110-119

*Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н.*
С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении ..... 2024;23(3):97-102

*Шепель Р. Н., Драпкина О. М., Концевая А. В., Шальнова С. А., Лукьянов М. М., Левченко Е. И., Вошев Д. В., Лусников В. П.*
Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению взрослых пациентов. Систематический обзор ..... 2024;23(9):80-91

*Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М.*
Артериальная гипертензия и снижение минеральной плотности костей: неожиданные патогенетические механизмы ..... 2024;23(5):91-100

*Шепель Р. Н., Демко В. В., Гончаров М. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Бернс С. А., Драпкина О. М.*
Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор ..... 2024;23(5):101-119

*Шперлинг М. И., Мольс А. А., Косулина В. М., Аболмасов Д. В., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.*
Гендерные особенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин: акцент на факторы беременности ..... 2024;23(8):134-143

**Передовая статья**

*Апалько С. В., Шиманский В. С., Кель А., Сушенцева Н. Н., Тюкавина Н. В., Коваленко С. А., Щербак С. Г.*
Анализ возможности применения результатов секвенирования транскриптома при выборе лекарственной терапии пациентов с колоректальным раком ..... 2024;23(11):108-116

*Приходько Е. М., Супильникова О. В., Масленникова И. В., Енукашвили Н. И., Котова А. В., Багаева В. В., Золина Т. Л., Конкина А. И., Яцемирский Г. С.*
Создание банка клеточных культур: опыт Центра клеточных технологий "Покровский" ..... 2024;23(11):97-107

*Покровская М. С., Борисова А. Л., Киселева А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.*
Роль биобанкирования в развитии персонализированной медицины в России и в мире ..... 2024;23(11):6-16

*Уланова П. В., Антоненко А. Н., Доморацкая Е. А., Белов Р. О., Золотопуп А. А., Леонова В. С., Криницына А. А., Беленикин М. С.*
Влияние многоцикличного замораживания-оттаивания плазмы крови на результаты проведения неинвазивного пренатального тестирования ..... 2024;23(11):117-125

**Письмо в редакцию**

*Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.*
Ответ на мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России" ..... 2024;23(8):144-148

**Практический опыт**

*Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Постникова Т. Б., Мальцева А. Р., Попова А. К., Корнюшина Е. А., Беспалова О. Н., Глотов А. С.*
Стратегии создания биоресурсных коллекций в акушерстве: опыт Биобанка "Генофонд" ..... 2024;23(11):92-96

**Рецензия**

*Землин А. И., Наумов П. Ю., Шепель Р. Н.*
Ценности здравоохранения на языке права: критические размышления об этических и правовых основах стандартов медицинской сортировки в российской военно-медицинской службе ..... 2024;23(4):115-120

*Ким О. Т.*
Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. Обзор ..... 2024;23(12):346-348

**Совет экспертов**

*Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Бельтюков Е. К., Наумова В. В., Киселева Д. В. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Пульмонология: от реалий клинической практики к перспективным разработкам" ..... 2024;23(12):370-374

*Драпкина О. М., Бакиров Б. А., Бакирова А. Э., Кляритская И. Л., Максимова Е. В. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты" ..... 2024;23(12):359-363

*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 ..... 2024;23(10):92-99

*Драпкина О. М., Викторова И. А., Друк И. В., Нечаева Г. И., Логинова Е. Н. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов" ..... 2024;23(12):364-369

*Драпкина О. М., Ховаева Я. Б., Васильев Л. М., Ермачкова Л. В., Кириллов А. О. и др.*
Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН:
Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий
и образования к практике здравоохранения. Цифровизация в здравоохранении" ..... 2024;23(12):353-358

**Эпидемиология и профилактика**
*Карамнова Н. С., Капустина А. В., Куценко В. А., Швабская О. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е.,
Имаева А. Э., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н.,
Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Ротарь О. П.,
Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А., Драпкина О. М.*
Привычки питания и риск смерти от всех причин во взрослой популяции.
Результаты 6-летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ .....2024;23(9):51-63

# ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА. ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В 2024 ГОДУ

**В помощь преподавателю**

Перечень нормативно-правовых актов, определяющих подготовку врачей-лечебников, врачей-терапевтов и врачей общей практики (семейных врачей) 2024г ..... 2024;23(S4):58-67

*Родионова Ю. В., Ким О. Т.*
Что такое "Обзор современного состояния проблемы" (State of the Art, SotA)? ..... 2024;23(S4):66-72

**Доказательная педагогика**

*Драпкина О. М., Астанина С. Ю., Шепель Р. Н., Кузнецова О. Ю., Самойлов Т. В., Осипова Д. В., Алексеева Н. С., Бахарева И. В., Болотнова Т. В., Балашова М. Е., Бурякова В. П., Виноградов А. В., Викторова И. А., Герасименко О. Н., Горбань В. В., Голованова Е. Д., Губанова Г. В., Григорович М. С., Друк И. В., Доютова М. В., Донская А. А., Ефимов А. С., Жернакова Н. И., Загромова Т. А., Закроева А. Г., Коноваленко Н. С., Кляритская И. Л., Купаев В. И., Красникова Н. В., Купчикова С. С., Лавренова Е. А., Матвеева Е. Г., Медведев Н. В., Мошко Ю. А., Можейко М. Е., Назарова О. А., Неустроева В. Н., Петрова М. М., Попова А. А., Портнягина У. С., Позднякова О. Ю., Поздняк А. О., Рябошапко А. И., Сергеева-Кондраченко М. Ю., Седелкова Е. Е., Стеценко И. Н., Старовойтова Е. А., Титов Е. А., Трибунцева Л. В., Фатенков О. В., Ховаева Я. Б., Шапорова Н. Л., Шавкута Г. В., Шеметова Г. Н., Шарапова Ю. А., Яхина Р. Р.*
Результаты исследования приоритетности компетенций в профессиональной деятельности врачей общей практики (семейных врачей) ..... 2024;23(S2):67-82

*Тузкова Ю. В., Ванчакова Н. П.*
Применение виртуальной аптеки как компонента электронной образовательной среды на кафедре фармакологии с целью повышения наглядности и эффективности усвоения учебного материала (роль повышения наглядности учебного материала в электронной информационной образовательной среде для улучшения результатов образовательного процесса на кафедре фармакологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова) ..... 2024;23(S2):83-91

**История медицины**

*Бергер Е. Е.*
XX век: история медицины в поиске себя ..... 2024;23(S3):50-54

*Туторская М. С.*
Исторические сюжеты в медицинских публикациях рубежа XIX-XXвв ..... 2024;23(S3):55-59

**Лучшие практики**

*Артюхина А. И., Чижова В. М., Чумаков В. И., Великанова О. Ф., Великанов В. В.*
Технология пиртьюторинга в профессиональном развитии специалиста ..... 2024;23(S1):11-18

*Макаричева Э. В., Мутигуллина А. А.*
Особенности применения технологий ситуационного и симуляционного обучения при формировании коммуникативных навыков у студентов медицинского высшего учебного заведения ..... 2024;23(S3):32-37

*Морозова О. Н., Радченко О. Р., Тафеева Е. А., Шулаев А. В., Губаева Л. Т.*
К 30-летию высшего сестринского образования в Казанском государственном медицинском университете — о подготовке студентов по направлению бакалавриат "Сестринское дело" ..... 2024;23(S3):20-31

*Романова Т. Е., Карпова С. С., Дощанникова О. А.*
Опыт реализации программы наставничества в Нижегородской области ..... 2024;23(S1):6-10

**Научно-педагогические школы медицины**

*Драпкина О. М., Астанина С. Ю., Шепель Р. Н., Абрамовских О. С., Абдурахманов М. М. и др.*
Научно-педагогические школы терапии и общей врачебной практики в системе единого образовательного пространства ..... 2024;23(S3):60-75

**Новости с совещания терапевтических кафедр страны**

*Драпкина О. М., Астанина С. Ю., Шепель Р. Н.*
Концепция формирования системы единого образовательного пространства врачей-лечебников, врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей) ..... 2024;23(S1):32-38

**Педагогика развития и сотрудничества**

*Karim Lkamel, Jalal Assermouh*
Изучение и классификация ключевых факторов, влияющих на креативность учителей в интеграции информационно-коммуникационных технологий в образование ..... 2024;23(S3):13-19

*Sherly, Efendi, Humiras Betty Marlina Sihombing, Elly Romy, Acai Sudirman*
Модель укрепления инновационной деятельности педагогов в условиях преодоления трудностей эпохи Общества 5.0 в Индонезии ..... 2024;23(S4):42-52

*Артюхина А. И., Шишкина Е. В., Чумаков В. И., Рыбин А. А., Кузнецова В. А.*
Наставничество в структуре содержания федеральной инновационной площадки "Система персонализированной подготовки в высшем учебном заведении" ..... 2024;23(S2):36-47

*Астанина С. Ю., Бернс С. А., Гиляревский С. Р., Горбань В. В., Друк И. В., Джиоева О. Н., Кашталап В. В., Чесникова А. И., Чмыхова Е. В., Шапорова Н. Л., Шепель Р. Н., Явелов И. С., Драпкина О. М.*
Методические особенности проведения олимпиады врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики (семейных врачей) и интернистов как вида неформального образования ..... 2024;23(S2):48-66

*Жакупова Я. Т., Шумакова О. А., Чулков В. С., Серебрякова Е. Н., Шумаков В. А.*
Проблемы психологических барьеров в общепрофессиональной подготовке будущего врача ..... 2024;23(S3):6-12

*Железнова Е. А., Власов В. В., Власова А. В., Дэпюи Т. И., Подобед И. В.*
Оценка возможности использования искусственного интеллекта и поисковых систем для успешного прохождения тестовой части первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации ..... 2024;23(S4):6-22

*Кольцова И. О., Долганина В. В., Плугина М. И.*
Особенности гражданского самосознания студентов вуза на современном этапе развития образования ..... 2024;23(S2):26-35

*Мутигуллина А. А.*
Педагогическое наставничество в процессе адаптации молодых педагогов к профессиональной деятельности ..... 2024;23(S1):28-31

*Орлов Ю. В., Мутигуллина А. А.*
Технология симуляционного обучения как новая парадигма современного медицинского образования ..... 2024;23(S4):37-41

*Останко В. Л.*
Интеграция современных технологий в привычный процесс преподавания с использованием биологических маркеров, как предиктора развития и прогрессирования заболеваний ..... 2024;23(S4):23-29

*Розенфельд С. В., Вацкель Е. А., Ванчакова Н. П., Корженевская М. А.*
Выживаемость знаний по дисциплинам медико-генетической направленности в долгосрочной перспективе: взаимосвязь с форматом обучения и стилями учебной деятельности ..... 2024;23(S4):30-36

*Романова М. А., Пунчик В. Н., Муродходжаева Н. С.*
Мотивационная составляющая психолого-педагогического потенциала учителя: от теоретической модели к практике формирования ..... 2024;23(S1):19-27

**Победители Всероссийского конкурса педагогических идей преподавателей терапии**
Подведены итоги IV Всероссийского конкурса педагогических идей преподавателей терапии 2024 года ..... 2024;23(S4):53-57

**Принципы врачевания**
*Часовских Г. А., Таратухин Е. О.*
Когнитивные искажения в практике врача-кардиолога с позиции их эволюционного объяснения ..... 2024;23(S3):44-49

*Родионова Ю. В.*
Рождение этики медицинской сестры: краткий исторический обзор ..... 2024;23(S3):38-43

**Управление профессиональным образованием**
*Драпкина О. М., Астанина С. Ю., Шепель Р. Н.*
Единое образовательное пространство врачей-лечебников, врачей-терапевтов и врачей общей практики (семейных врачей) — путь к повышению качества подготовки специалистов ..... 2024;23(S2):6-25

