

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,7

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 4, 2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

Журнал с открытым доступом

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

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

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

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

Информация о подписке:
www.rosradio.ru/ru/subscription

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 12.05.2025

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 24 4'2025

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)
Джигоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)

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

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

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

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

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

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

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

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

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

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

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.24 4'2025

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

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

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

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

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
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. Dzhirova (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)

Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, 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. Abduganieva (Kazan, Russia)
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara,
Uzbekistan)

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

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца

Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В., Сидоров Е. А., Соловов Д. В.

Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Канаева Т. В., Кароли Н. А.

Прогностическая роль традиционных (D-димера) и перспективных (пентраксина 3 и sST2) биомаркеров в развитии долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19

Метаболические нарушения

Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ"

Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ")

Панкова Е. Д., Чулков В. С., Чулков В. С., Минина Е. Е., Ектова Н. А., Дмитриева А. Ю., Гасанов М. З.

Факторы кардиометаболического риска, метаболический профиль и композиционный состав тела у лиц молодого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени

Фибрилляция предсердий

Буховец И. Л., Максимова А. С., Драгунова М. А., Завадовский К. В.

Особенности изменений внутренних яремных вен по данным ультразвукового исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий

Регистры и исследования

Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В.

Антикоагулянтная и болезнь-модифицирующая терапия при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023г

Марцевич С. Ю., Калайджян Е. П., Загребельный А. В., Бородин А. Н., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М.

Проспективный регистр острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре (CONTRAST). Дизайн исследования и результаты госпитального этапа

Contents

Address to the readers

Original articles

Dyslipidemia and coronary heart disease

Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V., Sidorov E. A., Solovov D. V.

Pericoronary fat attenuation index and its relationship with markers of inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Kanaeva T. V., Karoli N. A.

Conventional (D-dimer) and potential (pentraxin 3 and sST2) biomarkers in long-term prognosis of adverse cardiovascular events in COVID-19 survivors without significant cardiovascular diseases

Metabolic disorders

Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Shepel R. N., Drapkina O. M. on behalf of the PROFILE registry working group

Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry)

Pankova E. D., Chulkov V. S., Chulkov V. S., Minina E. E., Ektova N. A., Dmitrieva A. Yu., Gasanov M. Z.

Cardiometabolic risk factors, metabolic profile and body composition in young adults with non-alcoholic fatty liver disease

Atrial fibrillation

Bukhovets I. L., Maksimova A. S., Dragunova M. A., Zavadovsky K. V.

Ultrasound changes of internal jugular veins in patients with atrial fibrillation

Studies and registers

Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Kuznetsova T. Yu., Gavrilo D. V.

Anticoagulant and disease-modifying therapy for atrial fibrillation and heart failure in certain Russian regions in 2023

Martsevich S. Yu., Kalaydzhyan E. P., Zagrebelsky A. V., Borodin A. N., Kutishenko N. P., Drapkina O. M.

Prospective registry of non-ST-elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center (CONTRAST). Study design and outcomes of the hospital stage

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

Калинина А. М., Куликова М. С., Демко В. В., Момент А. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.
Оценка результативности применения цифровых технологий при дистанционном контроле поведенческих факторов риска у студенческой молодежи

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

Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014–2023 гг

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Драпкина О. М.
Нейросетевой анализ связей факторов риска с фатальным событием в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения

Смежные проблемы кардиологии

Медведева Е. Г., Ющук Е. Н., Иванова С. В., Филоненко Д. А., Жукова Л. Г., Трофименко О. С.
Анализ показателей артериальной жесткости у больных раком молочной железы на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии

Совет экспертов

Драпкина О. М., Алексеева Е. И., Никишина И. П., Дворяковская Т. М., Кабанова А. И., Салугина С. О., Крехова Е. А., Кокина М. Ю., Каледа М. И., Кriuлин И. А., Гарбузова Е. В., Ливзан М. А., Ершова А. И., Насонов Е. Л.

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024
"Достижения российской детской ревматологии" 🌐

Драпкина О. М., Маев И. В., Бордин Д. С., Бакулин И. Г., Гарбузова Е. В., Ершова А. И., Ливзан М. А.

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 19.12.2024
"Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года" 🌐

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

Kalinina A. M., Kulikova M. S., Demko V. V., Moment A. V., Shepel R. N., Drapkina O. M.
Effectiveness of digital technologies for remote monitoring of behavioral risk factors in students

Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Drapkina O. M.
Regional changes and variability of mortality rates from chronic ischemic heart disease in the Russian Federation in 2014–2023

Epidemiology of cardiovascular diseases

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Drapkina O. M.
Neural network analysis of the relationships of risk factors with a fatal event depending on prospective follow-up duration

Interdisciplinary problems in cardiology

Medvedeva E. G., Yushchuk E. N., Ivanova S. V., Filonenko D. A., Zhukova L. G., Trofimenko O. S.
Analysis of arterial stiffness parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy

Expert consensus

Drapkina O. M., Alexeeva E. I., Nikishina I. P., Dvoryakovskaya T. M., Kabanova A. I., Salugina S. O., Krekhova E. A., Kokina M. Yu., Kaleda M. I., Kriuulin I. A., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I., Nasonov E. L.

Achievements in Russian Pediatric Rheumatology: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences 🌐

Drapkina O. M., Maev I. V., Bordin D. S., Bakulin I. G., Garbuzova E. V., Ershova A. I., Livzan M. A.

Key Scientific Achievements in Gastroenterology in 2024: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences 🌐



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели,

наиболее значимой задачей при ведении пациентов с предиабетом является профилактика перехода данного патологического состояния в сахарный диабет. В статье *"Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ")"* изучена частота начальных нарушений углеводного обмена в когорте пациентов амбулаторного регистра. Результаты свидетельствуют о неполной диагностике предиабета и крайне низком проценте назначения лекарственной терапии.

Марцевич С. Ю. и соавт. представили результаты госпитального этапа проспективного регистра острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре (CONTRAST). Авторы показали, что частота нестабильной стенокардии как исхода острого коронарного синдрома существенно превышала частоту инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. При постановке окончательного диагноза врачи в большей степени ориентировались на данные анамнеза, тяжесть клинического состояния больных, изменения на электрокардиограмме и эхокардиографии, выраженность изменений при коронарографии. Данные о содержании кардиоспецифического тропонина реже принимались во внимание.

В разделе *"Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза"* размещена публикация, в которой Шепель Р. Н. и соавт. оценили региональную динамику и вариабельность стандартизованных коэффициентов смертности от различных форм хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектах в 2014–2023 гг. Результаты свидетельствуют о необходимости уточнения клинических критериев отдельных форм хронической ишемической болезни сердца.

В этом же разделе Калинина А. М. и соавт. представляют первый опыт оценки изменения поведенческих факторов риска в процессе дистанционного сопровождения без участия медицинского специа-



листа, осуществляющего углубленное профилактическое консультирование. Полученные данные будут способствовать дальнейшему развитию и адаптации цифровых профилактических решений для самоконтроля.

В статье *"Нейросетевой анализ связей факторов риска с фатальным событием в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения"* авторы сравнивают значимость факторов риска для проспективного наблюдения сроком 10, 20, 30 и 40 лет. Обнаружено, что нейросетевой прогноз вероятности фатального события достигает максимальной информативности к 30 годам проспективного наблюдения.

В номере также опубликованы материалы заседаний Совета по терапевтическим наукам: *"Достижения российской детской ревматологии"* и *"Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года"*.

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

Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой

Ковальская А. Н.¹, Бикбаева Г. Р.², Дупляков Д. В.^{1,2}, Сидоров Е. А.¹, Соловов Д. В.¹

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ²ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова". Самара, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между индексом перикоронарного жира (fat attenuation index, FAI), маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, а также наличием критериев уязвимости атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Исследование, выполнявшееся в рамках проспективного одноцентрового клинического исследования Combi-LLT (NCT05624658), включало 72 пациента в возрасте 57 (50;67) лет, из них 68,1% мужчин, поступивших с клиникой ОКС. Всем выполняли чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии. У всех пациентов присутствовали АСБ, стенозирующие просвет <50%. Спустя 1 мес. проводилась МСКТ для обнаружения уязвимых АСБ и оценки FAI, а также анализировали липидный профиль, уровни биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса: NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), МоП/ХС ЛВП (отношение моноцитов к холестерину (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП)), MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9 типа), TIMP-1 (тканевый ингибитор металлопротеиназы первого типа), Gal-3 (галектин-3), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатинозой). Длительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. Инфаркт миокарда (ИМ) был диагностирован у 56 (78%) пациентов, из них ИМ с подъемом ST у 33 (46%), а ИМ без подъема ST у 23 (32%) соответственно, остальные пациенты имели нестабильную стенокардию. Критерии уязвимости АСБ по МСКТ были выявлены у 42 (58%) пациентов. FAI в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) при наличии в ней АСБ с участком низкой плотности оказался выше (медиана -76 и -98 HU, соответственно, $p=0,038$). При наличии точечных кальцинатов, FAI в ПМЖВ также оказался выше (медиана -67 и -90 HU, соответственно, $p=0,045$). Порог для FAI в диагностике уязвимых АСБ по критерию точечных кальцинатов составил -73,5 HU, площадь под кривой (AUC)=0,80 (95% доверительный интервал: 0,587-1,0, $p=0,05$), чувствительность 75%, специфичность 80%. Пороговый уровень FAI для участка низкой плотности составил -92 HU, AUC=0,73 (95% доверительный интервал: 0,537-0,916, $p=0,038$). Чувствительность и специфичность составили 79 и 60%, соответственно. Спустя 12 мес. наблюдалось снижение FAI в ПМЖВ с -77 (-85;-72) HU до -84 (-98;-71) HU ($p=0,014$). Однако у пациентов с ИМ с подъемом ST он оставался выше в сравнении с па-

циентами с нестабильной стенокардией ($p=0,002$). У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС липопротеинов низкой плотности статистически значимо снижался FAI в правой коронарной артерии: -70 (-82;-62) HU vs -78 (-90;-60) HU ($p=0,022$). Вышеперечисленные биомаркеры были выше среди лиц с FAI $\geq -70,1$ HU в сравнении с FAI < -70,1 HU: NLR 2,3 (2,1;3,2) и 1,9 (1,5;2,3) соответственно ($p=0,015$); PLR — 133 (98;185,4) и 106,4 (83,3;128,9) ($p=0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) и 25,9 (17,84;34,85) ($p=0,026$), Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) и 3,05 (2,03;8,68) ($p=0,035$).

Заключение. FAI у пациентов, перенесших ОКС, имеет статистически значимую взаимосвязь с наличием уязвимых АСБ в не-инфаркт-связанной артерии, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и матриксного ремоделирования. Полученные данные могут быть полезными в стратификации сердечно-сосудистых рисков и определении новых целевых профилактических стратегий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная томография, уязвимые атеросклеротические бляшки, индекс перикоронарного жира, биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования, матриксная металлопротеиназа-9, галектин-3, тканевый ингибитор металлопротеиназы первого типа, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/02-2025

Рецензия получена 13/03-2025

Принята к публикации 04/04-2025



Для цитирования: Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В., Сидоров Е. А., Соловов Д. В. Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4369. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4369. EDN HUCOKO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kovalskaya.an@gmail.com

[Ковальская А. Н.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Сидоров Е. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-2850-8768, Соловов Д. В. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-4898-2897.]

Pericoronary fat attenuation index and its relationship with markers of inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque

Kovalskaya A. N.¹, Bikbaeva G. R.², Duplyakov D. V.^{1,2}, Sidorov E. A.¹, Solovov D. V.¹

¹Samara State Medical University. Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia

Aim. To study the relationship between the pericoronary fat attenuation index (FAI), markers of inflammation and extracellular matrix remodeling, and vulnerable plaque criteria according to computed tomography coronary angiography (CTCA) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This study, carried out within the prospective single-center clinical trial Combi-LLT (NCT05624658), included 72 patients aged 57 (50;67) years. Of these, 68,1% were men, admitted with the clinical performance of ACS. All underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. All patients had plaques with <50% stenosis. After 1 month, we performed CTCA to detect vulnerable plaques, as well as assess FAI, lipid profile, levels of inflammation biomarkers, and extracellular matrix remodeling as follows: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-high-density lipoprotein ratio (MHR), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), galectin-3 (Gal-3), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). The follow-up period was 12 months.

Results. Myocardial infarction (MI) was diagnosed in 56 patients (78%), including ST-elevation MI in 33 (46%) and non-ST-elevation MI in 23 (32%), while the remaining patients had unstable angina. Vulnerable plaque criteria according to CTCA were identified in 42 patients (58%). FAI in the left anterior descending (LAD) artery with plaques with a low-density area was higher (median -76 and -98 HU, respectively, $p=0,038$). In the presence of punctate calcifications, FAI in the LAD was also higher (median -67 and -90 HU, respectively, $p=0,045$). The threshold level of FAI for the vulnerable plaque using the punctate calcification criterion was -73,5 HU (area under the curve (AUC) =0,80 (95% confidence interval: 0,587-1,0, $p=0,05$), sensitivity 75%, specificity 80%). The threshold level of FAI for the low-density area was -92 HU (AUC =0,73 (95% confidence interval: 0,537-0,916, $p=0,038$)). Sensitivity and specificity were 79 and 60%, respectively. After 12 months, there was a decrease in FAI in the LAD from -77 (-85;-72) HU to -84 (-98;-71) HU ($p=0,014$). However, in patients with ST-elevation MI it remained higher compared to patients with unstable angina ($p=0,002$). In patients with achieved target low-density lipoprotein cholesterol level, FAI in the right coronary artery significantly decreased as follows: -70 (-82;-62) HU vs

-78 (-90;-60) HU ($p=0,022$). The above-mentioned biomarkers were higher among individuals with FAI $\geq -70,1$ HU compared to FAI $< -70,1$ HU as follows: NLR — 2,3 (2,1;3,2) and 1,9 (1,5;2,3), respectively ($p=0,015$); PLR — 133 (98;185,4) and 106,4 (83,3;128,9) ($p=0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) and 25,9 (17,84;34,85) ($p=0,026$), Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) and 3,05 (2,03;8,68) ($p=0,035$).

Conclusion. FAI in patients after ACS has a significant relationship with vulnerable plaques in the non-infarct-related artery, lipid profile parameters, as well as inflammation and matrix remodeling markers. The obtained data may be useful in stratifying cardiovascular risks and identifying new targeted preventive strategies.

Keywords: acute coronary syndrome, multislice computed tomography, vulnerable plaques, pericoronary fat attenuation index, inflammation and matrix remodeling biomarkers, matrix metalloproteinase-9, galectin-3, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-high-density lipoprotein ratio.

Relationships and Activities: none.

Kovalskaya A. N.* ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Sidorov E. A. ORCID: 0000-0002-2850-8768, Solovov D. V. ORCID: 0000-0002-4898-2897.

*Corresponding author: kovalskaya.an@gmail.com

Received: 20/02-2025

Revision Received: 13/03-2025

Accepted: 04/04-2025

For citation: Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V., Sidorov E. A., Solovov D. V. Pericoronary fat attenuation index and its relationship with markers of inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4369. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4369. EDN HUCOKO

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнСТ — ИМ без подъема сегмента ST, ИМнСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, КА — коронарная(ые) артерия(и), КТ — компьютерная томография, Ме — медиана, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПР — положительное ремоделирование, СД — сахарный диабет, ТК — точечные кальциаты, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), Gal-3 — галектин-3, HU — единица Хаунсфилда, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ первого типа.

Введение

Хроническое воспаление, с одной стороны, сопровождает развитие атеросклеротического поражения в коронарных артериях (КА), а с другой, облегчает разрыв сформированной атеросклеротической бляшки (АСБ), приводя к острому коронарному синдрому (ОКС). Эпикардальная и периваскулярная жировая ткань, а также секретируемые ими цитокины оценивались в ряде исследований как потенциальные факторы, способствующие развитию патологических процессов в КА [1, 2].

Адипоцитокينات усиливают локальное сосудистое воспаление, осуществляя дифференциацию

мелких преадипоцитов в крупные, с богатыми внутриклеточными липидными каплями. Цитокины, высвобождаемые из АСБ, диффундируют в периваскулярную жировую ткань, подавляя локальный адипогенез и, тем самым, изменяя состав периваскулярного жира. При этом его плотность, определяемая с помощью компьютерной томографии (КТ) с более отрицательных значений единиц Хаунсфилда (HU) (-190 HU) изменяется в сторону менее отрицательных значений HU (-30 HU) [3-6].

Однако до последнего времени не существовало надежного метода, позволяющего на ранней стадии обнаружить признаки хронического воспаления

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

- Жировая ткань способна высвобождать большое количество провоспалительных цитокинов, что влияет на развитие и дестабилизацию атеросклеротических бляшек.
- FAI (индекс перикоронарного жира) способен фиксировать динамику плотности периваскулярного жира, позволяя на ранней стадии выявлять очаги хронического воспаления.

Что добавляют результаты исследования?

- FAI у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, значимо связан с наличием уязвимых атеросклеротических бляшек, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса.

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

- Adipose tissue can release a large number of proinflammatory cytokines, which affects the plaque development and destabilization.
- Pericoronary fat attenuation index (FAI) is able to record the changes of perivascular fat density, allowing for the early detection of chronic inflammation areas.

What might this study add?

- FAI in patients with acute coronary syndrome is significantly associated with vulnerable plaques, lipid profile parameters, as well as markers of inflammation and extracellular matrix remodeling.

в КА. Возможно, эту нишу сможет занять оценка индекса перикоронарного жира (fat attenuation index, FAI), способного фиксировать динамику плотности перикоронарного жира, наряду с биохимическими маркерами, что позволяет на ранней стадии выявлять очаги хронического воспаления [7].

Цель исследования — изучить взаимосвязь между FAI, маркерами воспаления и матриксного ремоделирования, а также наличием критериев уязвимости АСБ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в рамках проводимого с 2022г проспективного одноцентрового клинического исследования Combi-LLT (NCT05624658) [8, 9]. В эту часть исследования было включено 72 пациента обоего пола в возрасте 57 (50;67) лет, из них 68,1% мужчин, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС. Критерии включения в исследование: возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ)), по крайней мере, с одним стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии, требующим проведения чрескожного коронарного вмешательства; давность ИМ до 24 ч; наличие АСБ в 1-2 не-инфаркт-связанных артериях, стенозирующих просвет <50%; отсутствие приема статинов в течение не <3 мес. или недостижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент поступления в стационар ($\leq 1,4$ ммоль/л).

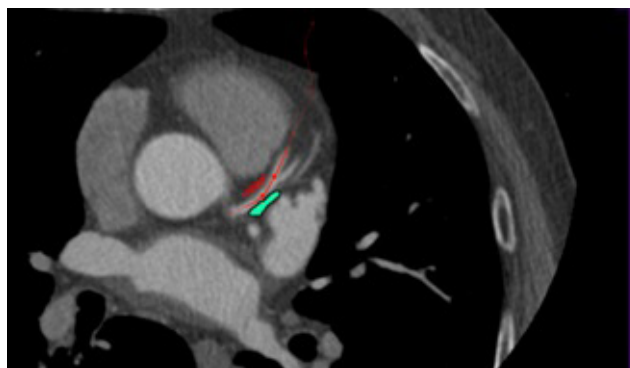
Исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ Самарского областного клинического кардиологического диспансера. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение ОКС проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России, в т.ч. всем

пациентам в стационаре назначалась статинотерапия в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/сут. или розувастатин 40 мг/сут.) [10].

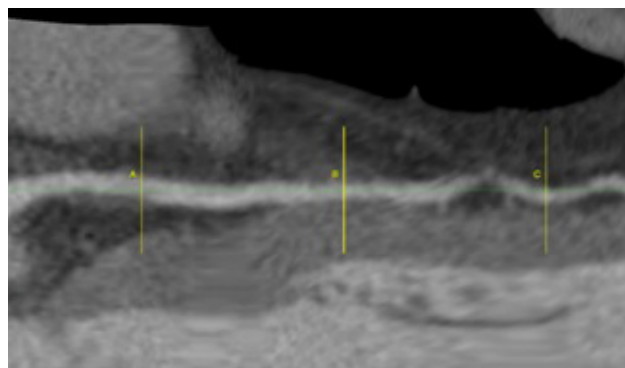
Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ КА (для обнаружения уязвимых АСБ) на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO с ЭКГ-синхронизацией, с внутривенным контрастированием 100 мл йодсодержащего рентгенконтрастного препарата Йогексол в концентрации 350 мг йода/1 мл, толщина среза — 0,5 мм. Уязвимая АСБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) — увеличение общего объема АСБ, приводящее к относительному расширению диаметра КА; участок низкой плотности (УНП) внутри бляшки (<+30 HU); точечные кальцинаты (ТК) внутри бляшки — неравномерные включения мелких кальциевых отложений <3 мм; феномен "кругового свечения" — кольцеобразное увеличение плотности по периферии бляшки.

FAI интерпретировался как среднее ослабление плотности на МСКТ (от -190 до -30 HU и измерялся в ручном режиме (последовательно двумя рентгенологами с согласованностью $88 \pm 5,4\%$) вокруг сегментов поражения всех трех основных эпикардиальных КА (передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА, огибающей артерии (ОА) и правой КА), расположенных в пределах радиального расстояния от внешней стенки сосуда, равного диаметру соответствующего сосуда (рисунок 1). Чтобы избежать воздействия стенки аорты, в большинстве исследований был исключен самый проксимальный 10-мм сегмент, а также проксимальные 10-50 мм КА. По данным литературы оптимальное пороговое значение для FAI, выше которого наблюдается увеличение смертности от сердечно-сосудистых событий, было установлено как -70,1 HU [10].

В день проведения МСКТ пациентам выполняли анализ липидного профиля (уровни общего ХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и биомаркеров воспаления и матриксного ремоделирования: уровни матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ первого типа (TIMP-1), галектина-3 (Gal-3),



А



Б

Рис. 1 Определение FAI в первом и втором сегментах ПМЖВ: А — Выделенная зона перикоронарного жира в доступном пределе у первого сегмента ПМЖВ. Б — Криволинейная реконструкция ПМЖВ на всем протяжении.

Примечание: ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Общий анализ крови выполнялся по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы на анализаторе Mindray BC-6200 (Китай). Рассчитывали индексы: NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам, Mon/XC ЛВП — monocytes to HDL cholesterol (отношение моноцитов к ХС ЛВП).

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе Beckman Coulter AU680 (США) с соответствующими тест-системами. Уровни MMP-9 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, аналитическая чувствительность 0,055 нг/мл), TIMP-1 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, чувствительность 0,055 нг/мл), Gal-3 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, чувствительность 0,054 нг/мл), NGAL (диапазон определения 0,56–10 нг/мл, чувствительность 0,065 нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитических наборов серии Human ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., Китай) на аппарате Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США). Кровь брали натощак в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем, выдерживали при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови замораживали при температуре -27 °С и хранили не >3 нед., далее биообразцы транспортировали в биобанк для хранения при -70 °С и подвергали анализу по мере накопления биообразцов.

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормального распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Пороговый уровень количественных показателей рассчитывался посредством ROC-анализа и определялся по наивысшему значению индекса Юдена (Jmax). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа, n=72
Мужчины, n (%)	49 (68,1)
Возраст, лет, Me [Q25;Q75]	56,8 [50;67]
ИМТ (кг/м ²)	27,7 (25,7;30,8)
НС, n (%)	16 (22)
ИМ, n (%)	56 (78)
ИМпST, n (%)	33 (46)
ИМбпST, n (%)	23 (32)
АГ, n (%)	70 (97)
СД 2 типа, n (%)	10 (14)
Курение, n (%)	31 (43)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], НС — нестабильная стенокардия, СД — сахарный диабет.

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Из 72 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 49 (68,1%), Me возраста составила 56,8 лет (50;67). ИМ был диагностирован у 56 (78%) пациентов, из них ИМ с подъемом ST (ИМпST) у 33 (46%), а ИМ без подъема ST (ИМбпST) у 23 (32%) соответственно, остальные пациенты имели НС.

В течение периода наблюдения выявлено снижение FAI в ПМЖВ с -77 (-85;-72) до -84 (-98;-71) HU на последнем визите ($p=0,014$) (рисунок 2). Однако анализ пациентов по группам ИМпST, ИМбпST и НС показал, что в группе ИМпST он оставался выше -78 (-90;-68), чем у пациентов с НС — -99 (-104;-87) ($p=0,002$). В ПКА и ОА, несмотря на тенденцию к снижению FAI, статистически значимых различий выявлено не было, в т.ч. между пациентами с ИМ и НС (таблица 2).

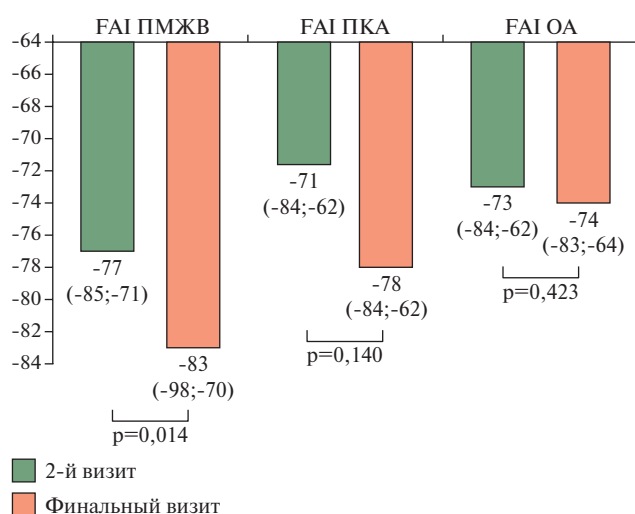


Рис. 2 Динамика FAI в КА в течение 12 мес.

Примечание: КА — коронарные артерии, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) выявлена статистически значимая динамика FAI в ПКА: исходно -70 (-82;-62) vs -78 (-90;-60) HU ($p=0,022$). В то же время у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП, статистически значимых различий получено не было.

Отдельный анализ FAI был проведен у пациентов, имевших сахарный диабет 2 типа (СД), показавший отрицательную динамику FAI в течение 12 мес. В ПМЖВ у пациентов с СД отмечено увеличение FAI с -75 (-83;-60) до -68 (-83;-55) HU ($p=0,017$), в сравнении с пациентами без СД -78 (-86;-72) и -88 (-98;-74) HU, соответственно. По остальным КА значимых различий не выявлено.

Как отмечено выше, значение $FAI > -70,1$ HU сопряжено с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В настоящем исследовании $FAI \geq -70,1$ HU выявлен у 46 (63,9%) пациентов. Динамика маркеров и индексов воспаления и фиброза в зависимости от FAI представлена в таблице 3.

Таблица 2

Динамика FAI у пациентов с ИМ и НС

FAI, HU, Me [Q25;Q75]	ИМпST, n=33		p	ИМбпST, n=23		p	НС, n=16		p
	Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6	
ПМЖВ	-74 [-78;-63]	-78 [-90;-68]	0,037	-85 [-93;-76]	-84 [-93;-69]	0,615	-82 [-89;-75]	-99 [-104;-87]	0,002
ПКА	-69 [-82;-61]	-78 [-81;-57]	0,491	-71 [-83;-62]	-79 [-85;-62]	0,161	-73 [-91;-63]	-82 [-91;-64]	0,501
ОА	-74 [-85;-61]	-74 [-85;-62]	0,823	-70 [-76;-62]	-69 [-78;-60]	0,509	-79 [-91;-62]	-80 [-83;-69]	0,683

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), HU — единица Хаунсфилда.

Таблица 3

Динамика маркеров и индексов воспаления и фиброза в зависимости от FAI

Параметр	ПМЖВ		p
	FAI $\geq -70,1$ HU	FAI $< -70,1$ HU	
Мон/ХС ЛВП (B1)	0,38 (0,19;0,52)	0,59 (0,45;0,73)	0,013
Мон/ХС ЛВП (B2)	0,42 (0,26;0,57)	0,6 (0,45;0,68)	0,009
Мон/ХС ЛВП (B6)	0,33 (0,29;0,52)	0,43 (0,35;0,57)	0,027
PLR (B2)	126,1 (30,6;145,6)	102 (82,2;121)	0,015
ХС ЛВП (B1)	1,31 (1,1;1,62)	1,1 (1,02;1,4)	0,04
ХС ЛВП (B2)	1,32 (1,06;1,69)	1,02 (0,94;1,14)	$< 0,001$
NLR (B6)	2,3 (2,1;3,2)	1,9 (1,5;2,3)	0,015
	ОА		p
	FAI $\geq -70,1$ HU	FAI $< -70,1$ HU	
Мон/ХС ЛВП (B1)	0,45 (0,32;0,53)	0,62 (0,54;0,81)	0,024
Мон/ХС ЛВП (B6)	0,37 (0,29;0,43)	0,46 (0,36;0,59)	0,009
Общий ХС (B1)	6,07 (5,12;7,64)	5,53 (4,82;6,45)	0,042
NGAL/ММР9 (B6)	9,98 (6,15;12,44)	16,73 (8,21;32,86)	0,020
ММР-9/TIMP-1 (B6)	1,24 (0,75;1,73)	0,71 (0,32;1,02)	0,022
ММР-9 (B6)	36 (25,87;44,2)	25,9 (17,84;34,85)	0,026
Gal-3 (B6)	5,65 (3,03;6,87)	3,05 (2,03;8,68)	0,035

Примечание: B1 — визит 1 (стационарный), B2 — визит 2 (амбулаторный спустя 1 мес.), B6 — визит 6 (амбулаторный спустя 12 мес.), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОА — огибающая артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ХС — холестерин, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), Gal-3 — галектин-3, HU — единица Хаунсфилда, ММР-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, Мон/ХС ЛВП — отношение моноцитов к ХС ЛВП, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ первого типа.

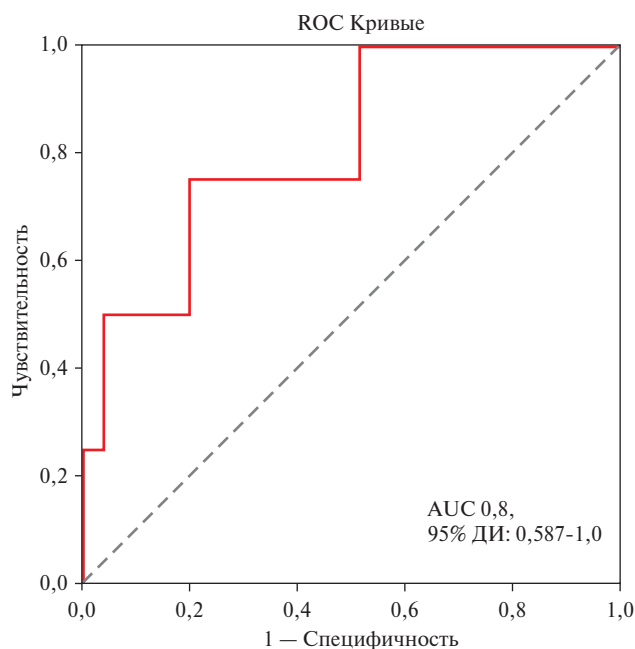


Рис. 3 ROC-кривая порогового уровня FAI при выявлении ТК. Примечание: ДИ — доверительный интервал, ТК — точечные кальцинаты, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

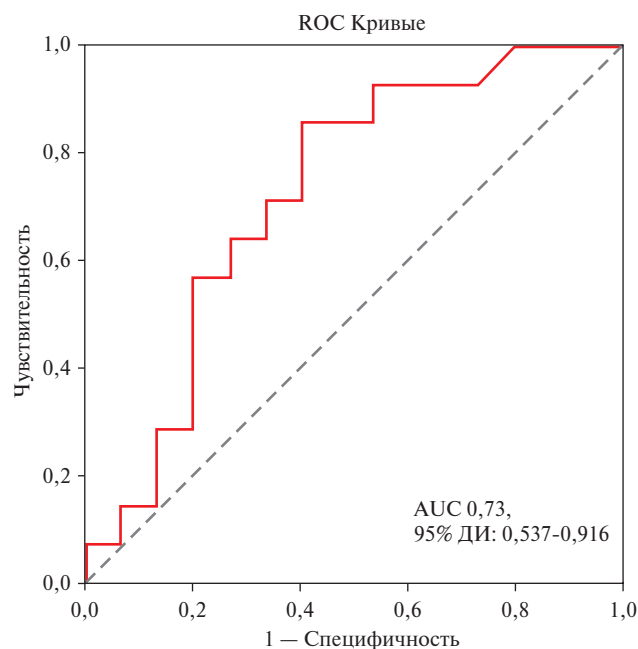


Рис. 4 ROC-кривая порогового уровня FAI при выявлении УНП. Примечание: ДИ — доверительный интервал, УНП — участок низкой плотности, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

У пациентов с $FAI \geq -70,1$ в ПМЖВ и ОА были значительно выше уровни общего ХС и ХС ЛВП, а также маркеров воспаления (Mon/ХС ЛВП, NLR и PLR) и ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP-9 и соотношение NGAL/MMP-9), а также маркера воспаления и фиброза Gal-3. Однако в отношении ПКА таких различий выявлено не было.

Критерии уязвимости АСБ по МСКТ были выявлены у 42 (58%) пациентов, из них признаки ПР были выявлены у 24, УНП у 27, ТК у 18 пациентов. Кроме этого, ряд пациентов имели сочетание нескольких признаков, а именно УНП+ТК у 13, ПР+ТК у 9, ПР+УНП выявлено у 11 пациентов.

Интересно было сравнить значения FAI в различных КА при наличии в них критериев уязвимости АСБ. Так, значение FAI в ПМЖВ при наличии в ней АСБ с признаком УНП оказалось выше, чем при отсутствии данного критерия (Me -76 и -98 HU, соответственно, $p=0,038$). При наличии признаков ТК, FAI в ПМЖВ также оказался выше (Me -67 и -90 HU, соответственно, $p=0,045$).

Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение FAI, позволяющее предположить наличие ТК в артериях, равно -73,5 HU, при этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,587-1,0, $p=0,045$), чувствительность составила 75%, специфичность 80% (рисунок 3). Пороговый уровень FAI для УНП составил -92 HU, AUC 0,73 (95% ДИ: 0,537-0,916, $p=0,038$), чувствительность и специфичность составили 79 и 60%, соответственно (рисунок 4).

Обсуждение

В ряде исследований было показано существование тесных взаимоотношений между периваскулярной жировой тканью и сосудистой стенкой — от адвентиции до интимы. Жировая ткань способна продуцировать и высвобождать большое количество провоспалительных цитокинов через эндокринные или паракринные пути, что влияет как на развитие, так и на дестабилизацию АСБ [1-6].

В исследовании CRISP-CT (Cardiovascular Risk Prediction using Computed Tomography), где оценивали риски общей и сердечно-сосудистой смерти в зависимости от значения FAI, установлено его оптимальное пороговое значение, равное -70,1 HU, выше которого наблюдается резкое увеличение риска сердечной смерти [11]. Вместе с тем, в настоящем исследовании в течение 12 мес. наблюдения случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. смерти от ИМ, не зарегистрировано. Вероятно, это связано с тем, что пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включая комбинированную липид-снижающую терапию.

Zhang R, et al. продемонстрировали положительную динамику FAI в ПМЖВ на фоне длительной терапии высокими дозами статинов, тогда как в других КА статистически значимых различий не было выявлено [12].

В представленном нами исследовании, снижение FAI на фоне комбинированной липид-снижающей терапии в течение 12 мес. также было отмечено только в ПМЖВ -84 (-98;-71) HU vs исходно -77

(-85;-72) HU. Вместе с тем, у пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП была отмечена статистически значимая динамика FAI в ПКА: -78 (-90;-60) HU vs исходно -70 (-82;-62) HU, параллельно с динамикой ХС ЛНП.

Кроме этого, Zhang R, et al. показали, что значения FAI были выше в уязвимых АСБ, чем в не-уязвимых бляшках (-71,00 (-73,00;-65,00) vs -80,00 (-86,00;-75,00) HU, $p < 0,001$) [12]. В настоящем исследовании FAI в ПМЖВ при наличии критериев УНП и ТК оказался выше, чем при отсутствии данного критерия. Таким образом, FAI показал высокую ценность для выявления уязвимых АСБ (AUC составил для ТК = 0,8, а для УНП 0,73). Эти данные указывают на наличие явной взаимосвязи между FAI и наличием признаков уязвимости АСБ.

Sun JT, et al. выявили взаимосвязь провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-17, с более высокими значениями перикоронарного FAI [13]. Мы также подтвердили данную гипотезу, т.к. маркеры воспаления, ремоделирования и фиброза оказались существенно выше у пациентов со значением $FAI \geq -70,1$ HU в сравнении с группой $FAI < -70,1$ HU: NLR — 2,3 (2,1;3,2) vs 1,9 (1,5;2,3), соответственно ($p = 0,015$); PLR — 133 (98;185,4) vs 106,4 (83,3;128,9) ($p = 0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) vs 25,9 (17,84;34,85), соответственно ($p = 0,026$); соотношение NGAL/MMP-9 — 9,98 (6,15;12,44) vs 16,73 (8,21;32,86) ($p = 0,020$); Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) vs 3,05 (2,03;8,68) ($p = 0,035$).

Интересно, что нам не удалось выявить взаимосвязь между уровнем наиболее известного мар-

кера хронического воспаления С-реактивного белка, определенного высокочувствительным способом, и перикоронарного FAI. По нашему мнению, это может быть связано с тем, что FAI повышается посредством местных воспалительных стимулов в зоне поражения артерии, а не в результате системных воспалительных реакций.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не ставили цель изучить прогностическую ценность FAI у пациентов с ОКС, отчасти это связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем, исследование Combi-LLT носит проспективный характер, что позволит нам в дальнейшем оценить динамику уязвимых АСБ и их взаимосвязь с FAI на фоне высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии. Еще одним ограничением является небольшой объем выборки.

Заключение

FAI у пациентов, перенесших ОКС, статистически значимо связан с наличием уязвимых АСБ в не-инфаркт-связанных артериях, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и матриксного ремоделирования. Полученные данные могут быть полезными в стратификации сердечно-сосудистых рисков и определении новых целевых профилактических стратегий.

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

Литература/References

1. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017;9:24-57. doi:10.1126/scitranslmed.aal2658.
2. Akoumianakis I, Tarun A, Antoniadis C. Perivascular adipose tissue as a regulator of vascular disease pathogenesis: identifying novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3411-24. doi:10.1111/bph.13666.
3. Lin A, Dey D, Wong DTL. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21:47. doi:10.1007/s11883-019-0817-3.
4. Romantsova TI, Ovsyannikova AV. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5-13. (In Russ.) Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):5-13. doi:10.14341/omet201545-13.
5. Kim OT, Dadaeva VA, Korolev AI, Drapkina OM. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4567. (In Russ.) Ким О.Т., Дадаева В.А., Королев А.И., Драпкина О.М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567.
6. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV. Role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and non-atherosclerotic diseases. *Medical Immunology*. 2019;21(4):633-42. (In Russ.) Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):633-42. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-633-642.
7. Sagris M, Antonopoulos AS, Simantiris S, et al. Pericoronary fat attenuation index—a new imaging biomarker and its diagnostic and prognostic utility: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(12):e526-36. doi:10.1093/ehjci/jeac174.
8. Kovalskaya AN, Bikbaeva GR, Duplyakov DV. Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5282. (In Russ.) Ковальская А.Н., Бикбаева Г.Р., Дупляков Д.В. Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282.

9. Kovalskaya AN, Duplyakov DV, Kuritsyna AP, et al. Biomarkers of inflammation and matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3997. (In Russ.) Ковальская А. Н., Дупляков Д. В., Курицына А. П. и др. Биомаркеры воспаления и матричного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(6):3997. doi:10.15829/1728-8800-2024-3997.
10. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
11. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
12. Zhang R, Ju Z, Li Y, Gao Y, et al. Pericoronary fat attenuation index is associated with plaque parameters and stenosis severity in patients with acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*. 2022;14(12):4865-76. doi:10.21037/jtd-22-1536.
13. Sun JT, Sheng XC, Feng Q, et al. Pericoronary Fat Attenuation Index Is Associated With Vulnerable Plaque Components and Local Immune-Inflammatory Activation in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(2):e022879. doi:10.1161/JAHA.121.022879.

Прогностическая роль традиционных (D-димера) и перспективных (пентраксина 3 и sST2) биомаркеров в развитии долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19

Канаева Т. В., Кароли Н. А.

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Определить потенциальную роль традиционных и перспективных биомаркеров в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — major adverse cardiovascular events) в отдаленном периоде после COVID-19 (COrona Vlrus Disease 2019).

Материал и методы. В день госпитализации 112 пациентам, проходившим стационарное лечение с подтвержденным диагнозом COVID-19, определялись уровни таких биомаркеров, как тропонин Т (всТн Т) и тропонин I (всТн I), определяемые высокочувствительным методом, N-концевого промозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP), D-димер, растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2) и пентраксин 3 (PT3). За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение медианного периода, составляющего 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-стационара, оценивая наступление MACE (острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистых причин).

Результаты. За период годичного наблюдения конечные точки исследования (MACE) зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов. Из исследуемых сердечно-сосудистых биомаркеров в группах пациентов с MACE и без MACE различия выявлены как по уровню традиционных (всТнТ, D-димер), так и перспективных биомаркеров (sST2, PT3). По уровням NT-proBNP и всТн I группы достоверно не различались ($p > 0,05$). Согласно результатам многофакторного анализа, наиболее сильными предикторами развития MACE выступают значение индекса массы тела $> 29,5 \text{ кг/м}^2$ (AUC — Area Under The ROC Curve, площадь под ROC-кривой) 0,672, чувствительность 45%, специфичность 23,9%, $p = 0,001$), уровни PT3 $> 3,1 \text{ нг/мл}$ (AUC 0,885, чувствительность 94,0%, специфичность 82,1%, $p = 0,001$),

sST2 $> 36 \text{ нг/мл}$ (чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p = 0,001$), D-димера $> 0,4 \text{ мкг/мл}$ (AUC 0,787, чувствительность 93%, специфичность 72,4%, $p = 0,049$). Математическая модель, основанная на концентрации биомаркеров PT3, sST2 и D-димера, прогнозирует развитие MACE в течение 1 года после перенесенной COVID-19 с чувствительностью 92,9%, специфичностью 61% и предсказательной точностью 90,5% ($p < 0,001$).

Заключение. Определение концентрации таких биомаркеров, как D-димер, sST2, PT3, может использоваться для прогнозирования развития отдаленных MACE у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые биомаркеры, sST2, пентраксин 3, D-димер, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/01-2025

Рецензия получена 25/02-2025

Принята к публикации 18/03-2025



Для цитирования: Канаева Т. В., Кароли Н. А. Прогностическая роль традиционных (D-димера) и перспективных (пентраксина 3 и sST2) биомаркеров в развитии долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4345. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4345. EDN CVXRKH

Conventional (D-dimer) and potential (pentraxin 3 and sST2) biomarkers in long-term prognosis of adverse cardiovascular events in COVID-19 survivors without significant cardiovascular diseases

Kanaeva T. V., Karoli N. A.

Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To determine the potential role of conventional and potential biomarkers in predicting major adverse cardiovascular events (MACE) in the long-term period after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. On the day of hospitalization, 112 inpatients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were assessed for biomarkers such as high-sensitivity troponin T (hsTnT) and troponin I (hsTnI),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tatyana kanaeva7795@gmail.com

[Канаева Т. В. — ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9451-9318, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X].

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer, soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) and pentraxin 3 (PTX3). COVID-19 survivors were followed for a median period of 366 [365; 380] days after discharge from the COVID hospital, assessing the incidence of MACE (myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebrovascular accident, cardiovascular death).

Results. During the one-year follow-up period, the study endpoints (MACE) were registered in 14 (12,5%) patients. Of the cardiovascular biomarkers studied, differences were found in the levels of both conventional (hsTnT, D-dimer) and potential biomarkers (sST2, PTX3) in the groups of patients with and without MACE. Groups did not differ significantly in NT-proBNP and hsTnI levels ($p>0,05$). According to multivariate analysis, the strongest predictors of MACE development are body mass index $>29,5 \text{ kg/m}^2$ (Area Under The ROC Curve (AUC) 0,672, sensitivity 45%, specificity 23,9%, $p=0,001$), PTX3 $>3,1 \text{ ng/ml}$ (AUC 0,885, sensitivity 94,0%, specificity 82,1%, $p=0,001$), sST2 $>36 \text{ ng/ml}$ (sensitivity 92,9%, specificity 33%, $p=0,001$), D-dimer $>0,4 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (AUC 0,787, sensitivity 93%, specificity 72,4%, $p=0,049$). A mathematical model based on the concentration of PTX3, sST2 and D-dimer biomarkers predicts MACE within 1 year after COVID-19 with a sensitivity of 92,9%, specificity of 61% and predictive accuracy of 90,5% ($p<0,001$).

Conclusion. Determination of the concentration of biomarkers such as D-dimer, sST2, PT3 can be used to predict long-term MACE in patients after COVID-19.

Keywords: cardiovascular biomarkers, sST2, pentraxin 3, D-dimer, adverse cardiovascular events, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Kanaeva T.V.* ORCID: 0000-0002-9451-9318, Karoli N.A. ORCID: 0000-0002-7464-826X.

*Corresponding author: tatyankanaeva7795@gmail.com

Received: 31/01-2025

Revision Received: 25/02-2025

Accepted: 18/03-2025

For citation: Kanaeva T. V., Karoli N. A. Conventional (D-dimer) and potential (pentraxin 3 and sST2) biomarkers in long-term prognosis of adverse cardiovascular events in COVID-19 survivors without significant cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4345. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4345. EDN CVXRKH

вчТn I — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, вчТn T — тропонин T, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОАК — общий анализ крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХС — холестерин, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов), PT3 — pentraxin 3 (пентраксин 3), ROC — receiver operating characteristic, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SpO₂ — сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом, sST2 — soluble suppressor of tumorigenicity 2 (растворимый белок подавления онкогенности 2), MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

Введение

Проблема своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается одной из ключевых тем в мировом здравоохранении на протяжении последних десятилетий. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ продолжают быть ведущей причиной инвалидизации и высокой смертности населения на глобальном уровне¹. Наблюдения отечественных и зарубежных авторов указывают на рост числа ССЗ как во время, так и после завершения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019) [1]. Повреждение сердечно-сосудистой системы (ССС) обусловлено тропностью возбудителя COVID-19 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа [2, 3], экспрессирующихся на поверхности эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов, что делает ССС одной из главных мишеней для вируса SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [4, 5].

Во время госпитализации по поводу COVID-19 были зафиксированы переменные сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения (острое повреждение миокарда, кардиогенный шок, миокардит, перикардит, различные нарушения ритма и проводимости, артериальные и венозные тромбоэмболические нарушения [6].

Следует отметить, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE — major adverse cardiovascular events) встречались не только во время острого периода, но и выявлялись после клинического выздоровления от COVID-19 [1]. Поэтому с начала пандемии COVID-19 исследователи находились в поиске показателей альтерации ССС, которые позволят спрогнозировать долгосрочные негативные влияния COVID-19 на сердце и сосуды [7]. Такими показателями могут являться традиционные, определяемые высокочувствительным методом: тропонин T (вчТn T) и тропонин I (вчТn I), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димер, и перспективные сыровоточные биомаркеры — растворимый белок подавления онкогенности (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) и пентраксин 3 (pentraxin 3, PT3) [8-13].

Однако для большинства этих параметров референсные границы, которые могут использоваться для стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов, перенесших COVID-19, не установлены. Данный факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований для определения оптимальных пороговых значений биомаркеров, что позволит улучшить диагностику и прогнозирование долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений у группы пациентов, переболевших COVID-19.

Цель исследования — определить потенциальную роль традиционных и перспективных биомаркеров в прогнозировании развития MACE

¹ https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- После завершения пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) наблюдается рост числа сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — major adverse cardiovascular events) у пациентов, перенесших COVID-19.
- Одним из способов диагностики альтерации сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 является определение уровня сывороточных биомаркеров — высокочувствительного тропонина Т и высокочувствительного тропонина I, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, D-димера, растворимого белка подавления онкогенности 2 (sST2) и пентраксина 3 (PTX3).

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты, госпитализированные с COVID-19 и не имевшие документированных сердечно-сосудистых заболеваний, относятся к группе повышенного риска развития MACE в течение первого года после выписки.
- Для определения вероятности наступления отдаленных MACE целесообразно определять концентрации PTX3, sST2 и D-димера.
- Определенные пороговые значения кардиоспецифичных биомаркеров PTX3, sST2 и D-димера могут использоваться для стратификации долгосрочного сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших COVID-19.

Key messages

What is already known about the subject?

- Since the end of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the incidence of cardiovascular disease and major adverse cardiovascular events (MACE) has increased in patients COVID-19 survivors.
- One of the ways to diagnose cardiovascular alterations in patients with COVID-19 is to assess the following serum biomarkers: high-sensitivity troponin T and high-sensitivity troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, D-dimer, soluble tumor necrosis factor receptor type 2 (sTNF2) and pentraxin 3 (PTX3).

What might this study add?

- Patients hospitalized with COVID-19 and without documented cardiovascular disease are at increased risk of MACE during the first year after discharge.
- To determine the probability of long-term MACE, the concentrations of PTX3, sST2 and D-dimer should be assessed.
- Defined cut-off values of cardiac biomarkers PTX3, sST2 and D-dimer may be used to stratify long-term cardiovascular risk in patients after COVID-19.

в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включено 112 пациентов, проходивших стационарное лечение с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с сентября 2021 по февраль 2022гг. Критерии, согласно которым пациенты включались или не включались в исследование, представлены в таблице 1.

Проведенное исследование соответствует всем стандартам, установленным Хельсинкской декларацией, и принципам надлежащей клинической практики, одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Процедура обследования пациентов, принявших участие в исследовании, включала сбор жалоб, регистрацию артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (SpO₂), основных антропометрических данных. В день госпитализации выполнялись общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой и развернутый биохимический анализ крови, электро-

кардиография и компьютерная томография органов грудной клетки, а также определялись уровни сывороточных биомаркеров (sST2, PTX3, NT-proBNP, вчТн Т и вчТн I, D-димер).

Процедура взятия венозной крови была стандартной. Центрифугирование и отделение сыворотки от форменных элементов крови проводилось в первые 2 ч после забора с последующей заморозкой полученных образцов при температуре -20 °С и хранении в течение 4 нед. Для выполнения ОАК использовался гематологический анализатор "МЕК 6510K" и набор реагентов МЕК-641I, МЕК-310W, МЕК-710WI, МЕК-510WI (количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов определяли импедансным методом, уровень гемоглобина — фотометрическим методом). Для выполнения биохимического анализа крови использовался автоматический биохимический анализатор Super Z и набор реагентов Randox (показатели определяли кинетическим и фотометрическим методами). Для выполнения коагулограммы использовался коагулометр "Минилаб 701" с набором реагентов "Ренам" с содержанием каолина (с проведением клоттинговых тестов). Концентрацию D-димера определяли с помощью анализатора Immulite 2000 иммунохемилюминесцент-

Таблица 1

Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения:	Критерии невключения:
— письменное информированное согласие	— отказ от участия в исследовании
— положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2	— имеющиеся в анамнезе ССЗ, за исключением АГ 1 ст.
— поражение легких при поступлении 1-4 ст.	— развитие сердечно-сосудистых событий за период госпитализации
— возраст от 40 до 70 лет	— сахарный диабет 1 и 2 типа
	— острое почечное повреждение
	— хроническая болезнь почек со снижением СКФ _{СКД-EPI} <15 мл/мин/1,73 м ²
	— онкологический анамнез
	— беременность/ранний послеродовой период

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ — скорость клубочковой инфильтрации, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

ным методом. Для определения концентрации sST2 использовался коммерческий набор Presage® sST2 Assay, предназначенный для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Аналитическая чувствительность метода — 0,1 нг/мл. Концентрацию PT3 в сыворотке крови определяли с помощью коммерческого набора RayBio® Human PT3 ELISA Kit методом ИФА при аналитической чувствительности 0,12 нг/мл. Согласно инструкциям, прилагаемым к наборам, пороговое значение для sST2 принято за 35 нг/мл, для PT3 — за 2 нг/мл. Уровень NT-proBNP определяли методом ИФА с помощью наборов Biomedica (Австрия). Пороговым принято значение NT-proBNP ≤125 пг/мл. Уровень вчTn I определяли с использованием набора Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott, США) методом иммунохроматографии. Уровень вчTn T диагностировался с использованием теста Elecsys (Roche Diagnostics, Германия).

В стационаре пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими "Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции"².

За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение медианного периода, составляющего 366 [365; 380] сут. после выписки из COVID-стационара. За это время оценивалось наступление первичной комбинированной конечной точки (MACE) — острого инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), наступления смерти от сердечно-сосудистых причин. Развившиеся у больных MACE регистрировались либо при непосредственном опросе наблюдаемых на визите в медицинскую организацию, либо на основании имеющейся медицинской документации (выписка из лечебного учреждения в случае предшествующей госпитализации, медицинское свидетельство о смерти, предоставляемое родственниками пациентов, в случае наступления летального исхода).

² Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16 (18.08.2022). М.; 2022. 249 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. (7 января 2025).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 4.6.3 (ООО "Статтех", Россия). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q375]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки (MACE) применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных с помощью процедуры Forward. В модель включались переменные при значении $p < 0,05$. Для определения точек отсечения (пороговых значений) для количественных признаков (в т.ч. биомаркеров), их чувствительности и специфичности, проводили ROC-анализ (ROC — receiver operating characteristic) и рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC). Статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

За период одногодичного наблюдения наступление MACE зарегистрировано у 14 (12,5%) пациентов. Анализ структуры MACE показал, что с наибольшей частотой (42,9% от всех MACE) острые сердечно-сосудистые катастрофы развивались в течение первых 3 мес. после выписки из стационара — у 5 (35,7%) пациентов развился ИМ, в 1 случае — ТЭЛА (7,1%). В промежутке 3-6 мес. зафиксировано ещё 6 (42,9%) случаев MACE, в т.ч. — у 3 (21,4%) больных зарегистрирован ИМ, у 2 наблюдаемых — ОНМК (14,3%), в 1 случае — ТЭЛА (7,1%). В течение 6-12 мес. отмечен ещё 1 случай ТЭЛА (7,1%) и ОНМК (7,1%).

На основании случившегося или не случившегося MACE было сформировано 2 группы пациентов — группа 0 (без случившегося MACE при долгосрочном наблюдении) и группа 1 (со случившимся MACE при долгосрочном наблюдении).

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с MACE и без MACE на момент госпитализации

Показатель	Пациенты без MACE, n=98 (87,5%)	Пациенты с MACE, n=14 (12,5%)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	58 [49; 64]	57 [46; 63]	0,933
Пол:			
Мужской, n (%)	42 (43)	6 (43)	0,563
Женский, n (%)	56 (57)	8 (57)	0,563
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	24,8 [22,9; 29,1]	28,9 [25,1; 36,2]	0,018
Курение, n (%)	16 (16,3)	8 (57,1)	0,005
SCORE2, %, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 15]	14 [12; 21]	0,010
АГ до госпитализации:			
Нет, n (%)	85 (86,7)	8 (57,1)	0,018
1 ст., n (%)	13 (13,3)	6 (42,9)	0,030
Длительность COVID-19 до госпитализации, дни, Ме [Q25; Q75]	7 [5; 9]	8 [7; 10]	0,030
SpO ₂ , %, Ме [Q25; Q75]	96 [94; 97]	96 [88; 96]	0,077
Длительность госпитализации, дни, Ме [Q25; Q75]	10 [8; 14]	14 [10; 20]	0,005
Течение COVID-19:			
Среднетяжелое, n (%)	70 (71,4)	7 (50)	0,105
Тяжелое, n (%)	28 (28,6)	7 (50)	0,216
КТ-стадия при поступлении:			
КТ-1, n (%)	54 (55,1)	9 (64,3)	0,383
КТ-2, n (%)	28 (28,6)	3 (21,4)	0,529
КТ-3, n (%)	15 (15,3)	1 (7,1)	0,063
КТ-4, n (%)	1 (1,0)	1 (7,1)	0,163

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, макс — максимальный объем поражения легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки за время стационарного лечения, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска"), SpO₂ — сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом, MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

При сравнении клинических характеристик пациентов в группах с развитием MACE и без развития MACE было выявлено, что больные сопоставимы по полу, возрасту, исходной SpO₂, тяжести COVID-19, объему поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (таблица 2).

Пациенты группы 1 имели больший индекс массы тела (ИМТ) (p=0,018), более высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") (p=0,010), чаще имели анамнез курения (p=0,005) и высокую интенсивность курения, позднее обращались за медицинской помощью с момента появления первых клинических симптомов COVID-19 (p=0,030), дольше находились на стационарном этапе лечения (p=0,005). У больных с MACE чаще диагностировалась сопутствующая артериальная гипертензия (p=0,020) (таблица 2).

Группы пациентов не различались по основным лабораторным параметрам, за исключением более высоких показателей сегментоядерных нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов, аспаратаминонотрансферазы, общего холестерина (ХС) и ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плот-

ности, интерлейкина-6, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и более низкого содержания витамина D у больных с развившимися MACE (таблица 3).

Из исследуемых биомаркеров в группах пациентов с MACE и без MACE различия выявлены как по уровню традиционных (вчТн Т, D-димер), так и "новых" биомаркеров (sST2, PT3) (таблица 4). По уровням NT-proBNP и вчТн I достоверных различий между группами не было (p>0,05).

На момент госпитализации у 51 (45,5%) больного отмечалось повышение уровня sST2 >35 нг/мл. У больных со значением sST2 >35 нг/мл чаще выявлялась избыточная масса тела и ожирение 1 ст. (p<0,05), отмечались большие значения воспалительных показателей (ЛДГ), маркеров поражения сердечно-сосудистой системы (вчТн Т, PT3) и аспаратаминонотрансферазы (таблица 5).

У 108 (96,4%) госпитализированных концентрация PT3 была >2 нг/мл. Эти больные были достоверно старше, имели более высокий ИМТ, у них отмечалась более выраженная воспалительная реакция, о чем свидетельствует высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и ЛДГ, и высокий риск тромбообразования, на что указывает более высокая концентрация D-димера при поступлении в стационар (таблица 6).

Таблица 3

Лабораторные параметры пациентов с MACE и без MACE на момент госпитализации

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Пациенты без MACE, n=98	Пациенты с MACE, n=14	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 [4,4; 8,7]	8,4 [5,8; 9,4]	0,211
Нейтрофилы (п), %	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,877
Нейтрофилы (с), %	74 [66; 80]	79 [73; 86]	0,035
Лимфоциты, %	19 [13; 27]	14 [9; 22]	0,063
Моноциты, %	5 [3; 7]	4 [3; 5]	0,074
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	195 [151; 264]	202 [118; 256]	0,688
Гемоглобин, г/л	139 [130; 150]	137 [128; 151]	0,877
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 [4,3; 4,9]	4,3 [4,0; 4,7]	0,061
СОЭ, мм/ч	26 [18; 33]	35 [32; 39]	0,030
СРБ исх., мг/л	39,2 [17; 99]	72 [51; 128]	0,078
Креатинин, мкмоль/л	84 [71; 98]	85,5 [64; 124]	0,989
СКФ, мл/мин/м ²	77 [60; 95]	74 [57; 93]	0,891
АлТ, ед/л	34 [26; 55]	48 [35; 68]	0,057
АсТ, ед/л	33,5 [25; 52]	52 [42; 66]	0,013
Ферритин исх., нг/мл	288 [156; 601]	448 [250; 898]	0,130
Общий ХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 4,8]	5,2 [4,2; 5,8]	0,014
ХС неЛВП, ммоль/л	3,3 [2,7; 4,0]	4,2 [3,5; 5,0]	0,012
Глюкоза исх., ммоль/л	5,9 [5,4; 7,3]	6,7 [5,7; 9,3]	0,162
Общий белок, г/л	74 [71; 75]	72 [70; 76]	0,314
Альбумины, г/л	44 [41; 47]	45 [37; 47]	0,734
Фибриноген, г/л	2,7 [2,3; 3,3]	3,0 [2,5; 4,3]	0,124
МНО	1 [0,9; 1,1]	1 [0,9; 1,0]	0,669
Протромбиновое время, сек	11,2 [10,5; 12,4]	11,2 [10,6; 11,9]	0,688
ПТИ, %	98,3 [83,8; 114,5]	102,9 [93; 112,3]	0,478
АЧТВ, сек	24,5 [22,8; 26,2]	24,1 [22,4; 26,3]	0,549
Витамин D, нг/мл	35 [31; 38]	30 [24; 35]	0,017
Интерлейкин-6, пг/мл	2,9 [0,6; 29,1]	15,9 [7,8; 58,5]	0,017
ЛДГ, ед/л	175 [170; 180]	210 [195; 210]	0,001

Примечание: АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, нейтрофилы (п) — нейтрофилы палочко-ядерные, нейтрофилы (с) — нейтрофилы сегментоядерные, ПТИ — протромбиновый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 4

Уровни биомаркеров у пациентов с MACE и без MACE на момент госпитализации (Ме [Q25; Q75]) или n (%)

Показатель	Пациенты без MACE, n=98 (87,5%)	Пациенты с MACE, n=14 (12,5%)	p
вчТп Т, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 5]	6 [4; 6]	0,003
вчТп I, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	6 [4; 8]	7 [5; 12]	0,150
sST2, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	33,3 [28,5; 38]	64 [55; 84,3]	0,001
sST2 >35 нг/мл, n (%)	10 (10,2)	10 (71,4)	0,001
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	7,3 [4,3; 13,2]	5,0 [3,2; 7,4]	0,106
РТЗ, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	5,0 [3,5; 6,7]	16,1 [10,7; 29,3]	0,001
РТЗ >2 нг/мл, n (%)	4 (4,1)	5 (35,7)	0,001
D-димер, мкг/мл, Ме [Q25; Q75]	0,56 [0,38; 0,92]	1,2 [0,8; 1,9]	0,001

Примечание: вчТп I — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, вчТп Т — тропонин Т, определенный высокочувствительным методом, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, РТЗ — пентраксин 3, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 5

Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от уровня биомаркера sST2

Показатель	Пациенты с sST2 >35 нг/мл, n=51	Пациенты с sST2 ≤35 нг/мл, n=61	p
Избыточная масса тела, n (%)	16 (31,4)	14 (22,9)	0,035
Экзогенно-конституциональное ожирение:			
1 ст., n (%)	4 (7,8)	3 (4,9)	0,044
2 ст., n (%)	2 (3,9)	2 (3,3)	0,085
ЛДГ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	180 [170; 205]	175 [170; 180]	0,020
АсТ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	45 [30; 66]	32 [25; 50]	0,022
вчТн Т, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,044
РТЗ, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	5,8 [3,8; 14,7]	5,6 [3,5; 7,2]	0,047

Примечание: sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АсТ — аспаратаминотрансфераза, вчТн Т — тропонин Т, определенный высокочувствительным методом, РТЗ — пентраксин 3, MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 6

Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от уровня биомаркера РТЗ

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Пациенты с РТЗ >2 нг/мл, n=108	Пациенты с РТЗ ≤2 нг/мл, n=4	p
Возраст, лет	59 [50; 64]	45,5 [43,5; 51,5]	0,001
ИМТ, кг/м ²	25,6 [23,7; 30,3]	23,5 [22,1; 25,0]	0,023
Время от появления симптомов до госпитализации, дни	8 [6; 10]	5 [4; 7]	0,036
СРБ, мг/л	56 [23; 103]	16 [7; 29]	0,001
ЛДГ, ед/л	175 [170; 190]	170 [165; 172]	0,040
АсТ, ед/л	45 [30; 66]	32 [25; 50]	0,022
D-димер, мкг/мл	0,6 [0,4; 1,0]	0,3 [0,2; 0,5]	0,020

Примечание: АсТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СРБ — С-реактивный белок, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], РТЗ — пентраксин 3.

Таблица 7

Результаты многофакторного регрессионного анализа в отношении шанса наступления MACE

Факторы	OR	95% ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	1,162	1,017-1,327	0,025
sST2 >36 нг/мл	1,241	1,060-1,452	0,001
РТЗ >3,1 нг/мл	1,163	1,003-1,555	0,001
D-димер >0,4 мкг/мл	1,409	1,400-4,053	0,049

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, OR — odds ratio (отношение шансов), РТЗ — пентраксин 3, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

С целью оценки прогностической ценности клинических и лабораторных характеристик в возникновении MACE у пациентов, перенесших COVID-19, использовался метод логистической регрессии. В модели логистического регрессионного анализа в качестве зависимой переменной выступал факт наступления MACE. В качестве независимой переменной включались клинико-лабораторные параметры и устанавливалось влияние отдельных факторов и их сочетания на развитие отсроченных MACE у пациентов, перенесших COVID-19.

Результаты многофакторного анализа с наиболее сильными достоверными предикторами наступления MACE приведены в таблице 7.

Оптимальные пороговые значения для количественных факторов определены в процессе ROC-анализа (таблица 8).

Значение ИМТ >29,5 кг/м², уровни РТЗ >3,1 нг/мл, sST2 >36 нг/мл, D-димера >0,4 мкг/мл и общего ХС >3,3 ммоль/л можно рассматривать в качестве предикторов развития MACE в течение 1 года после перенесенной COVID-19 (таблицы 7 и 8).

Пороговое значение (точка cut-off) для концентрации РТЗ >3,1 нг/мл описывает 88,5% случаев MACE с чувствительностью 94,0% и специфичностью 82,1% (p=0,001). AUC=0,885 указывает на очень хорошее качество прогностической модели. Точка cut-off для концентрации sST2 >36 нг/мл опи-

Таблица 8

ROC-анализ для определения пороговых значений количественных предикторов

Фактор	Пороговое значение	Sen, %	Sp, %	AUC	p
ИМТ, кг/м ²	29,5	45	23,9	0,672	0,001
sST2, нг/мл	36	92,9	33	0,949	0,001
PT3, нг/мл	3,1	94,0	82,1	0,885	0,001
D-димер, мкг/мл	0,4	93,0	72,4	0,787	0,049

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), PT3 — пентраксин 3, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2.

сывает 94,9% случаев MACE с чувствительностью 92,9%, специфичностью 33%, $p=0,001$. AUC, равная 0,929, указывает на отличное качество прогностической модели. Пороговое значение для концентрации D-димера $>0,4$ мкг/мл описывает 78,7% случаев MACE с чувствительностью 93,0% и специфичностью 72,4% ($p=0,049$). AUC=0,787 свидетельствует о хорошем качестве прогностической модели.

На основании полученных данных нами разработана прогностическая модель для определения вероятности развития MACE в течение 1 года после выписки в зависимости от концентрации PT3, sST2 и D-димера, определенных в день госпитализации. Построенная логистическая модель описывается уравнением:

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

где P — вероятность наступления MACE, $z = -8,389 + 0,210 \times [\text{концентрация D-димера}] \text{ мкг/мл} + 0,222 \times [\text{концентрация sST2}] \text{ нг/мл} + 0,225 \times [\text{концентрация PT3}] \text{ нг/мл}$.

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой (чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 99,0%, соответственно, $p<0,001$). Добавление в математическое уравнение в качестве переменной значения ИМТ не повышало прогностическую точность уравнения. С прогностической точностью в 90,5% данную модель можно использовать для прогнозирования развития отсроченных MACE у пациентов, перенесших COVID-19.

Обсуждение

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции сообщалось о случаях острого повреждения CCC у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [11, 12]. Среди множества осложнений, связанных с инфицированием COVID-19, одними из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных являются сердечно-сосудистые нарушения, которые у ряда пациентов приводили к летальному исходу [11, 14]. Во время стационарного лечения острой COVID-19 регистрировались переменные сердечно-сосудистые осложнения, включающие острый ИМ, ОНМК, тромбоэмболии, аритмии [13, 15].

Выявление сердечно-сосудистых событий наблюдалось и после клинического выздоровления пациентов. По завершению пандемии COVID-19 стало очевидным, что у определенной доли больных продолжают персистировать или появляться новые симптомы, объединенные термином "пост-COVID-19 синдром" (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC). PASC-синдром включает переменную клиническую симптоматику, связанную с патофизиологией и повреждением вирусом SARS-CoV-2 множества органов и систем организма [7]. Анализ частоты впервые выявленных заболеваний в течение 12 мес. после госпитализации по причине COVID-19 показал, что у 18,0% пациентов регистрируется ≥ 1 впервые выявленного заболевания. В структуре впервые диагностированных ССЗ преобладали артериальная гипертензия (24,63%) и ишемическая болезнь сердца (8,11%) [1]. Поэтому важным аспектом наблюдения за пациентами, переболевшими COVID-19, является своевременная диагностика и возможность прогнозирования ранних и поздних MACE.

Повреждение CCC у больных, переболевших COVID-19, может быть обусловлено тропностью SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, представленных в большом количестве в сердце и сосудах [16]. Помимо прямого негативного влияния, связанного с инвазией вируса в кардиомиоцит и приводящего к острому повреждению миокарда, у пациентов, перенесших COVID-19, может развиваться длительное цитокин-опосредованное воспаление CCC [17], а также активироваться процессы тромбообразования и гиперкоагуляции, повышающие риск тромбоэмболических осложнений [18]. По мнению ряда исследователей, повышенный уровень цитокинов может сохраняться после клинического выздоровления от COVID-19 и способствовать альтерации миокарда и эндотелия [19]. Активация системного воспаления на фоне COVID-19 из-за дисбаланса Т-хелперов 1 и 2 типов и гиперпродукция ими провоспалительных цитокинов приводит к интенсификации воспаления в атеросклеротических бляшках коронарных сосудов и повышает риск их разрыва. Кроме того, сосудистое воспаление способствует эндотелиальной дисфункции и увеличивает прокоагулянтные свойства крови,

что может привести к формированию окклюзионного тромба над разорвавшейся бляшкой. Исходя из этих данных, предполагается, что интенсивная воспалительная реакция может вызвать сердечные повреждения, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, а определение концентрации острофазовых белков может отражать степень повреждения CCC [11, 17]. В настоящем исследовании у пациентов с MACE по сравнению с пациентами без MACE были выявлены достоверно более высокие значения интерлейкина-6 на момент госпитализации (15,9 [7,8; 58,5] vs 2,9 [0,6; 29,1] пг/мл, $p=0,017$), но не получено достоверных различий по уровням СРБ и ферритина, как исходным, так и максимальным.

С первых дней распространения COVID-19 ученые по всему миру активно искали дополнительные параметры, способные прогнозировать развитие осложнений COVID-19 как в острой фазе заболевания, так и в период наблюдения и реабилитации после выписки из медицинского учреждения. Исследования на данную тематику немногочисленны, а их результаты противоречивы, однако в большинстве работ в качестве прогностических маркеров авторы выделили как традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры — vTn T и vTn I , креатинфосфокиназу, МВ фракцию креатинфосфокиназы, ЛДГ, NT-proBNP, так и новые биомаркеры — sST2 и PT3 . Определение значения данных показателей может значительно улучшить оценку состояния CCC и риска возникновения MACE на всех этапах лечения и восстановления пациентов, переживших COVID-19 [20-24].

Основной целью настоящего исследования было определение прогностического потенциала традиционных и перспективных биомаркеров в развитии MACE в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. За пациентами наблюдали на протяжении 366 [365; 380] сут. после выписки из медицинской организации. В международном регистре АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) (12 мес. наблюдения) частота выявления сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной COVID-19 распределилась следующим образом: в первые 3 мес. о перенесенном ИМ сообщили 1,37% пациентов, об инсульте — 3,08%, о ТЭЛА/тромбозе глубоких вен — 2,05%. За 4-6 мес. ИМ зафиксирован у 2,12% пациентов, инсульт — у 3,70% больных, ТЭЛА/ТГВ — у 2,12% наблюдаемых. В течение 7-12 мес. инсульт произошел ещё у 8,22% пациентов, ТЭЛА/тромбоз глубоких вен — у 2,74% наблюдаемых. Новых случаев ИМ, как и в настоящем исследовании, на этом временном промежутке не отмечено [1].

В многонациональном многоцентровом проспективном исследовании ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium), включавшем 49479 госпитализированных

с COVID-19 пациентов, MACE диагностированы у 8829 (17,8%) больных. В многофакторном анализе пожилой возраст — отношение шансов (odds ratio, OR) (1,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,19-1,24 ($p<0,001$), хроническая болезнь почек в анамнезе — OR 1,09, 95% ДИ: 1,07-1,11 ($p<0,001$), курение в анамнезе — OR 1,04, 95% ДИ: 1,02-1,06 ($p<0,001$) являлись предикторами MACE. Исследователи не выявили ассоциации между MACE и лабораторными параметрами (уровни СРБ, ферритина, NT-proBNP, показателями ОАК) пациентов [24].

Сведения о важной диагностической роли тропонинов, определенных высокочувствительным методом, — vTn I и vTn T — поступали с начала пандемии COVID-19. По данным Zhou F, et al. (2020) повышение уровня vTn I >28 пг/мл (OR 80,07, 95% ДИ: 10,34-620,36, $p<0,001$) и D-димера $>1,0$ мкг/мл (OR 20,04, 95% ДИ: 6,52-61,56, $p<0,001$) может быть ассоциировано с повышенным риском смерти в условиях стационара [25]. В наблюдении Guo T (2020) у 64,7% госпитализированных с COVID-19 не было анамнеза имеющихся ССЗ, но у 13,2% больных определялся повышенный уровень vTn T , что было ассоциировано с риском развития злокачественных аритмий, потребности в искусственной вентиляции легких и смерти. Авторы также пришли к выводу, что повреждение миокарда может быть связано с выраженностью системного воспалительного ответа на инфекцию, о чем говорит наличие прямой корреляции между уровнями vTn T и СРБ ($r=0,530$, $p<0,001$) [11]. В метаанализе Sandoval Y, et al. (2020) показано, что у четверти пациентов без анамнеза предшествующих ССЗ, определялось повышение уровня сердечных тропонинов [26]. Хотя повышение концентрации vTn является "золотым стандартом" диагностики повреждения сердечной мышцы [27], которое, в свою очередь, может охарактеризовать степень миокардиального повреждения во время острого периода COVID-19 [25, 26], мы не получили данных о прогностическом потенциале vTn T и vTn I в отношении развития отсроченных MACE.

Motloch LJ, et al. (2022) проанализировали прогностический потенциал сердечно-сосудистых биомаркеров в отношении внутрибольничных и отдаленных исходов у пациентов с COVID-19. Во время госпитализации по поводу COVID-19 умерли 11 (3,9%) пациентов и в течение 1 года после выписки умерли еще 11 (4,1%) пациентов. В многофакторном анализе предикторами смерти в условиях стационара были уровни VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) (отношение рисков, hazard ratio (HR) 1,081, 95% ДИ: 1,035-1,129, $p=0,017$), а в постгоспитальном периоде — sST2 (HR 1,006, 95% ДИ: 1,002-1,009, $p<0,001$) и vTn I (HR 1,362, 95% ДИ: 1,050-1,766, $p=0,024$) [23]. В настоящей работе уровень $\text{sST2} >55$ нг/мл тоже повышал шансы смертельного исхода

после выписки из стационара — OR 1,10; 95% ДИ 1,03-1,18 ($p=0,006$).

Fiedler L, et al. (2022) наблюдали в течение 415 [403; 422] дней за 251 пациентом, перенесшим инфицирование SARS-CoV-2, и регистрировали наступление MACE (госпитализация по поводу ИМ, ОНМК, ТЭЛА, аритмии или смерть от сердечно-сосудистых причин). За это время MACE наблюдались у 8,3% ($n=21$), что на 4,2% ниже, чем в настоящем исследовании [28]. Смерть от сердечно-сосудистых причин зарегистрирована в 2,4% ($n=6$) наблюдений, что на 1,2% ниже, чем среди обследованных нами пациентов. Исходные характеристики пациентов (возраст, распределение по полу, значения ИМТ, исходные параметры SpO_2) в наблюдении Fiedler L, et al. были схожими с полученными нами данными. Однако в работе Fiedler L, et al. пациенты с развившимися MACE, по сравнению с нашими больными, были старше, чаще представлены мужчинами. По результатам многофакторного анализа предикторами MACE были: возраст (HR 1,047, 95% ДИ: 1,012-1,084, $p=0,009$), $vTn\ I$ (HR 4,940, 95% ДИ: 1,904-12,816, $p=0,001$) и $sST2$ (HR 10,901, 95% ДИ: 4,509-29,271, $p<0,001$). Пороговые значения для биомаркеров составили для $vTn\ I >0,04$ нг/мл, чувствительность 66,7% и специфичность 65,7%, для $sST2 >134,16$ нг/мл с чувствительностью 33,3% и специфичностью 97,4%. Авторы пришли к выводу, что выздоровевшие от COVID-19 пациенты имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочной перспективе [28].

В результате многофакторного анализа в настоящей работе было установлено, что повышают шанс развития MACE: значение ИМТ $>29,5$ кг/м² (OR 1,162, 95% ДИ: 1,017-1,327, $p=0,025$), а также значение $PT3 >3,1$ нг/мл (OR 1,163, 95% ДИ: 1,003-1,555, $p=0,000$), значение $sST2 >36$ нг/мл (OR 1,241, 95% ДИ: 1,060-1,452, $p=0,001$) и значение D-димера $>0,4$ мкг/мл (OR 1,409, 95% ДИ: 1,400-4,053, $p=0,049$).

Если биомаркер $sST2$ изучался в прогностических моделях отсроченных MACE [23, 28], наступивших

после перенесенной COVID-19, то в отношении D-димера и $PT3$ подобных исследований проведено не было. Не удалось обнаружить, в которых изучался полибиомаркерный подход стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов после перенесенной COVID-19. В настоящем исследовании разработана модель с включением в качестве независимых переменных уровней биомаркеров $PT3$, $sST2$ и D-димера. Данная модель позволяет прогнозировать развитие отсроченных MACE с чувствительностью 92,9%, специфичностью 61% и предсказательной точностью 90,5%, $p<0,001$.

Ограничения исследования. Исследование проводилось на небольшой выборке пациентов (112 участников) одного из лечебных центров. Не было точных данных о датах наступления всех случаев MACE, что не позволило применить регрессию Кокса для прогнозирования риска наступления отдаленных MACE. Не проводилось динамическое определение уровней традиционных и перспективных биомаркеров, что могло бы расширить перечень прогностических лабораторных показателей.

Заключение

Перспективные биомаркеры $PT3$ и $sST2$, наравне с D-димером, показали наилучшую способность прогнозирования наступления MACE в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. Учитывая непосредственную связь данных маркеров с воспалением, можно полагать, что повышение их концентрации характеризует "воспалительное повреждение" CCC на фоне вирусной инфекции. Обнаружение уровня $PT3 >3,1$ нг/мл, D-димера $>0,4$ мкг/мл и $sST2 >36$ нг/мл может указывать на повышенный риск наступления MACE после выздоровления от COVID-19.

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

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month followup). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5424. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 2020; 94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
4. Zhang H, Zhang JM, Penninger Y. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(5):865-70. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
5. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020;55(4):2000607. doi:10.1183/13993003.00607-2020.
6. Hendren NS, Hendren JL. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. J Card Fail. 2020;26(7):466-9. doi:10.1016/j.cardfail.2020.03.006.

7. Mukkawar RV, Reddy H, Rathod N, et al. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus*. 2024;16(8):e66554. doi:10.7759/cureus.66554.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
10. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
11. Guo T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Geriatr Cardiol*. 2020;7(5):811-2. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.05.019.
12. Zheng YY, Zheng YT, Ma JY. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. doi:10.1038/s41569-020-0374-6.
13. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395(10235):1516. doi:10.1016/S0140-6736(20)30860-1.
14. Guan W, Guan Z, Ni Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1012-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
15. Babapoor-Farrokhman S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
16. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: A review of available reports. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):411-25. doi:10.1007/s10557-020-07073-y.
17. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
18. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029.
19. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(11):1397-413. doi:10.1080/14787210.2021.1915129.
20. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol*. 2021;22(1):19-24. doi:10.1038/s41590-020-00832-x.
21. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):456-64. doi:10.1002/ehf.2095.
22. Kanaeva TV, Karoli NA. Prognostic role of ST2 biomarker in development of adverse cardiovascular events in patients with COVID-19. *Int J Cardiol*. 2024;12(42):16-23. (In Russ.) Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(42):16-23. doi:10.24412/2311-1623-2024-42-16-23.
23. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:906665. doi:10.3389/fmed.2022.906665.
24. Reyes LF, Garcia-Gallo S, Murthy S, et al. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study. *J Crit Care*. 2023;77:154318. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154318.
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
26. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.068.
27. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs reduced ejection fraction: Cardiac troponin assays in prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1638-47. doi:10.1002/ehf.911.
28. Fiedler L, Motloch LJ, Jirak P, et al. Investigation of hs-Tn I and sST-2 as potential predictors of long-term cardiovascular risk in patients with survived hospitalization for COVID-19 pneumonia. *Biomedicines*. 2022;10(11):2889. doi:10.3390/biomedicines10112889.

Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ")

Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.
от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ"[#]

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

Цель. Изучить основные характеристики когорты пациентов, имеющих начальные нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или предиабет), а также частоту назначения им препаратов метформина в условиях реальной клинической практики по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ" (Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра).

Материал и методы. Кросс-секционное исследование было выполнено в рамках регистра "ПРОФИЛЬ" — амбулаторного регистра специализированного кардиологического подразделения научного центра, в который включались все пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, обратившиеся в данное подразделение за консультацией. По базе данных регистра "ПРОФИЛЬ", составленной на основании индивидуальных регистрационных карт (ИРК), определялось количество пациентов с установленным диагнозом "НТГ", основные характеристики данной когорты, выполнялся сравнительный анализ с подгруппами больных без нарушений углеводного обмена и с сахарным диабетом (СД) 2 типа, оценивалась частота назначения препаратов метформина пациентам с НТГ.

Результаты. На момент проведения исследования в регистр "ПРОФИЛЬ" было включено 2619 человек, из них 1321 (50,4%) мужчин. По данным ИРК регистра (первичный визит) диагноз "НТГ" был установлен 290 (11,1%) больным. В данной когорте было 129 (44,5%) мужчин, средний возраст всех пациентов с НТГ составил 61,4±12,3 года. У пациентов с предиабетом и с СД статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у больных с нормальными показателями углеводного обмена, имелись ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность. Лекарственная профилактика СД была рекомендована лишь 13 (4,5%) пациентам с НТГ. В группе получавших метформин было значимо больше пациентов с ожирением — 84,6 vs 52,2% ($p = 0,022$). Также была обнаружена тенденция к более частому проведению лекарственной профилактики СД приверженным пациентам с НТГ — 84,6 vs 59,9% ($p = 0,074$).

Заключение. В рамках амбулаторного регистра у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска диагноз "НТГ" был установлен у 11,1% больных. В данной когорте преобладали женщины. Пациенты с предиабетом занимали промежуточную позицию по коморбидной отягощенности между лицами с нормальной гликемией и больными СД. Лекарственная терапия предиабета метформином в условиях реальной клинической практики была назначена лишь в 4,5% случаев.

Ключевые слова: предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, медикаментозная профилактика, метформин.

Отношения и деятельность: нет.

[#]Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Будаева И. В., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Драпкина О. М., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Некошнова Е. С., Толпыгина С. Н., Шепель Р. Н.

Поступила 06/09-2024

Рецензия получена 21/09-2024

Принята к публикации 25/10-2024



Для цитирования: Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ". Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4188. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4188. EDN XJOLCC

*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, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry)

Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Shepel R. N., Drapkina O. M. on behalf of the PROFILE registry working group[#]
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the main characteristics of a cohort of patients with initial carbohydrate metabolism disorders (impaired glucose tolerance (IGT) or prediabetes), as well as real-world metformin prescription rate according to the PROFILE outpatient registry.

Material and methods. This cross-sectional study was conducted within the PROFILE registry — an outpatient registry of the specialized cardiology department of the research center. All patients with cardiovascular diseases and related risk factors who sought consultation in this department were included. The PROFILE registry database, compiled on the basis of case report forms (CRFs), was used to determine the number of patients with an established diagnosis of IGT, the main characteristics of this cohort. We compared subgroups of patients without carbohydrate metabolism disorders and with type 2 diabetes (T2D), as well as assessed metformin prescription rate in patients with IGT.

Results. At the time of the study, 2619 people were included in the PROFILE registry, of which 1321 (50,4%) were men. According to the CRFs (initial visit), the diagnosis of IGT was established in 290 (11,1%) patients. In this cohort, there were 129 (44,5%) men, while the mean age of all patients with IGT was $61,4 \pm 12,3$ years. Patients with prediabetes and diabetes were significantly more likely ($p < 0,05$) to have obesity, hypertension, dyslipidemia, and heart failure than patients with normal carbohydrate metabolism parameters. Drug prevention of diabetes was recommended only to 13 (4,5%) patients with IGT. In the group receiving metformin, there were significantly more patients with obesity — 84,6 vs 52,2% ($p = 0,022$). A tendency was also found for more frequent drug prevention of diabetes in adherent patients with IGT — 84,6 vs 59,9% ($p = 0,074$).

Conclusion. Within the outpatient registry of patients with cardiovascular diseases and related risk factors, the IGT was established in 11,1% of patients. Women predominated in this cohort. Patients with

prediabetes occupied an intermediate position in comorbidity burden between individuals with normal glycemia and patients with diabetes. Metformin therapy for prediabetes in real-world practice was prescribed only in 4,5% of cases.

Keywords: prediabetes, impaired glucose tolerance, drug prophylaxis, metformin.

Relationships and Activities: none.

[#]Working group of the PROFILE registry: Budaeva I. V., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Drapkina O. M., Zagrebelny A. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Nekoshnova E. S., Tolpygina S. N., Shepel R. N.

Lukina Yu. V. * ORCID: 0000-0001-8252-3099, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 06/09-2024

Revision Received: 21/09-2024

Accepted: 25/10-2024

For citation: Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Shepel R. N., Drapkina O. M. on behalf of the PROFILE registry working group. Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4188. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4188. EDN XJOLCC

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИРК — индивидуальные регистрационные карты, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПГГТ — пероральный глюкозотолерантный тест, регистр "ПРОФИЛЬ" — Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ADA — American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Сахарный диабет (СД) — одна из наиболее значимых проблем современного здравоохранения. Количество пациентов с данным заболеванием неуклонно растет с каждым годом, при этом СД приводит к тяжелым инвалидизирующим и летальным сосудистым осложнениям — диабетическим макро- и микроангиопатиям, является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Патогенез СД 2 типа включает стадию преддиабета, к которому в настоящее время относят нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1-3]. Критерии диагностики НГН и НТГ, т.е. преддиабета, согласно алгоритму Американской диабетической

ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и разработанному группой экспертов Российской ассоциации эндокринологов "Алгоритму специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", приведены в таблице 1. В целом, эти данные соответствуют критериям НГН и НТГ, предложенным еще в 2006г Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией диабета¹, а также изложенным в клинических рекомендациях по диабету, предиабету и ССЗ Европейского общества кардиологов (ESC — European

¹ WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland. 46 pp. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Предиабет — состояние, характеризующееся наличием нарушений углеводного обмена (нарушение уровня глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе), не достигающих критериев диагностики сахарного диабета (СД). Предиабет является доказанным фактором риска не только СД, но и сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска смерти от них.
- Наиболее значимой задачей при ведении пациентов с предиабетом является профилактика перехода данного патологического состояния в СД.
- Метформин — единственный зарегистрированный в настоящее время на российском фармацевтическом рынке лекарственный препарат с показанием в официальной инструкции "профилактика СД при предиабете".

Что добавляют результаты исследования?

- Частота начальных нарушений углеводного обмена (предиабета) в когорте пациентов амбулаторного регистра была ниже продемонстрированной в эпидемиологических исследованиях, что может свидетельствовать о неполной диагностике предиабета в условиях реальной клинической практики.
- Пациенты с предиабетом занимают промежуточную позицию по коморбидной отягощенности между лицами с нормальной гликемией и больными СД.
- Лекарственная терапия предиабета метформином в условиях реальной клинической практики назначается в крайне низком проценте случаев.

Key messages

What is already known about the subject?

- Prediabetes is a condition characterized by carbohydrate metabolism disorders (impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) that do not reach the diagnostic criteria for diabetes. Prediabetes is a proven risk factor not only for diabetes, but also for cardiovascular diseases, and death from them.
- The most important task in managing patients with prediabetes is to prevent the transition of this pathological condition to diabetes.
- Metformin is the only drug currently registered on the Russian pharmaceutical market with the indication of prevention of diabetes in prediabetes.

What might this study add?

- The prevalence of initial carbohydrate metabolism disorders (prediabetes) in the cohort of patients in the outpatient registry was lower than that demonstrated in epidemiological studies, which may indicate incomplete diagnosis of prediabetes in practice.
- Patients with prediabetes occupy an intermediate position in comorbidity between individuals with normal glycemia and patients with diabetes.
- Metformin therapy for prediabetes in practice is prescribed in an extremely low percentage of cases.

Society of Cardiology) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) от 2019г [4]. Согласно рекомендациям перечисленных организаций, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) было рекомендовано оставить в качестве единственного диагностического метода, подтверждающего диагноз "НТГ", а гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), наоборот, исключить из методов диагностики предиабета.

В методических рекомендациях "Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи", подготовленных ведущими научными медицинскими исследовательскими центрами, занимающимися данными вопросами: ФГБУ НМИЦ ЭНЦ Минздрава России и ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, уточняется, что

HbA_{1c} не является диагностическим критерием предиабета и, хотя может использоваться для скрининга данного состояния, требует последующего выполнения ПГТТ, а при невозможности этого — анализа глюкозы крови натощак².

Наиболее значимой задачей при ведении пациентов с предиабетом является профилактика перехода данного патологического состояния в СД 2 типа. На сегодняшний день ведущими профилактическими мероприятиями при предиабете признаны модификация образа жизни, включа-

² Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и др. Издание. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с. <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2021/08/metodichka-prediabet.pdf> (доступ 23.08.2024).

Таблица 1

Диагностические критерии предиабета [1, 2, 4]

Исследования и показатели	НГН	НТГ
Анализ гликемии натощак (капиллярная кровь), ммоль/л	$\geq 5,6 < 6,1$	$< 6,1$
Анализ гликемии натощак (венозная кровь), ммоль/л*	$\geq 6,1 < 7,0$ ($\geq 5,6 < 7,0$)	$< 7,0$
ПГТТ через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	$< 7,8$	$\geq 7,8 < 11,1$
HbA _{1c} , %*	5,7-6,4%	

Примечание: * — согласно критериям ADA, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ющая рациональное питание, физическую активность, профилактику и коррекцию ожирения, в т.ч. абдоминального, метаболический синдром, отказ от курения, а также назначение лекарственных препаратов метформина [1, 2].

Цель — изучить основные характеристики и особенности когорты пациентов, имеющих начальные нарушения углеводного обмена — НТГ (предиабет), а также частоту назначения им препаратов метформина в условиях реальной клинической практики по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ" (Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра).

В исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Привести общие данные регистра "ПРОФИЛЬ", характеристики включенных в него пациентов, в т.ч. по наличию нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 1 и 2 типа).

2. Определить долю (%) пациентов с установленным диагнозом "НТГ"; гендерно-возрастные характеристики, коморбидную отягощенность в данной группе больных.

3. Оценить по данным регистра долю (%) пациентов с НТГ, получающих препараты метформина.

4. Выполнить сравнительный анализ по общим характеристикам, сопутствующим заболеваниям пациентов подгрупп с НТГ, с СД 2 типа и без нарушений углеводного обмена.

5. Выполнить сравнительный анализ данных пациентов с НТГ, получавших и не получавших метформин.

Материал и методы

Исследование проведено на основе данных амбулаторного регистра пациентов с ССЗ и их факторами риска "ПРОФИЛЬ".

Регистр "ПРОФИЛЬ" представляет собой регистр специализированного кардиологического подразделения научного медицинского центра, в который включаются все больные, обратившиеся за консультативной кардио-

логической помощью или с целью оценки их возможного участия и отбора в клинические исследования. Как правило, пациенты направляются в данное подразделение врачами других лечебных учреждений. Первичная консультация кардиолога является первым визитом/включением пациента в регистр "ПРОФИЛЬ". Все пациенты при обращении в научный медицинский центра подписывают информированное согласие на сбор и обработку обезличенных персональных данных. Данные пациента вносятся в компьютерную базу. При этом каждому больному автоматически присваивается индивидуальный идентификационный номер для кодирования и последующего заслепления персональных данных. После первичного визита для пациентов регистра предусмотрены повторные очные консультации с различной (индивидуальной) регулярностью по мере необходимости или, в отсутствие таких визитов, телефонные контакты не реже одного раза/год.

Информация по каждому визиту/телефонному контакту с пациентом (или его родственниками) вносится в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) первичного, повторного визитов или телефонного контакта. Затем информация вводится в компьютерную базу данных.

В ИРК собирались паспортные данные пациента, информация о факторах риска ССЗ, данные анамнеза о ССЗ, перенесенных сердечно-сосудистых осложнениях, оперативных вмешательствах, сопутствующих заболеваниях, результаты лабораторно-клинического и инструментального диагностического обследования, сведения о назначенном лекарственном лечении, нежелательных явлениях фармакотерапии в анамнезе, приверженности пациентов лечению. Последняя оценивалась методом прямого краткого врачебного опроса о регулярности приема назначенных лекарственных препаратов с предполагаемыми вариантами ответов: "регулярно" (пациент привержен), "нерегулярно" и "не принимаю" (пациент не привержен).

Первые пациенты были включены в регистр "ПРОФИЛЬ" в 2011г, однако полноценная база данных сформирована и ведется с 2014г.

В связи с тем, что целью кросс-секционного исследования было изучение диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики, в анализ были включены данные первичного визита пациентов регистра, отражающие реализацию этих мероприятий в условиях первичного звена здравоохранения. Аналогом термина "предиабет" в ИРК регистра был диагноз "НТГ".

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corp., США). С помощью методов описательной статистики представлены основные характеристики пациентов изучаемой когорты.

Нормальность распределения количественных данных проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные в связи с нормальным распределением представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей были определены абсолютные значения и процентные отношения.

Сравнительный анализ выполнен при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскелла-

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов регистра "ПРОФИЛЬ" с НТГ, СД и без углеводных нарушений

Показатель	Без углеводных нарушений, n=1956	НТГ (предиабет), n=290	СД 2 типа, n=367	p
Возраст, лет (M±SD)	60,6±13,7	61,4±12,3	66,6±9,2 ^{##}	<0,001
Мужчины, n (%)	989 (50,6)	129 (44,5) [#]	201 (54,8) [#]	0,032
Курение, n (%)	341 (17,4)	51 (17,6)	48 (13,1)	0,08
Низкая физическая активность, n (%)	598 (30,6)	94 (32,4)	178 (48,5) ^{##}	<0,001
Приверженность фармакотерапии, n (%)	1269 (65)	177 (61)	311 (84,7) ^{##}	<0,001
Сопутствующие заболевания:				
АГ, n (%)	1484 (75,9) ^{##}	267 (92,1)	343 (93,5)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	1571 (80,3) ^{##}	256 (88,3) ^{##}	344 (93,7) ^{##}	<0,001
ИБС, n (%)	641 (32,8)	80 (27,6)	181 (49,3) ^{##}	<0,001
ОИМ, n (%)	288 (84,7)	37 (77,1)	100 (89,3)	0,136
ТИА, n (%)	35 (1,8)	11 (3,8)	8 (2,2)	0,068
Мозговой инсульт, n (%)	83 (4,2)	14 (4,8)	37 (10,1) ^{##}	<0,001
ХСН, n (%)	499 (25,5) ^{##}	99 (34,1) ^{##}	193 (52,6) ^{##}	<0,001
ФП, n (%)	300 (18,0)	36 (18,9)	92 (28,0) ^{##}	<0,001
Ожирение, n (%)	623 (34,5) ^{##}	154 (53,7)	207 (59,7)	<0,001

Примечания: [#] — указаны группы, между которыми имеются статистически значимые различия, ^{##} — указана группа, у которой имеются статистически значимые различия с двумя другими группами, M±SD — среднее±стандартное отклонение; АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Уоллиса для количественных переменных; и с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера для качественных переменных. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На июнь 2024г в регистр "ПРОФИЛЬ" включено 2619 пациентов: 1298 (49,6%) женщин и 1321 (50,4%) мужчина.

По данным анализа ИРК из 2619 пациентов регистра у 1956 (74,7%) человек нарушений углеводного обмена не было. У 290 (11,1%) пациентов была диагностирована НТГ, у 367 (14%) — СД 2 типа и у 6 — СД 1 типа. Данные пациентов с СД 1 типа были исключены из анализа в связи с малым количеством таких больных и из-за кардинальных отличий данного заболевания от СД 2 типа (преимущественно аутоиммунная этиология, развитие болезни в детском или молодом возрасте, другой спектр диабетических осложнений с преобладанием микроангиопатий, а не макроангиопатий, характерных для СД 2 типа).

Сравнительная характеристика пациентов с наличием НТГ, СД 2 типа и без углеводных нарушений представлена в таблице 2.

Отмечается, что пациенты с СД 2 типа были старше больных с НТГ или больных без нарушений углеводного обмена; а также чаще имели сопутствующие заболевания: у них значимо чаще имелись артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточ-

ность (ХСН), мозговой инсульт в анамнезе. Отмечено увеличение доли пациентов с низкой физической активностью, наличием АГ, ожирения, дислипидемии, ХСН в группах сравнения при нарастании выраженности нарушений углеводного обмена (от нормогликемии, через этап начальных нарушений (предиабета) и до СД). В группе НТГ отмечено наименьшее количество мужчин (44,5%). По-видимому, этот факт объясняет и меньшую долю больных ИБС в этой группе, в т.ч. и пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда в анамнезе.

Метформин по данным регистра ПРОФИЛЬ был назначен только 13 (4,5%) пациентам с диагнозом НТГ, доза метформина составила 850 (800;1000) мг/сут.

Сравнение подгрупп пациентов с НТГ в зависимости от назначения им препаратов метформина было затруднено в связи с малым числом больных, получивших такие рекомендации. Тем не менее, результаты сравнительного анализа показали, что пациенты, которым было рекомендовано лечение метформином (n=13), и больные с НТГ без такого назначения (n=277) не различались по полу, возрасту, наличию ССЗ и других сопутствующих заболеваний, за исключением ожирения: в группе получавших метформин пациентов с ожирением было значимо больше — 84,6 vs 52,2% ($p=0,022$). Кроме того, была обнаружена тенденция к более частому проведению лекарственной профилактики СД приверженным (по результатам врачебного опроса) пациентам с НТГ — 84,6 vs 59,9% ($p=0,074$).

Обсуждение

Согласно литературным данным, термин "предиабет" был введен в 1997г Экспертным комитетом по диагностике и классификации СД для описания состояния, при котором у пациента имеются нарушения углеводного обмена в виде НГН или НТГ, не достигающие, однако, уровней, характерных для СД [5]. Термин должен был акцентировать внимание пациентов на имеющемся у них повышенном риске развития СД. Мнения специалистов здравоохранения разных стран по достижению данной цели с помощью термина "предиабет" разнятся. По всей видимости, отношение пациентов к своему здоровью и выполнение мероприятий, рекомендованных для профилактики перехода предиабета в СД (приверженность врачебным рекомендациям), во многом зависят от психосоциальных характеристик конкретного больного, а также многих других факторов [5].

В последнее время экспертами профессиональных сообществ подчеркивается, что предиабет является междисциплинарной проблемой и фактором риска не только СД, но и ССЗ, а также риска смерти от них [6]. Большинство специалистов сходятся во мнении, что проблема предиабета важна, а пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена следует активно выявлять и своевременно рекомендовать им лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие уменьшить риск, замедлить прогрессирование предиабета, его переход в СД.

Решение данных задач затруднено, в т.ч. из-за отсутствия согласованности мнений различных профессиональных сообществ в вопросах диагностики предиабета.

Выполнение ПГТТ, требующего проведения нагрузки глюкозой с последующим повторным забором крови для оценки постнагрузочной гликемии, в амбулаторных условиях первичного здравоохранения может быть существенно затруднено. Несмотря на это, в большинстве документов по диагностике предиабета ПГТТ декларируется, как единственный метод, подтверждающий диагноз НТГ [1, 2, 4].

Рассогласованность в диагностических критериях и их значениях между диабетическими ассоциациями разных стран приводит к различиям в эпидемиологических данных. В российском эпидемиологическом исследовании по выявлению распространенности СД в РФ — The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study) (2013–2015) среди лиц 20–79 лет наличие предиабета определялось по уровню HbA_{1c} . Предиабет был диагностирован у 19,3% человек [7]. В международном эпидемиологическом проекте HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) диагноз предиабета устанавливался на основании уровня глюкозы плазмы

натощак [8, 9]. По данным авторов российской части исследования HAPIEE предиабет был диагностирован у 28,1% больных при использовании критериев Российской ассоциации эндокринологов (уровень гликемии $>6,1$ ммоль/л), и у 54,8% пациентов, согласно критериям ADA ($>5,6$ ммоль/л) [9].

По данным настоящего исследования предиабет был выявлен у 11,1% больных регистра "ПРОФИЛЬ", что значительно ниже, чем предполагаемый уровень нарушений углеводного обмена в российской популяции, который составляет $>20\%$ [9, 10]. Таким образом, остаются вопросы по полноте диагностики предиабета в условиях реальной клинической практики: выявление пациентов с начальными стадиями нарушений углеводного обмена является недостаточным и наиболее вероятная причина этого — сложность широкого внедрения в амбулаторную практику ПГТТ, а также недостаточное использование методов, допустимых в качестве альтернативы этому тесту при невозможности его выполнения.

Вероятно, это подтверждает необходимость определения четких, унифицированных критериев и методов диагностики предиабета в российской клинической практике (с учетом возможности проведения тех или иных исследований в учреждениях первичного звена здравоохранения РФ), объединенных в клинических рекомендациях Минздрава России, которые, возможно, будут составлены на основании уже существующих документов.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что пациенты с предиабетом нередко имеют другие хронические неинфекционные заболевания. Так, у пациентов с предиабетом и с СД статистически значимо чаще, чем у больных с нормальными показателями углеводного обмена имелись АГ, ИБС, нарушения липидного обмена. ХСН была лишь у каждого четвертого пациента с нормальными показателями гликемии (25,5%), у каждого третьего пациента с предиабетом (34,1%) и у половины больных СД (52,6%). Также было показано, что при нормальных показателях углеводного обмена ожирение встречалось лишь у каждого третьего пациента (34,5%), а у лиц с предиабетом и СД — в более половине случаев (53,7 и 59,7%, соответственно). Это согласуется с литературными данными, подтверждающими, что предиабет является доказанным фактором риска ССЗ [6, 11], а почти у половины пациентов с ожирением встречаются нарушения углеводного обмена, причем предиабет у таких больных чаще прогрессирует в СД (до 65% у пациентов с сочетанием НГН и НТГ) [12, 13].

Основные терапевтические мероприятия при предиабете направлены на профилактику его прогрессирования и снижение риска развития СД, а также ССЗ. Лечение предиабета включает немеди-

каментозные методы, нацеленные на поддержание оптимальной массы тела, повышение физической активности пациентов, отказ от курения и употребления алкоголя; а также фармакотерапию. Препаратом выбора на этапе предиабета является метформин [12, 13]. Метформин способствует снижению инсулинорезистентности, процессов глюконеогенеза в печени, всасывания глюкозы в кишечнике, оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, способствует снижению массы тела. Это единственный зарегистрированный в настоящее время на российском фармрынке лекарственный препарат с показанием "профилактика СД при предиабете"³. Согласно данным систематического обзора с метаанализом, опубликованного в 2023г, применение метформина у пациентов с предиабетом снижает риск развития СД на 42% по сравнению с больными, не получавшими этот препарат [14]. По данным первичного визита амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ" метформин был назначен лишь 4,5% пациентов с диагностированным предиабетом, что свидетельствует о чрезвычайно низком охвате профилактическими мероприятиями данной когорты больных в условиях реальной клинической практики.

Ограничения исследования. Несмотря на соблюдение всех правил создания и ведения регистра (первоначальное формулирование цели, задач регистра "ПРОФИЛЬ", соблюдение этических моментов при работе с персональными данными,

сплошное включение пациентов, соответствующих заранее определенным критериям включения и не имеющих критериев исключения, в регистр, а также включение в анализ данных первичного визита для максимального отражения реальной клинической практики), работе присущи ограничения, характерные для наблюдательных исследований. К ним относятся возможная селективность исследуемой когорты, невозможность определить причину и следствие, а лишь оценить ассоциации между выбранными показателями, а также вероятное влияние неучтенных конфаундеров, способных вызвать смещение/искажение результатов в исследованиях такого типа.

Заключение

По данным первичного визита амбулаторного регистра пациентов с ССЗ и их факторами риска диагноз НТГ (предиабет) был установлен у 11,1% больных. В данной когорте преобладали женщины. Пациенты с предиабетом занимали промежуточную позицию по коморбидной отягощенности между лицами с нормальной гликемией и больными СД. Лекарственная терапия предиабета метформином в условиях реальной клинической практики была назначена лишь в 4,5% случаев. Чаще лечащие врачи назначали метформин приверженным пациентам с одновременным наличием предиабета и ожирения.

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

³ РЛС. Метформин. Инструкция к лекарственному препарату. <https://www.rlsnet.ru/drugs/metformin-1982> (доступ от 25.08.2024).

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S1-280. doi:10.2337/dc23-SREV.
3. Zilov AV. Prediabetes: current state of the problem and clinical recommendations. Effective pharmacotherapy. 2022;18(30):20-6. (In Russ.) Зилов А. В. Предиабет: современное состояние проблемы и клинические рекомендации. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(30):20-6. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-30-20-26.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Thomas JJ, Moring JC, Baker S, et al. Do Words Matter? Health Care Providers' Use of the Term Prediabetes. Health Risk Soc. 2017;19(5-6):301-15. doi:10.1080/13698575.2017.1386284.
6. Barbarash OL, Voevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):83-91. (In Russ.) Барбараш О. Л., Воевода М. И., Галстян Г. Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):83-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
7. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
8. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC Public Health. 2006;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
9. Simonova GI, Mustafina SV, Pechenkina EA. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: population study in Novosibirsk.

- Bulletin SB RAMS. 2011;31(5):100-6. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространённость метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. Бюллетень СО РАМН. 2011;31(5):100-6.
10. Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on "Human and medication" congress materials). Consilium Medicum. 2019;21(12):51-4. (In Russ.) Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса "Человек и лекарство"). Consilium Medicum. 2019;21(12):51-4. doi:10.26442/20751753.2019.12.190723.
 11. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
 12. Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):60-7. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):60-7.
 13. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
 14. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, et al. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2023;15(9):e46108. doi:10.7759/cureus.46108.

Факторы кардиометаболического риска, метаболический профиль и композиционный состав тела у лиц молодого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени

Панкова Е. Д.¹, Чулков В. С.², Чулков Вл. С.¹, Минина Е. Е.¹, Эктова Н. А.¹,
Дмитриева А. Ю.², Гасанов М. З.²

¹ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России. Челябинск; ²ФГБОУ ВО "Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого". Великий Новгород, Россия

Цель. Сравнить факторы кардиометаболического риска, метаболические показатели и композиционный состав тела у лиц молодого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и без НАЖБП.

Материал и методы. В обсервационное исследование по типу "случай-контроль" вошли 100 человек: группа 1 ("случай") — 50 молодых лиц, имеющих НАЖБП; группа 2 ("контроль") — 50 молодых лиц, не имеющих НАЖБП. Средний возраст составил в группе НАЖБП 38 [34-40] лет, в группе без НАЖБП 34,5 [28-38] лет ($p=0,004$). Проводились клиническое обследование, лабораторно-инструментальное исследование. Композиционный состав тела определялся с помощью электрического биоимпеданса Inbody 370.

Результаты. У лиц молодого возраста с НАЖБП обнаруживалась более высокая частота избыточной массы тела/ожирения, отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперурикемии и гипергликемии в сочетании с более высокими значениями концентрации триглицеридов и более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови в сравнении с лицами без НАЖБП. При оценке композиционного состава тела у лиц молодого возраста с НАЖБП выявлены более высокие показатели содержания общего и висцерального жира в сравнении с лицами без НАЖБП. Количество висцерального жира у лиц молодого возраста с НАЖБП положительно ассоциировалось с антропометрическими (окружность талии, индекс массы тела, соотношение окружности талии/окружности бедер) и с метаболическими показателями (концентрация инсулина натощак).

Заключение. Выявление кластера кардиометаболических факторов риска у лиц молодого возраста с НАЖБП имеет важное зна-

чение в клинической практике с целью раннего вмешательства, что может значимо снизить риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и осложнений. Накопление висцерального жира тесно связано с НАЖБП и стеатозом печени, что определяет важность оценки композиционного состава тела с измерением количества висцерального жира у таких пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы кардиометаболического риска, композиционный состав тела, висцеральный жир, гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, молодой возраст.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/06-2024

Рецензия получена 26/07-2024

Принята к публикации 05/08-2024



Для цитирования: Панкова Е. Д., Чулков В. С., Чулков Вл. С., Минина Е. Е., Эктова Н. А., Дмитриева А. Ю., Гасанов М. З. Факторы кардиометаболического риска, метаболический профиль и композиционный состав тела у лиц молодого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4094. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4094. EDN PVOWSW

Cardiometabolic risk factors, metabolic profile and body composition in young adults with non-alcoholic fatty liver disease

Pankova E. D.¹, Chulkov V. S.², Chulkov V. S.¹, Minina E. E.¹, Ektova N. A.¹, Dmitrieva A. Yu.², Gasanov M. Z.²

¹South Ural State Medical University. Chelyabinsk; ²Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. Veliky Novgorod, Russia

Aim. To compare cardiometabolic risk factors, metabolic parameters and body composition in young adults with and without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. This observational case-control study included 100 participants, which were divided into groups 1 ($n=50$) and 2 ($n=50$) with and without NAFLD, respectively. The mean age in the NAFLD group

was 38 [34-40] years, while in the group without NAFLD — 34,5 [28-38] years ($p=0,004$). Clinical and paraclinical examination was conducted. Body composition was determined using bioelectrical impedance analysis on Inbody 370 analyzer.

Results. Young adults with NAFLD had a higher prevalence of overweight/obesity, positive family history of cardiovascular disease, hyperuricemia,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vschulkov@rambler.ru

[Панкова Е. Д. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6301-7630, Чулков В. С.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0952-6856, Чулков Вл. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1948-8523, Минина Е. Е. — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н. С. Тюринной, ORCID: 0000-0002-1405-251X, Эктова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4416-0853, Дмитриева А. Ю. — студент 4 курса по специальности Лечебное дело, ORCID: 0009-0008-4797-0131, Гасанов М. З. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5856-0404].

and hyperglycemia, along with higher serum triglyceride levels and lower serum high-density lipoprotein cholesterol levels compared to individuals without NAFLD. Body composition assessment showed that young adults with NAFLD had higher total and visceral fat levels compared to individuals without NAFLD. Visceral fat levels in young adults with NAFLD were positively associated with anthropometric (waist circumference, body mass index, waist/hip ratio) and metabolic (fasting insulin) parameters.

Conclusion. Identification of a cluster of cardiometabolic risk factors in young individuals with NAFLD is important in clinical practice for early intervention, which can significantly reduce the risk of cardiovascular and metabolic diseases and complications. Visceral fat accumulation is closely associated with NAFLD and hepatic steatosis, which determines the importance of assessing body composition with visceral fat measurement in such patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, body composition, visceral fat, hyperlipidemia, carbohydrate metabolism disorders, young age.

Relationships and Activities: none.

Pankova E. D. ORCID: 0000-0002-6301-7630, Chulkov V. S.* ORCID: 0000-0002-0952-6856, Chulkov VI. S. ORCID: 0000-0002-1948-8523, Minina E. E. ORCID: 0000-0002-1405-251X, Ektova N. A. ORCID: 0000-0002-4416-0853, Dmitrieva A. Yu. ORCID: 0009-0008-4797-0131, Gasanov M. Z. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

*Corresponding author:
vschulkov@rambler.ru

Received: 29/06-2024

Revision Received: 26/07-2024

Accepted: 05/08-2024

For citation: Pankova E. D., Chulkov V. S., Chulkov VI. S., Minina E. E., Ektova N. A., Dmitrieva A. Yu., Gasanov M. Z. Cardiometabolic risk factors, metabolic profile and body composition in young adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4094. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4094. EDN PVOWS

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинтрансаминаза, АСТ — аспарагинтрансаминаза, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAP — Controlled Attenuation Parameter, CI — confidence interval (доверительный интервал), OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиометаболические факторы связаны с риском развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Оценка содержания висцерального жира с помощью биоэлектрического импеданса представляет экономически эффективную и широкодоступную альтернативу магнитно-резонансной томографии при количественной оценке общей жировой ткани.

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц молодого возраста с НАЖБП обнаруживается более высокая частота избыточной массы тела/ожирения, отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперурикемии и гипергликемии в сочетании с более высокими значениями концентрации триглицеридов и более низкими уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови в сравнении с лицами без НАЖБП.
- При оценке композиционного состава тела у лиц молодого возраста с НАЖБП выявляются более высокие показатели содержания общего и висцерального жира в сравнении с лицами без НАЖБП.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiometabolic factors are associated with the risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases.
- Assessment of visceral fat content using bioelectrical impedance represents a cost-effective and widely available alternative to magnetic resonance imaging in quantifying total adipose tissue.

What might this study add?

- Young adults with NAFLD have a higher prevalence of overweight/obesity, positive family history of cardiovascular disease, hyperuricemia, and hyperglycemia, along with higher serum triglyceride levels and lower serum high-density lipoprotein cholesterol levels compared to individuals without NAFLD.
- When assessing body composition, young adults with NAFLD have higher total and visceral fat levels compared to individuals without NAFLD.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени во всем мире [1-3]. Частота встречаемости варьирует в зависимости от пола, географического региона и метода диагностики [4]. Хотя

кардиометаболические факторы связаны с риском развития НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, остаются неясными точные механизмы взаимосвязи между этими заболеваниями [5]. Кроме того, у пациентов с более чем одним метаболическим фактором повышен риск прогрессирования

НАЖБП [6]. Взаимосвязь различных метаболических путей, в т.ч. связанных с обменом липидов, жирных кислот, гликолизом и резистентностью к инсулину с НАЖБП сложна. Инсулинорезистентность является ключевым механизмом формирования метаболического синдрома и в настоящее время признана наиболее распространенным фактором риска развития НАЖБП и атерогенной гиперлипидемии. Системная инсулинорезистентность приводит к потере инсулинозависимого усвоения глюкозы. Печеночная резистентность характеризуется тем, что инсулин не подавляет выработку глюкозы в печени, а продолжает стимулировать липогенез, что приводит к гипергликемии, гиперлипидемии, стеатозу печени и сахарному диабету 2 типа [7-9].

Оценка композиционного состава тела является важным показателем здоровья, состояния питания и физической подготовки человека [10]. Взаимосвязь между НАЖБП и композиционным составом тела среди молодых остается недостаточно изученной. Метод биоэлектрической биоимпедансометрии является распространенным методом измерения композиционного состава тела [11]. Поэтому целью настоящего исследования явилось сравнение факторов кардиометаболического риска, показателей углеводного и липидного обмена, а также композиционного состава тела у молодых лиц с НАЖБП и без НАЖБП.

Материал и методы

В обсервационное исследование по типу "случай-контроль" вошли 100 человек: группа 1 ("случай") включала 50 молодых лиц, имеющих НАЖБП; группа 2 ("контроль") состояла из 50 молодых лиц, не имеющих НАЖБП. Все исследуемые относились к государственному автономному учреждению здравоохранения "Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска" по месту жительства или прикрепления и подлежали ежегодной диспансеризации в период 2020-2022 гг.

Критерии включения: возраст от 18 до 44 лет; подписанное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: установленные эндокринологические заболевания (включая сахарный диабет 1 и 2 типа); заболевания печени (хронические гепатиты, цирроз печени любой этиологии) и почек; сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь III стадии, включая ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз $\geq 50\%$), сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий); онкологические заболевания за последние 5 лет; постоянный прием лекарственных препаратов в течение 12 мес. до включения в исследование (антигипертензивные препараты, гиполипидемические средства, гипогликемические средства, комбинированные гормональные контрацептивы — у женщин); беременность и период лактации.

Гипертоническая болезнь I стадии (4 человека) и II стадии (2 человека) была выявлена в группе пациентов с НАЖБП на этапе отбора. В группе контроля только у 3 человек был поставлен диагноз гипертоническая болезнь I стадии. При этом пациенты обеих групп не предъявляли

жалоб и не принимали антигипертензивные препараты на постоянной основе до момента включения в исследование.

Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (2022) [12]. Диагноз артериальной гипертензии, основные дефиниции факторов риска, определяющих сердечно-сосудистый риск и стадию заболевания у пациентов с артериальной гипертензией, устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (2020) [13].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 1 от 17.01.2020, № 1 от 11.01.2024).

Всем исследуемым проводился забор венозной крови после ночного голодания (не < 8 ч). Метаболические показатели крови — общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), аланин-трансаминаза, аспарагин-трансаминаза, глюкоза крови натощак, инсулин, мочевина и креатинин — определяли с использованием наборов реактивов ("Вектор-Бест", Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе "Biochem Analette" (High Technology, США) в биохимическом отделе центральной научно-исследовательской лаборатории Южно-Уральского государственного медицинского университета г. Челябинска. Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [14].

Эластометрия и стеатометрия печени методом ультразвукового исследования высокого разрешения выполнялась в режиме реального времени с помощью эластографии сдвиговой волной с цветовым картированием жесткости тканей на ультразвуковом аппарате Samsung RS80A (Южная Корея) линейным датчиком и 2D-SWE-эластографии на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). Технология сдвиговой волной с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI-эластометрия) с измерением показателя Emean (модуль Юнга) по 10 бессосудистым зонам в сегментах правой доли печени позволяет визуализировать и количественно оценивать жесткость ткани в режиме реального времени. В основе методики ARFI лежит оценка жесткости биологических тканей путем измерения скорости распространения сдвиговой волны [15]. Использовались следующие пороговые значения, указывающие на фиброз: нормальная функция (F0) $< 5,7$; дисфункция (F1) $< 8,0$; фиброз присутствует (F2 или F3) $> 8,0$; цирроз печени (F4) > 17 [16]. Стеатометрия использовалась для оценки содержания жира в печеночных клетках на основании коэффициента затухания ультразвуковой волны по методике HRI (hepato-renal index, печеночно-почечный индекс). Для диагностики НАЖБП использовались следующие критерии HRI: S.0 (отсутствие стеатоза) $< 1,3$; S.1 (легкий стеатоз) — 1,3-1,95; S.2 (умеренный стеатоз) — 1,96-2,25; S.3 (выраженный стеатоз) — 2,26 и более [17]. С помощью вибрации происходила генерация коэффициента затухания звуковой волны CAP (CAP — Controlled attenuation parameter). Коэффициент затухания звуковой волны оце-

Таблица 1

Клинические характеристики и композиционный состав тела у молодых пациентов с НАЖБП и без НАЖБП

Показатель	Группа 1 (НАЖБП) n=50	Группа 2 (без НАЖБП) n=50	p
Демографические характеристики			
Женщины, n (%)	33 (66)	37 (74)	0,385
Мужчины, n (%)	17 (34)	13 (26)	0,385
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	29 [25-31]	22,3 [20,4-25,8]	<0,001
ОТ, см, Ме [Q25-Q75]	мужчины	94 [83,3-95,0]	<0,001
	женщины	86 [77,0-95,0]	<0,001
Ожирение, n (%)	19 (38)	2 (4)	0,001
САД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	130 [121-137]	126 [117-138]	0,167
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	78 [72-86]	77 [71-82]	0,144
ЧСС, уд./мин, Ме [Q25-Q75]	69 [62-77]	71 [65-81]	0,323
Лабораторные показатели, Ме [Q25-Q75]			
Глюкоза, ммоль/л	5,10 [4,42-5,82]	4,89 [4,45-5,32]	0,278
Инсулин, мМЕ/л	3,9 [2,1-9,0]	2,8 [2,0-5,6]	0,099
Индекс НОМА-IR	0,87 [0,45-1,89]	0,65 [0,40-1,20]	0,091
Гликированный гемоглобин, %, М±SD	5,7±0,91	5,5±0,67	0,175
Общий ХС, ммоль/л	5,62 [4,98-6,94]	5,63 [4,80-6,28]	0,321
ХС ЛНП, ммоль/л	3,31 [2,68-4,06]	3,03 [2,27-3,61]	0,109
ХС ЛВП, ммоль/л	1,38 [1,22-1,57]	1,67 [1,41-1,91]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,8-1,9]	0,8 [0,6-1,5]	0,013
АСТ, МЕ/л	24,2 [22,0-32,0]	24,8 [21,0-29,3]	0,569
АЛТ, МЕ/л	22,0 [17,0-28,0]	18,0 [16,0-26,0]	0,152
Креатинин, мкмоль/л	108 [97-119]	104 [95-111]	0,137
Мочевина, ммоль/л	6,4 [5,1-7,7]	6,3 [5,4-7,2]	0,934
Композиционный состав тела, Ме [Q25-Q75]			
Общая жировая масса тела, кг	27,3 [20,03-36,9]	14,8 [10,7-19,9]	<0,001
Безжировая масса, кг	55,3 [48,5-68,1]	44,6 [41,8-53,3]	<0,001
Содержание висцерального жира, кг	12,5 [9,0-17,0]	6,0 [4,0-9,0]	<0,001
Масса скелетной мускулатуры, кг	30,8 [26,8-39,0]	24,5 [22,8-30,7]	<0,001
Уровень базального метаболизма, ккал	1564,0 [1414-1846,3]	1334,0 [1272-1547,8]	<0,001
Индекс ОТ/ОБ	0,98 [0,92-1,02]	0,86 [0,84-0,91]	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности).

нивался по следующей шкале: S.0 (отсутствие стеатоза) при САР <238 дБ/м, S.1 (легкий стеатоз) при САР =238-259 дБ/м, S.2 (умеренный стеатоз) при САР =260-291 дБ/м и S.3 (выраженный стеатоз) при САР ≥292 дБ/м [18].

Рост и вес тела измерялись у участников, одетых в легкую одежду и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле ИМТ=вес (кг)/рост (м²). Окружность талии (ОТ) измеряли посередине между нижним краем наименее пальпируемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты. Окружность бедер (ОБ) измеряли в самой широкой части ягодиц так, чтобы лента была параллельна полу. Композиционный состав тела определялся с помощью с помощью сегментарного многочастотного электрического биоимпеданса Inbody 370 (InBody, Сеул, Южная Корея). Данные импеданса включали оценку общей жировой массы тела, безжировой массы, оценку висцерального жира, массу скелетных мышц, уровень базального метаболизма. Импеданс туловища, рук и ног

измерялся отдельно с использованием тетраполярной 8-точечной тактильной электродной системы, которая применяла 6 частот (1, 5, 50, 250, 500 и 1000 кГц). Чтобы стандартизировать процедуру тестирования, участникам было предложено воздерживаться от тяжелой физической активности за 24 ч и приема пищи за 3 ч до оценки [19].

Пакет программ Medcalc Version 22.021 (Бельгия) и IBM SPSS Statistics (версия 19) использовался для статистического анализа. Данные измерений представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q25-Q75]) в случае распределения, отличного от нормального, с использованием U-критерия Манна-Уитни при сравнении двух независимых выборок, среднего значения и среднеквадратичного отклонения (М±SD) при нормальном распределении со сравнением средних величин с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные данные представлены в процентах, для сравнения использовались критерии χ^2 Пирсона и Фишера. Отношение шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным

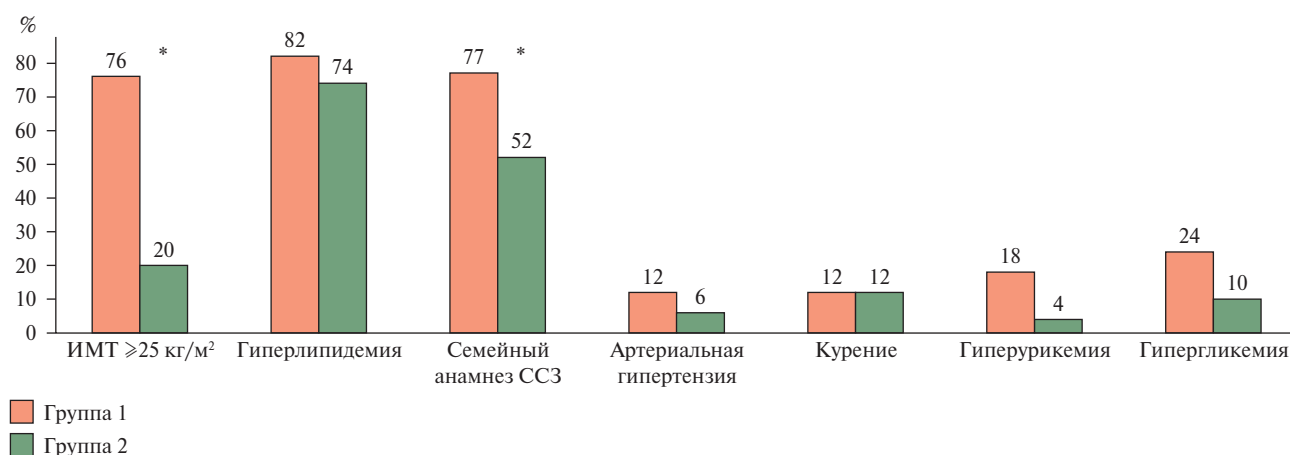


Рис. 1 Частота выявления факторов кардиометаболического риска в исследуемых группах.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп. ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

интервалом (ДИ) рассчитывалось с использованием 4-польной таблицы. Оценка силы взаимосвязи между количественными показателями, имеющими распределение, отличное от нормального, проводилась с применением коэффициента корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Средний возраст составил в группе НАЖБП 38 [34-40] лет, в группе без НАЖБП — 34,5 [28-38] лет, $p = 0,004$. Клинические характеристики и композиционный состав тела пациентов с НАЖБП и без НАЖБП представлены в таблице 1.

Величины ИМТ, ОТ и соотношения ОТ/ОБ оказались выше у молодых с НАЖБП в сравнении с группой без НАЖБП. У этих пациентов выявлялись более высокие сывороточные значения ТГ и более низкие значения ХС ЛВП. Были выявлены также существенные различия в композиционном составе тела, такие как общая жировая масса тела, безжировая масса, содержание висцерального жира, масса скелетных мышц и уровень базального метаболизма с их значимым повышением среди молодых с НАЖБП в сравнении с таковыми без НАЖБП. Различий по величинам систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, общего ХС, ХС ЛНП, аланинтрансаминазы, аспарагинтрансаминазы, креатинина и мочевины между пациентами исследуемых групп обнаружено не было.

Частота выявления факторов кардиометаболического риска в исследуемых группах представлена на рисунке 1.

Наиболее распространенными факторами кардиометаболического риска у исследуемых лиц в группе с НАЖБП были избыточная масса тела/ожирение (OR; 95% ДИ: 12,7 [4,9-32,7], $p < 0,001$), отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (OR; 95% ДИ: 3,2 [1,4-7,8];

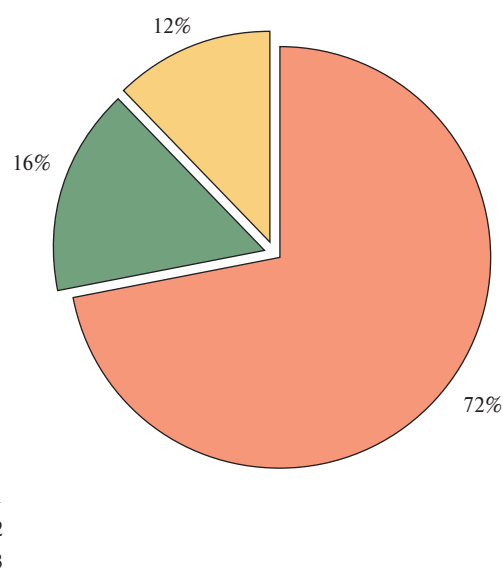


Рис. 2 Выраженность стеатоза при НАЖБП у молодых.

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, S — степень.

$p = 0,008$), гиперурикемия (OR; 95% ДИ: 5,3 [1,1-25,8], $p = 0,04$), гипергликемия (OR; 95% ДИ: 2,8 [0,9-8,8], $p = 0,07$) в сравнении с группой без НАЖБП.

Результаты оценки выраженности стеатоза при НАЖБП у молодых по данным ультразвукового исследования печени сдвиговой волной представлены на рисунке 2.

Величина коэффициента затухания звуковой волны CAP в группе с НАЖБП составила 252,5 [242,0-263,0] дБ/м, в группе без НАЖБП — 232,0 [231,8-233,0] дБ/м ($p < 0,001$).

По данным ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в группе с НАЖБП выявлен в большей степени S1 (легкий стеатоз), реже встречался S2 (умеренный) и S3 (тяжелый стеатоз). По данным эластометрии в группе с НАЖБП фиброз обнаружен у 3 (6%) человек, причем у 1 человека по дан-

ным стеатометрии наблюдался S3 (тяжелый стеатоз), еще у 1 — S2 (умеренный стеатоз) и лишь у 1 из группы S1 (легкий стеатоз) без достоверных различий ($p=0,121$).

В группе пациентов с НАЖБП выявлены прямые положительные линейные корреляции умеренной силы между содержанием висцерального жира и ОТ ($r=0,312$; $p=0,027$), концентрацией инсулина натощак ($r=0,337$; $p=0,017$), уровнем систолического АД ($r=0,359$; $p=0,011$); корреляции высокой силы обнаружены с ИМТ ($r=0,793$; $p<0,001$) и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,842$; $p<0,001$).

Обсуждение

Более раннее начало НАЖБП связано с худшими исходами, включая риск развития рака печени [20]. Каждый третий случай смерти от хронических заболеваний печени приходится на пациентов с НАЖБП в возрасте до 30 лет [21]. Недавние изменения терминологии НАЖБП привели к введению понятия стеатозной болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, которое объединяет пять кардиометаболических факторов риска, тесно связанных с возникновением НАЖБП [22]. Большинство исследований, изучающих связь между кардиометаболическими факторами риска и НАЖБП, подтверждают идею о том, что связь между кардиометаболическими факторами риска и началом НАЖБП сильнее в возрасте до 50 лет [23–25].

В настоящем исследовании наибольшие различия были получены по частоте избыточной массы тела/ожирения, отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперурикемии и гипергликемии в сочетании с более высокими значениями концентрации ТГ и более низкими значениями ХС ЛВП в сравнении с лицами без НАЖБП. Полученные нами данные схожи с результатами недавнего исследования He L, et al. (2024), в котором было показано, что 6 кардиометаболических факторов риска (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипергликемия, снижение ХС ЛВП, повышение ТГ) вносят значительный вклад в развитие НАЖБП в любом возрасте. При этом, избыточная масса тела и высокий уровень ТГ были выделены как два наиболее значимых фактора риска. Примечательно, что низкий уровень ХС ЛВП был ассоциирован с более ранним началом НАЖБП, при этом самое высокое отношение рисков (hazard ratio, HR) наблюдалось у лиц моложе 30 лет (2,207, 95% ДИ: 1,755–2,777) по сравнению с лицами без НАЖБП [23].

Литература/References

- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:851. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77:1335. doi:10.1097/HEP.0000000000000004.

Анализ композиционного состава тела позволяет оценить количество висцерального жира, который в избытке присутствует не только у пациентов с ожирением, но и у худых пациентов с НАЖБП [26, 27]. В настоящем исследовании среди лиц молодого возраста с НАЖБП содержание висцерального жира, измеренное с помощью электрического биоимпеданса, положительно ассоциировалось как с антропометрическими (ОТ, ИМТ, ОТ/ОБ), так и с метаболическими показателями (содержание инсулина натощак).

Полученные результаты могут стать основной для прогнозирования риска развития НАЖБП, а исследуемые антропометрические и биохимические показатели — служить суррогатными точками эффективности программ комплексной терапии ожирения и НАЖБП у лиц молодого возраста.

Ограничения исследования. Во-первых, из-за выбранного дизайна исследования причинно-следственная связь между НАЖБП и метаболическими нарушениями у лиц молодого возраста не может быть подтверждена. Во-вторых, небольшая выборка не позволяет транслировать полученные данные на общую популяцию молодых пациентов. В-третьих, подтверждение диагноза НАЖБП было осуществлено без использования "золотого стандарта" — морфологической верификации стеатоза печени, что могло повлиять на распределение исследуемых пациентов по группам.

Заключение

Выявление кластера кардиометаболических факторов риска у лиц молодого возраста с НАЖБП имеет важное значение в клинической практике с целью раннего вмешательства, что может значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и осложнений. Накопление висцерального жира тесно связано с НАЖБП и стеатозом печени, что определяет важность оценки композиционного состава тела с измерением висцерального жира. Целесообразно провести большее количество исследований у молодых пациентов, в т.ч. на разных стадиях НАЖБП, чтобы подтвердить связь между висцеральным жиром и НАЖБП на всех этапах прогрессирования заболевания, а также определить гендерные различия этих взаимосвязей.

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

3. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356.
4. Le MH, Le DM, Baez TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023;79:287. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.040.
5. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e168. doi:10.1161/ATV.000000000000153.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73. doi:10.1002/hep.28431.
7. Liu W, Baker RD, Bhatia T, et al. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(10):1969-87. doi:10.1007/s00018-016-2161-x.
8. Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VS, et al. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2020;26(4):371-82. (In Russ.) Чулков В.С., Ленец Е.А., Чулков В.С. и др. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):371-82. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.
9. Rodkin S, Nwosu C, Sannikov A, et al. The Role of Gasotransmitter-Dependent Signaling Mechanisms in Apoptotic Cell Death in Cardiovascular, Rheumatic, Kidney, and Neurodegenerative Diseases and Mental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6014. doi:10.3390/ijms24076014.
10. Lin CL, Yu NC, Wu HC, et al. Association of body composition with type 2 diabetes: A retrospective chart review study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4421. doi:10.3390/ijerph18094421.
11. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):310-14. doi:10.1097/MED.0000000000000360.
12. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
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. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
15. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, et al. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):773-85. doi:10.1007/s00261-018-1475-6.
16. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*. 2007;56(9):1330-1. doi:10.1136/gut.2007.126417.
17. Chauhan A, Sultan LR, Furth EE, et al. Diagnostic accuracy of hepatorenal index in the detection and grading of hepatic steatosis. *J Clin Ultrasound*. 2016;44(9):580-6. doi:10.1002/jcu.22382.
18. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419-40. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008.
19. Chaudry O, Grimm A, Friedberger A, et al. Magnetic Resonance Imaging and Bioelectrical Impedance Analysis to Assess Visceral and Abdominal Adipose Tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(2):277-83. doi:10.1002/oby.22712.
20. Liu C, Liu T, Zhang Q, et al. New-Onset Age of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2335511. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.35511.
21. Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, et al. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults. *Hepatology*. 2022;75(5):1204-17. doi:10.1002/hep.32228.
22. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.
23. He L, Zheng W, Liao Y, Kong W, Zeng T. Individuals with cardio-metabolic risk factors are at higher risk for early-onset NAFLD. *J Hepatol*. 2024;81(3):e99-e101. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.027.
24. Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):74-9. (In Russ.) Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):74-9. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79.
25. Chulkov VIS, Sumerkina VA, Abramovskikh OS, Chulkov VS. Frequency of nonalcoholic fatty liver disease in young patients with abdominal obesity and hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;(11):42-5. (In Russ.) Чулков Вл.С., Сумеркина В.А., Абрамовских О.С., Чулков В.С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(11):42-5. EDN SZUVRD.
26. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470-8. doi:10.1111/jgh.15363.
27. Drapkina OM, Kupreyshvili LV, Fomin VV. Body composition and its role in development of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):81-5. (In Russ.) Драпкина О.М., Купрейшвили Л.В., Фомин В.В. Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):81-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-81-85.

Особенности изменений внутренних яремных вен по данным ультразвукового исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий

Буховец И. А., Максимова А. С., Драгунова М. А., Завадовский К. В.

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

Цель. Изучить изменения геометрических и гемодинамических параметров внутренней яремной вены (ВЯВ) с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). На сегодняшний день у нас достаточно много информации о изменениях артериального русла головного мозга (ГМ), гораздо меньше о изменениях венозного русла с использованием такого простого и доступного метода, как УЗИ, данные о венозном оттоке от ГМ при ФП единичные.

Материал и методы. В наблюдательное исследование включены пациенты с постоянной формой ФП и пациенты с синусовым ритмом и без нарушений ритма сердца в анамнезе. В группу ФП вошли 29 пациентов с ФП, в группу контроля — 41 пациент без нарушений ритма сердца. Всем пациентам выполняли УЗИ сосудов ГМ: экстракраниально — ВЯВ и общей сонной артерии (ОСА), интракраниально — базальной вены Розенталя и среднемозговой артерии. Измеряли артериальное давление и венозное давление (ВД) в плечевой вене.

Результаты. По клиническим характеристикам ВД и центрального ВД пациенты группы ФП и контрольной группы статистически значимо не различались. Площадь ВЯВ была больше в группе ФП: справа составила $2,1 \pm 0,66$ и $1,32 \pm 0,35$ см² в группе с ФП и в контрольной группе с синусовым ритмом, соответственно ($p=0,001$); слева — $1,59 \pm 0,55$ и $1,22 \pm 0,43$ см² в группе с ФП и в контрольной группе, соответственно ($p=0,01$). При этом скоростные показатели в ВЯВ (усредненные по времени максимальная и средняя скорости) в группе ФП были статистически значимо ниже, чем у пациентов с синусовым ритмом (справа усредненная по времени максимальная скорость составила $7,86 \pm 2,32$ и $12,48 \pm 6,15$ см/сек в группе с ФП и в контрольной группе, соответственно ($p=0,01$); слева — $7,40 \pm 2,35$ и $11,37 \pm 5,24$ см/сек в группе с ФП и в контрольной группе, соответственно ($p=0,01$); справа усредненная по времени средняя скорость составила $4,82 \pm 1,65$ и $7,70 \pm 3,22$ см/сек в группе с ФП и в контрольной группе, соответственно ($p=0,01$);

слева — $4,42 \pm 1,58$ и $7,25 \pm 3,10$ см/сек в группе с ФП и в контрольной группе, соответственно ($p>0,01$). Однако показатели скоростей в группе с ФП оставались в пределах нижней границы нормальных значений. Аналогичные данные скоростных показателей по группам получены при исследовании базальных вен Розенталя.

Заключение. Оценка геометрических и гемодинамических параметров ВЯВ в ходе комплексного УЗИ необходима у пациентов с ФП, т.к. пациенты с ФП характеризуются расширением ВЯВ и снижением скоростных параметров до нижней границы нормы. Данные УЗИ ВЯВ у пациентов с ФП отражают начальные признаки нарушения венозного оттока, которые со временем могут привести к повышению периферического сопротивления в артериях, и как следствие, к нарушению перфузии ГМ и когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, сосуды головного мозга, венозный отток, внутренняя яремная вена, общая сонная артерия, базальная вена Розенталя, среднемозговая артерия, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/08-2024

Рецензия получена 21/09-2024

Принята к публикации 28/11-2024



Для цитирования: Буховец И. А., Максимова А. С., Драгунова М. А., Завадовский К. В. Особенности изменений внутренних яремных вен по данным ультразвукового исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4158. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4158. EDN RBKAMD

Ultrasound changes of internal jugular veins in patients with atrial fibrillation

Bukhovets I. L., Maksimova A. S., Dragunova M. A., Zavadovsky K. V.

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

Aim. To study changes of geometric and hemodynamic characteristics of internal jugular veins (IJVs) using ultrasound in patients with atrial fibrillation (AF). Today, we have quite a lot of data on changes in ce-

rebral arteries. There is much less information about venous changes using such a simple and accessible method as ultrasound, and data on cerebral venous outflow in AF are insufficient.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bil@cardio-tomsk.ru

[Буховец И. Л.* — д.м.н., с.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-9466-6097, Максимова А. С. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-4871-3283, Драгунова М. А. — к.м.н., н.с. лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушения ритма сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Завадовский К. В. — д.м.н., руководитель отдела лучевой диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-1513-8614].

Material and methods. This observational study included patients with permanent AF and patients with sinus rhythm and no history of arrhythmias. The AF group included 29 patients with AF, while the control group — 41 patients without arrhythmias. All patients underwent ultrasound of the following vessels: extracranial — IJV and common carotid artery (CCA), intracranial — basal vein of Rosenthal and middle cerebral artery. Arterial pressure and venous pressure (VP) in the brachial vein were measured.

Results. According to the clinical characteristics of VP and central VP, patients in the AF group and the control group did not differ significantly. The area of the IJV was larger in the AF group as follows: on the right — $2,1 \pm 0,66$ and $1,32 \pm 0,35$ cm² in the AF group and in the control group with sinus rhythm, respectively ($p=0,001$); on the left — $1,59 \pm 0,55$ and $1,22 \pm 0,43$ cm² in the group with AF and in the control group, respectively ($p=0,01$). Moreover, time-averaged maximum (TAMAX) and mean (TAMEAN) velocities of IJVs in the AF group were significantly lower than in patients with sinus rhythm (on the right, TAMAX was $7,86 \pm 2,32$ and $12,48 \pm 6,15$ cm/sec in the AF group and in the control group, respectively ($p=0,01$); on the left — $7,40 \pm 2,35$ and $11,37 \pm 5,24$ cm/sec in the AF group and in the control group, respectively ($p=0,01$); on the right, TAMEAN was $4,82 \pm 1,65$ and $7,70 \pm 3,22$ cm/sec in the AF group and in the control group, respectively ($p=0,01$); on the left — $4,42 \pm 1,58$ and $7,25 \pm 3,10$ cm/sec in the AF group and in the control group, respectively ($p>0,01$). However, the velocity characteristics in the AF group remained within the lower reference limit. Similar velocity values by groups were obtained regarding basal veins of Rosenthal.

Conclusion. Evaluation of the geometric and hemodynamic characteristics of the IJV during a comprehensive ultrasound examination is

necessary in patients with AF, since they are characterized by dilated IJV and decreased velocity parameters to lower reference limit. The ultrasound data of the IJV in patients with AF reflect the initial signs of venous outflow impairment. This can lead to an increase in peripheral resistance in the arterioles, and as a consequence, to impaired cerebral perfusion and cognitive dysfunction.

Keywords: ultrasound, cerebral vessels, venous outflow, internal jugular vein, common carotid artery, basal vein of Rosenthal, middle cerebral artery, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

Bukhovets I. L.* ORCID: 0000-0001-9466-6097, Maksimova A. S. ORCID: 0000-0002-4871-3283, Dragunova M. A. ORCID: 0000-0002-7264-9904, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
bil@cardio-tomsk.ru

Received: 27/08-2024

Revision Received: 21/09-2024

Accepted: 28/11-2024

For citation: Bukhovets I. L., Maksimova A. S., Dragunova M. A., Zavadovsky K. V. Ultrasound changes of internal jugular veins in patients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4): 4158. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4158. EDN RBKAMD

АД — артериальное давление, ВД — венозное давление, ВР — вена Розенталя, ВЯВ — внутренняя яремная вена, ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСА — общая сонная артерия, ПАВС — показатель артериовенозного соотношения, СМА — средняя мозговая артерия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВД — центральное ВД, S — площадь поперечного сечения.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Фибрилляция предсердий (ФП) является достоверным фактором риска возникновения когнитивных нарушений.
- Длительно существующая ФП приводит к атрофии мозгового вещества по результатам магнитно-резонансной томографии и к снижению мозгового кровотока (притока), изучаемого методами скинтиграфии и магнитно-резонансной томографии.
- Данные ультразвукового исследования о венозном оттоке от головного мозга при ФП единичные.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты с ФП характеризуются расширением внутренних яремных вен и снижением скоростных параметров (усредненных по времени максимальной и средней скоростей кровотока, скоростей пиков S, T) до нижней границы нормы.
- Данные ультразвукового исследования внутренних яремных вен у пациентов с ФП отражают начальные признаки нарушения венозного оттока.

Key messages

What is already known about the subject?

- Atrial fibrillation (AF) is a reliable risk factor for cognitive impairment.
- Long-term AF leads to cerebral atrophy according to magnetic resonance imaging and to a decrease in cerebral blood flow (inflow), studied by scintigraphy and magnetic resonance imaging.
- Ultrasound data on cerebral venous outflow in AF are rare.

What might this study add?

- Patients with AF are characterized by dilated internal jugular veins and decreased velocity parameters (time-averaged maximum and mean velocities, S, T peak velocities) to the lower reference limit.
- Ultrasound of internal jugular veins in patients with AF reflect the initial signs of venous outflow impairment.

Введение

Сердце и мозг тесно связаны друг с другом. Многие проблемы, возникшие в сердце, влекут за собой изменения в функционировании головного мозга (ГМ) [1, 2]. Например, фибрилляция предсердий (ФП) может привести к развитию как ишемического, так и геморрагического инсультов, формированию энцефалопатий, цереброваскулярной дисфункции, вызывающих когнитивные расстройства, депрессию и деменцию [2-7]. Порой бывает и обратная ситуация, когда определенные нарушения нейровегетативной регуляции приводят к возникновению гипертонической болезни, нарушений ритма сердца и т.д. [1]. Известно, что ФП является достоверным фактором риска возникновения когнитивных нарушений, но при этом далеко не всегда это происходит после перенесенного инсульта [3, 7]. По данным литературы известно, что длительно существующая ФП приводит к атрофии мозгового вещества по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и к снижению мозгового кровотока (притока), изучаемого методами сцинтиграфии и МРТ [3, 5, 7-12]. Изменение функции любого из механизмов регуляции мозгового кровотока может способствовать увеличению риска возникновения ряда вышеперечисленных проблем [13]. Известно, что медикаментозная профилактика осложнений ФП значительно снижает риск возникновения деменции [4, 7, 10, 14]. Пациентам с ФП согласно рекомендациям, назначают антикоагулянтную и антиаритмическую терапию [7]. На сегодняшний день

у нас достаточно много информации об изменениях артериального русла ГМ, гораздо меньше — об изменениях венозного русла с использованием такого простого и доступного метода, как ультразвуковое исследование (УЗИ) [15-17], данные о венозном оттоке от ГМ при ФП единичные¹. По нашему мнению, знание состояния функционирования сосудистого русла ГМ у пациентов с ФП поможет врачам назначить наиболее оптимальное для каждого пациента лечение, которое, вполне вероятно, сможет предотвратить или снизить риск возникновения неблагоприятных событий. Таким образом, изучение состояния мозга на фоне такой патологии как постоянная форма ФП имеет важное значение.

Цель исследования — изучить изменения геометрических и гемодинамических параметров внутренних яремных вен (ВЯВ) с использованием УЗИ у пациентов с ФП.

Материал и методы

В настоящее наблюдательное исследование включены пациенты с постоянной формой ФП, продолжительностью не менее одного года, и с частотой сердечных сокращений в диапазоне 60-86 уд./мин, проходившие обследование в клиниках НИИ кардиологии в 2023-2024 гг. Большинство пациентов данной группы предъявляли

¹ Кабисова А. К., Шумилина М. В., Голухова Е. З. Когнитивные нарушения и системные эмболизации у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2016;17(S3):105b.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа ФП (n=29)	Группа контроля (n=41)	p
Возраст, лет, M±SD	67,2±7,85	64,41±9,89	>0,05
Мужчины, n (%)	14 (48)	22 (54)	>0,05
Рост, см, M±SD	168,09±9,77	166,06±7,71	>0,05
Вес, кг, M±SD	87,51±12,50	84,62±11,18	>0,05
ИМТ, кг/м ² , M±SD	31,25±5,53	30,67±3,49	>0,05
ППТ, м ² , M±SD	1,98±0,16	1,92±0,15	>0,05
САД, мм рт.ст., M±SD	131,90±13,46	129,62±11,94	>0,05
ДАД, мм рт.ст., M±SD	88,62±9,81	84,26±9,26	>0,05
ВД, мм рт.ст., M±SD	23,58±8,14	27,59±8,20	>0,05
ЦВД, мм рт.ст., M±SD	5,24±1,80	6,13±1,82	>0,05
ФВ ЛЖ, %, M±SD	60,4±1,8	64,2±2,1	>0,05
СД, n (%)	9 (31)	14 (34)	>0,05
ГБ, n (%)	27 (93)	34 (82)	>0,05
Курение, n (%)	17 (65)	16 (9)	>0,05
ИБС, n (%)	25 (86)	36 (88)	>0,05
Инсульты, n (%)	5 (17)	3 (7)	>0,05
Инфаркты, n (%)	6 (21)	7 (17)	>0,05

Примечание: ВД — венозное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЦВД — центральное венозное давление.

Таблица 2

Сравнение размеров и скоростных показателей кровотока ВЯВ в группах ФП и группы контроля

Показатель	Группа ФП (n=29)	Группа контроля (n=41)	p
ВД, мм рт.ст., Me [Q25;Q75]	23,73 [13;26]	27,70 [21;35]	>0,05
ЦВД, мм рт.ст., Me [Q25;Q75]	5,33 [2,89;5,78]	6,10 [4,67;7,78]	>0,05
Правая сторона			
Площадь ВЯВ, см ² , M±SD	2,1±0,66	1,32±0,35	0,001
Площадь СА, см ² , M±SD	0,48±0,065	0,42±0,09	0,02
Отношение площади ВЯВ к площади СА	4,11±1,03	2,58±0,62	0,01
Пик S, см/сек, M±SD	14,19±6,16	29,77±15,31	0,001
Пик Т, см/сек, M±SD	11,49±4,87	16,71±9,55	0,008
Усредненная по времени максимальная скорость, см/сек, M±SD	7,86±2,32	12,48±6,15	0,01
Усредненная по времени средняя скорость, см/сек, M±SD	4,82±1,65	7,70±3,22	0,01
Скорость кровотока в ВР, см/сек, M±SD	11,8±6,6	28,12±8,1	0,03
Скорость кровотока в СА, см/сек, M±SD	54,92±12,38	71,50±12,48	0,005
Скорость кровотока в средней мозговой артерии, м/сек, M±SD	85,72±12,78	95,72±15,02	0,01
Левая сторона			
Площадь ВЯВ, см ² , M±SD	1,59±0,55	1,22±0,43	0,01
Площадь СА, см ² , M±SD	0,47±0,11	0,47±0,11	>0,05
Отношение площади ВЯВ к площади СА, M±SD	3,02±1,04	2,40±0,47	0,007
пик S, см/сек, M±SD	13,48±4,81	22,90±10,39	0,001
пик Т, см/сек, M±SD	9,41±3,80	14,30±5,80	0,001
Усредненная по времени максимальная скорость кровотока, см/сек, M±SD	7,40±2,35	11,37±5,24	0,01
Усредненная по времени средняя скорость кровотока, см/сек, M±SD	4,42±1,58	7,25±3,10	0,01
Скорость кровотока в ВР, см/сек, M±SD	11,4±6,8	27,73±8,6	0,05
Скорость кровотока в СА, см/сек, M±SD	52,09±12,09	70,40±14,18	0,001
Скорость кровотока в средней мозговой артерии, м/сек, M±SD	84,92±14,21	92,84±16,43	0,01

Примечание: ВД — венозное давление, ВР — вена Розенталя, СА — сонная артерия, ВЯВ — внутренняя яремная вена, ЦВД — центральное венозное давление, S, Т — основные пики потока ВЯВ, соответствующие определенным фазам сердечного цикла, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], M±SD — средняя величина±стандартное отклонение, p — уровень статистической значимости различий при межгрупповом сравнении.

жалобы на тупые головные боли, более выраженные в утренние часы. Контрольную группу составили пациенты с синусовым ритмом и без нарушений ритма сердца в анамнезе. У пациентов обеих групп фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была в пределах нормы. Критериями исключения из исследования стали: возраст <50 лет, наличие впервые возникших нарушений ритма сердца, сниженная ФВ ЛЖ <55%, наличие эндокринной патологии, наличие стеноза сонных артерий >30%. В группу ФП вошли 29 пациентов с ФП, в группу контроля — 41 пациент без нарушений ритма сердца.

Всем пациентам выполняли исследование сосудов ГМ на ультразвуковой диагностической системе GE Vivid E9 линейным датчиком 15ML (6,0-15,0 МГц) — экстракраниальное исследование и секторальным M5S — транскраниальное. Определение геометрических и гемодинамических параметров ВЯВ, общих сонных артерий (ОСА), базальных вен Розенталя (ВР), среднемозговых артерий (СМА) проводилась в исходном состоянии в горизонтальном положении пациента с обеих сторон (г и л). Измерялись следующие показатели: площадь ВЯВ, площадь ОСА, максимальные скорости пиков S и Т, усредненные по времени максимальная и средняя скорости, пиковая скорость в ОСА, показатель артериовенозного соотношения (ПАВС), коэффициент соответствия венозного оттока артериальному притоку, рассчитываемый в % по формуле:

$$\frac{\text{ЛСК}_{\text{ВЯВ}}^{\text{факт.}}}{\text{ЛСК}_{\text{ВЯВ}}^{\text{опт.}}} \times 100\%;$$

при интракраниальном исследовании: максимальная скорость в базальной ВР, пиковая скорость в средней мозговой артерии [18].

В процессе исследования измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. УЗИ сосудов синхронизировалось с электрокардиограммой. Измерения изучаемых параметров (площадь сечения, линейные и объемные скорости кровотока) проводили согласно стандартным, разработанным ранее, рекомендациям [16, 17]. Центральное (ЦВД) венозное давление (ВД) измеряли по методу Шумиловой М. В. с соавт., определяя величину ЦВД как отношение величины венозного давления в плечевой артерии к коэффициенту пересчета².

Статистический анализ. Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 10. Количественные данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Три независимые группы (ФП, экстрасистолия и контрольная) срав-

² Патент РФ № 2480149. Способ измерения венозного давления. Шумилова М. В., Махмудов Х. Х., Мукасева А. В., Стрелкова Т. В.; 2011.

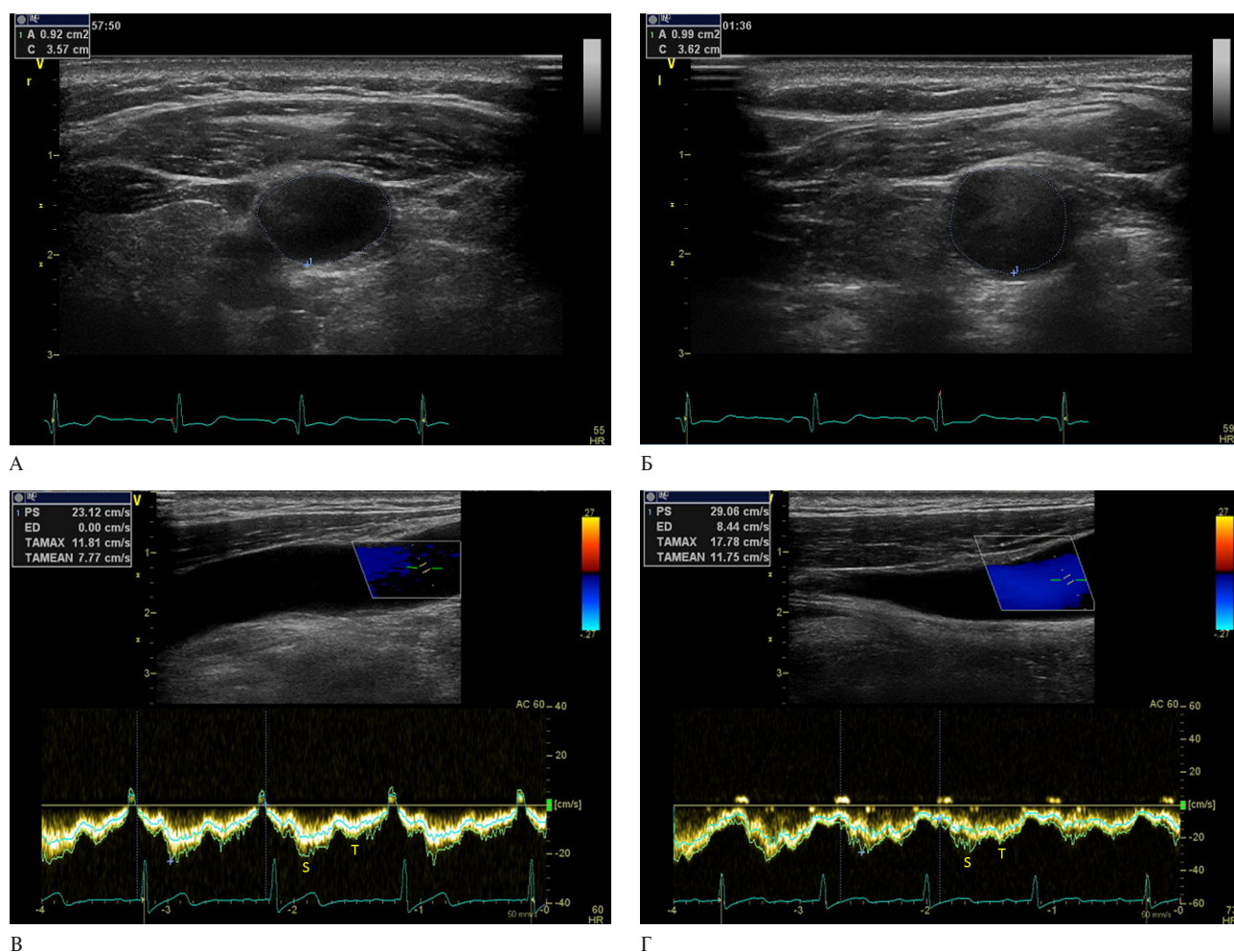


Рис. 1 УЗИ ВЯВ пациента И. из группы синусового ритма: площадь ВЯВ в поперечном сечении и усредненные по времени максимальная и средняя скорости оттока: А, Б — правая ВЯВ (площадь 1,32 см²), УВМС = 11,81 см/сек, УВСС = 7,77 см/сек; В, Г — левая ВЯВ (площадь 0,91 см²), УВМС = 17,78 см/сек, УВСС = 11,75 см/сек.

Примечание: ВЯВ — внутренние яремные вены, УВМС — усредненная по времени максимальная скорость, УВСС — усредненная по времени средняя скорость, УЗИ — ультразвуковое исследование. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

нивались с помощью критерия Краскелла-Уоллиса с последующим попарным сравнением средних рангов для всех групп. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты

По клиническим характеристикам пациенты группы ФП и контрольной группы статистически значимо не различались (таблица 1). ВД в локтевой вене и расчетное ЦВД в группах также не имели статистически значимых различий. При этом все геометрические и скоростные показатели в группе контроля были статистически значимо выше, чем у пациентов с ФП, однако показатели скоростей в группе с ФП оставались в пределах нижней границы нормальных значений, площадь ВЯВ была больше, а усредненные по времени максимальная и средняя скорости кровотока, скорости пиков S и T ниже (таблица 2). ПАВС был статистически незначимо ниже в группе ФП по сравнению с группой контроля: $67,7 \pm 5,1,2$ vs

$73,6 \pm 6,2\%$). Аналогичные данные скоростных показателей по группам получены при исследовании базальных ВР. Иллюстрации к изучению особенностей размеров скоростных показателей ВЯВ у данных групп пациентов представлены на рисунках 1, 2.

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено сравнение геометрических и гемодинамических параметров ВЯВ у пациентов двух групп: с ФП и без нарушений ритма сердца. Результаты показали, что приток и отток по основным сосудам: ОСА и ВЯВ у пациентов с ФП сохранен, но все скоростные показатели находятся на нижней границе нормы, в отличие от пациентов группы контроля. Изменяются и геометрические параметры: статистически достоверно у пациентов с ФП диаметр и площадь ВЯВ больше, чем в контрольной группе. Эти данные соответствуют данным ряда авторов, показавших, что у пациентов с постоянной формой ФП

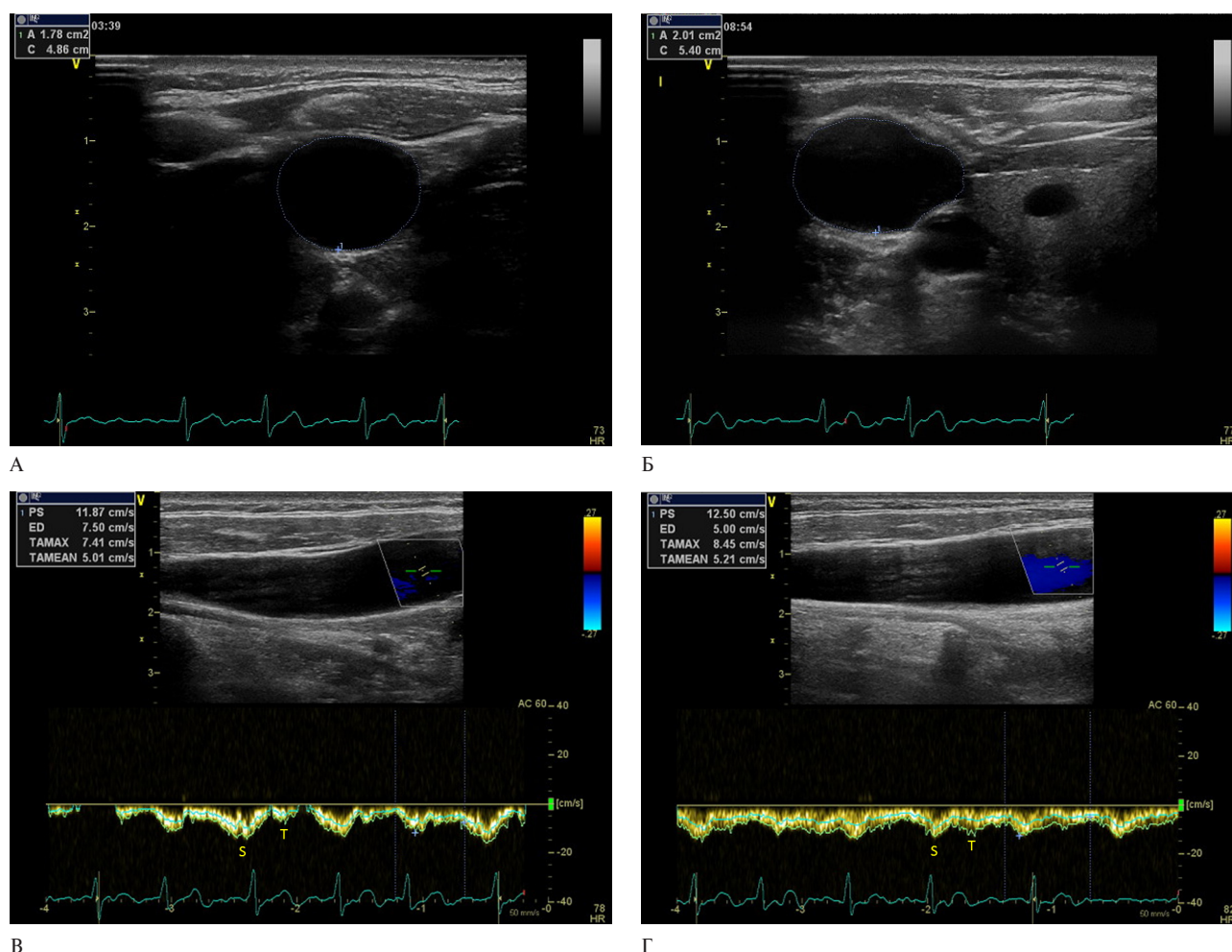


Рис. 2 УЗИ ВЯВ пациента Г. из группы ФП: площадь ВЯВ в поперечном сечении и усредненные по времени максимальная и средняя скорости оттока статистически значимо отличаются: А, Б — правая ВЯВ (площадь 1,98 см²), УВМС = 7,41 см/сек, УВСС = 5,04 см/сек; В, Г — левая ВЯВ (площадь 2,04 см²), УВМС = 8,45 см/сек, УВСС = 5,21 см/сек.

Примечание: ВЯВ — внутренние яремные вены, УВМС — усредненная по времени максимальная скорость, УВСС — усредненная по времени средняя скорость, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

имеется снижение мозгового кровотока по результатам МРТ [3, 5, 7-8, 11-12]. По данным литературы известно, что длительное замедление венозного оттока приводит к развитию хронической гипоксии тканей структур ГМ, появлению лейкоареоза, очагов ишемии, расширению желудочков и, в конечном итоге, к развитию атрофии ГМ. Кроме того, при нарушениях венозного оттока изменяется и ликворное давление, что еще больше усугубляет ситуацию. У пациентов с ФП часто имеет место функциональная системная флебогипертензия, приводящая к нарушению артериовенозного баланса, вызывающего, в свою очередь, падение перфузионного давления и повышение периферического сопротивления [17]. Все это в дальнейшем запускает патологические механизмы, вызывающие ряд неблагоприятных событий [13].

В России большее внимание изучению физиологии и патофизиологии венозного кровообращения

головного мозга уделяют сотрудники ФГБУ НМИЦ им. А. Н. Бакулева [17]. В российских и зарубежных источниках, посвященных изменениям венозного оттока, освещаются такие проблемы, как венозные энцефалопатии, церебральные венозные дисциркуляции, мальформации, тромбозы, венозные инсульты³ [13, 17, 18]. Однако ФП была и остается одной из серьезных проблем сердечно-сосудистой патологии. Современные данные подчеркивают роль ФП в развитии не только инсультов, но и когнитивных нарушений и деменции. Важным является то, что адекватное медикаментозное и интервенционное лечение ФП, а также антикоагулянтная и антиаритмическая терапия,

³ Hauser R. Venous insufficiency — Chronic Cerebrospinal Venous insufficiency and neurologic-like problems. 2021; <https://www.caringmedical.com/prolotherapy-news/chronic-cerebrospinal-venous-insufficiency> (15 August 2024).

снижают риск развития таких осложнений [1, 3, 10, 14]. Всесторонне изучение изменений, сопровождающих ФП, способствует этому. В настоящей работе мы затронули нечасто исследуемую при ФП область, такую как кровообращение ГМ.

Заключение

Оценка геометрических и гемодинамических параметров ВЯВ в ходе комплексного УЗИ необходима у пациентов с ФП, пациенты с ФП характеризуются расширением ВЯВ и снижением ско-

ростных параметров до нижней границы нормы. Данные УЗИ ВЯВ у пациентов с ФП отражают начальные признаки нарушения венозного оттока, которые со временем могут привести к повышению периферического сопротивления в артериолах, и как следствие, к нарушению перфузии ГМ и когнитивной дисфункции.

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

Литература/References

- Shmirjev VI, Ardashev VN, Bojarintzev VV, et al. Cardioneurology: unity and community of strategic purposes in the treatment of patients with cardiovascular pathology. *Kremlin Medicine Journal*. 2013;3:47-52. (In Russ.) Шмырев В.И., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В., и др. Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;3:47-52.
- Ogoh S, Sugawara J, Shibata S. Does Cardiac Function Affect Cerebral Blood Flow Regulation? *J Clin Med*. 2022;11(20):6043. doi:10.3390/jcm11206043.
- Junejo RT, Lip GYH, Fisher JP. Cerebrovascular Dysfunction in Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2020;11:1066. doi:10.3389/fphys.2020.01066.
- Krupenin PM, Voskresenskaya ON, Napalkov DA, Sokolova AA. Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):55-62. (In Russ.) Крупенин П.М., Воскресенская О.Н., Напалков Д.А., Соколова А.А. Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):55-62. doi:10.14412/2074-2711-2022-6-55-62.
- Anselmino M, Scarsoglio S, Ridolfi L, et al. Insights from computational modeling on the potential hemodynamic effects of sinus rhythm versus atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:844275. doi:10.3389/fcvm.2022.844275.
- Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(3-4):143-8. doi:10.1159/000342195.
- Golukhova EZ, Shumilina MV, Kabisova AK. Ischemic brain injury and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2018;12(1):31-9. (In Russ.) Голухова Е.З., Шумилина М.В., Кабисова А.К. Ишемическое повреждение структур мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2018;12(1):31-9. doi:10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.
- Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20(8):1252-8. doi:10.1093/europace/eux220.
- Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology*. 2017;89:2327-34. doi:10.1212/WNL.0000000000004707.
- Mityaeva EV, Kamchatnov PR. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2020;4(9):578-83. (In Russ.) Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):578-83. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583.
- Hashimoto H, Nakanishi R, Mizumura S, et al. Prognostic value of 99m Tc-ECD brain perfusion SPECT in patients with atrial fibrillation and dementia. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):3. doi:10.1186/s13550-019-0589-3.
- Alosco M, Spitznagel M, Sweet L, et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:178-86. doi:10.1111/pace.12543.
- Semenov SE. Radiologic diagnostics of venous ischemic stroke. SPb.: Foliant, 2018. p. 216. (In Russ.) Семенов С.Е. Лучевая диагностика венозного ишемического инсульта. СПб.: Фолиант, 2018. 216 с. ISBN: 978-5-93929-289-4.
- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020-5. doi:10.1161/STROKEAHA.12.679381.
- Sato K, Oba N, Washio T, et al. Relationship between cerebral arterial inflow and venous outflow during dynamic supine exercise. *Physiol Rep*. 2017;5(12):e13292. doi:10.14814/phy2.13292.
- Shumilina MV. Ultrasound assessment of the significance of vascular pathology for headaches of "unclear origin" (lecture). *Angiology and Vascular Surgery. Journal named Academician A.V. Pokrovsky*. 2022;28(3):15-22. (In Russ.) Шумилина М.В. Ультразвуковая оценка значимости сосудистой патологии при головных болях "неясного происхождения" (лекция). *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2022;28(3):15-22. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-3-15-22.
- Shumilina MV. Venous circulation disturbances in patients with cardiovascular pathology. *Clinical Physiology of Circulation*. 2013;3:5-16. (In Russ.) Шумилина М.В. Нарушения венозного кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013;3:5-16.
- Wisniewski A, Ksiazkiewicz B, Wisniewska A. The role of chronic venous insufficiency in the pathogenesis of brain diseases. *Pol Mercur Lekarski*. 2013;35(208):226-9.

Антикоагулянтная и болезнь-модифицирующая терапия при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023г

Дружилов М. А.¹, Дружилова О. Ю.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Гаврилов Д. В.²

¹ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск; ²ООО "К-Скай". Петрозаводск, Россия

Цель. Ретроспективный анализ частоты назначения антикоагулянтной (АКТ) и болезнь-модифицирующей терапии (БМТ) пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (СН) в отдельных субъектах Российской Федерации (РФ) по состоянию на 31.12.2023г.

Материал и методы. Группа пациентов с ФП и СН (n=7901, мужчины 51,1%, средний возраст 72,4±11,3 лет, средний балл по шкале для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) — 4,1±1,5) была сформирована на основании информации, содержащейся в платформе прогнозной аналитики "Webiomed" и представленной извлеченными по принципу сплошной выборки деперсонифицированными формализованными данными из электронных медицинских карт пациентов в возрасте ≥18 лет, прикрепленных к медицинским организациям 22 субъектов РФ.

Результаты. Частота назначения АКТ в целом по выборке составила 77,8%, доля прямых оральных антикоагулянтов в ее структуре — 72,9%. При ≥2 баллах у мужчин и ≥3 баллах у женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc АКТ назначалась в 77,9% случаев. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы назначались в 84,0% случаев (валсартан+сакубитрил — в 10,3% случаев), β-адреноблокаторы — в 80,2% случаев, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — в 60,4% случаев, ингибиторы натрий-гликозного ко-транспортера 2 типа — в 13,9% случаев. В подгруппе лиц со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка 4-компонентную БМТ получали 17,4%, 3-компонентную — 42,6% пациентов.

Заключение. Несмотря на положительную динамику частоты назначения АКТ и доли прямых оральных антикоагулянтов в ее структуре при ФП и СН в отдельных субъектах РФ в 2023г в сравнении с данными аналогичного анализа за 2019г (62,5 vs 51,2%), ее, по-прежнему, можно считать не соответствующей действующим клиническим рекомендациям. При высоком проценте назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с ФП и СН обращает на себя внимание все еще низкая доля лиц, получающих 4-компонентную БМТ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия, болезнь-модифицирующая терапия, ретроспективный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/01-2025

Рецензия получена 02/02-2025

Принята к публикации 19/03-2025



Для цитирования: Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В. Антикоагулянтная и болезнь-модифицирующая терапия при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4327. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4327. EDN NENPLV

Anticoagulant and disease-modifying therapy for atrial fibrillation and heart failure in certain Russian regions in 2023

Druzhilov M. A.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Gavrilov D. V.²

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²ООО К-Sky. Petrozavodsk, Russia

Aim. Retrospective analysis of the prescription rate of anticoagulant and disease-modifying therapy (DMT) to patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) in certain Russian regions as of December 31, 2023.

Material and methods. A group of patients with AF and HF (n=7901, men 51,1%, mean age 72,4±11,3 years, mean CHA₂DS₂-VASc (congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age 65 to 74 years, sex category)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Дружилова О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Гаврилов Д. В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X].

score 4,1±1,5) was formed based on data from the Webiomed predictive analytics platform and presented by depersonalized formalized data extracted using continuous sampling from electronic health records of patients aged ≥18 years in 22 Russian regions.

Results. The anticoagulation prescription rate in the whole sample was 77,8%, while the proportion of direct oral anticoagulants was 72,9%. With CHA₂DS₂-VASc score ≥2 in men and ≥3 in women, anticoagulant therapy was prescribed in 77,9%. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers were prescribed in 84,0% (valsartan+sacubitril — in 10,3%), β-blockers — in 80,2%, mineralocorticoid receptor antagonists — in 60,4%, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors — in 13,9%. In the subgroup of individuals with reduced and mildly reduced left ventricular ejection fraction, 4-agent DMT was received by 17,4%, 3-agent — by 42,6% of patients.

Conclusion. Despite the positive changes in anticoagulant prescription rate and related proportion of direct oral anticoagulants for AF and HF in certain Russian regions in 2023 compared to a similar analysis for 2019 (62,5 vs 51,2%), it can still be considered inconsistent with current clinical guidelines. With a high prescription rate of renin-angiotensin-aldosterone system blockers, β-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with AF and HF, there is still a low proportion of people receiving 4-agent DMT.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure, anticoagulant therapy, disease-modifying therapy, retrospective analysis.

Relationships and Activities: none.

Druzhilov M.A. * ORCID: 0000-0002-3147-9056, Druzhilova O.Yu. ORCID: 0000-0003-1685-1777, Kuznetsova T.Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Gavrilov D.V. ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Corresponding author:
dmark1982@mail.ru

Received: 15/01-2025

Revision Received: 02/02-2025

Accepted: 19/03-2025

For citation: Druzhilov M.A., Druzhilova O.Yu., Kuznetsova T.Yu., Gavrilov D.V. Anticoagulant and disease-modifying therapy for atrial fibrillation and heart failure in certain Russian regions in 2023. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4327. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4327. EDN NENPLV

АКТ — антикоагулянтная терапия, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БМТ — болезнь-модифицирующая терапия, ИНГКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭМК — электронная медицинская карта, ПРИОРИТЕТ-ХСН — проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации, РФ-ХСН — Российский регистр по проблеме хронической СН и ФП, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Клинический фенотип пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью (СН) отличается более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти.
- Данные пациенты нуждаются в профилактике тромбоэмболических осложнений и назначении оптимальной болезнь-модифицирующей терапии для снижения прогрессирования структурно-функционального ремоделирования сердца и риска неблагоприятных событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Частота назначения антикоагулянтной терапии в отдельных субъектах Российской Федерации пациентам с фибрилляцией предсердий и СН в 2023г составила 77,8%. 4-компонентную болезнь-модифицирующую терапию получали 17,4% пациентов с СН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Key messages

What is already known about the subject?

- The clinical phenotype of patients with atrial fibrillation and heart failure (HF) is characterized by a higher risk of cardiovascular events and death.
- These patients require prevention of thromboembolic events and the appointment of optimal disease-modifying therapy to reduce the progression of structural and functional cardiac remodeling and the risk of adverse events.

What might this study add?

- The prescription rate of anticoagulant therapy in certain Russian regions in patients with atrial fibrillation and HF in 2023 was 77,8%. Only 17,4% of patients with HF with reduced and mildly reduced left ventricular ejection fraction received 4-agent disease-modifying therapy.

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) продолжает неуклонно возрастать, что ставит ее в ряд основных проблем современной кардиологии и определяет увеличение нагрузки на национальные системы здравоохранения. Данный тренд во многом обусловлен как демографически-

ми сдвигами в сторону старения популяций большинства стран, так и ростом частоты сопутствующих заболеваний, приводящих к формированию субстрата для возникновения и прогрессирования аритмии [1, 2]. В связи с этим главным нововведением в европейских рекомендациях 2024г стал акцент на управление коморбидностью при ведении

пациента с ФП с целью снижения ее "бремени" и риска развития осложнений, в т.ч. тромбоэмболических (ТЭО) [1].

Одной из наиболее частых коморбидностей у пациентов с ФП является сердечная недостаточность (СН), что определяется схожестью факторов риска и заболеваний (возраст, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек и многие др.), имеющих значение в этиопатогенезе данных нозологий [3, 4]. Более того, ФП и СН могут приводить к развитию или прогрессированию друг друга вследствие многочисленных патофизиологических механизмов, включающих структурно-функциональное ремоделирование миокарда желудочков и предсердий и дисбаланс активности различных нейрогормональных систем [1, 5-7].

Результаты 30-летнего наблюдения за участниками Фремингемского исследования демонстрируют, что у 57% пациентов при постановке диагноза СН ранее была выявлена ФП, а 37% пациентов с впервые диагностированной ФП уже имели СН [8]. Частота наличия ФП у пациентов с СН возрастает с увеличением тяжести ее симптоматики, достигая 50% при III-IV функциональном классе [9], а в качестве предикторов развития аритмии в данной когорте лиц, кроме размеров и объема левого предсердия, предлагаются показатели его фракции выброса (ФВ) и глобальной деформации миокарда [10].

При этом клиническое значение данной ассоциации сложно переоценить, поскольку СН, являясь одним из ключевых факторов, определяющих прогноз пациента с ФП в целом [1, 11], способствует рецидивированию и увеличению "бремени" аритмии [12], повышению риска ТЭО, в т.ч. у лиц, получающих антикоагулянтную терапию (АКТ) [13]. В то же время, эти пациенты характеризуются более высокой частотой госпитализации в связи с декомпенсацией СН [14], что подтверждается и данными российского регистра РИФ-ХСН (Российский регистр по проблеме хронической СН и ФП), в котором повторные госпитализации в течение года наблюдались у 57,2% пациентов с ФП и СН, сопровождаясь значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти [15]. При этом наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у лиц со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) [15, 16].

Вышеизложенные факты диктуют необходимость использования всех имеющихся на сегодняшний день терапевтических стратегий с доказанным влиянием на прогноз и риски развития осложнений при ведении данного клинического фенотипа пациентов с ФП, что, в первую очередь, относится к АКТ и болезнь-модифицирующей терапии (БМТ) [1-7].

В отношении антикоагулянтов подавляющее большинство лиц с ФП и СН имеет I класс показа-

ний ввиду высокого риска ТЭО. Вместе с тем данные наблюдательных регистровых исследований свидетельствуют о неудовлетворительных показателях частоты назначения АКТ, особенно на амбулаторном этапе [15, 17]. Результаты аналогичного ретроспективного анализа "больших данных" с использованием технологий искусственного интеллекта показали, что по состоянию на 2019г в отдельных субъектах Российской Федерации (РФ) пациентам с ФП и СН АКТ назначалась только в 62,5% случаев [18].

В свою очередь БМТ в виде квадротерапии, включающей блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), β -адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГКТ-2), является основным инструментом влияния на прогноз пациентов с СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ [5, 6]. Предполагается, что оптимальная медикаментозная терапия СН может приводить к снижению "бремени" ФП за счет снижения темпов прогрессирования ремоделирования миокарда предсердий [4, 7, 19], однако к настоящему времени получены доказательства в отношении возможности снижения риска возникновения аритмии [5, 6, 20].

При этом частота назначения БМТ по результатам анализа реальной клинической практики также не соответствует положениям действующих рекомендаций по ведению пациентов с СН [21]. Опубликованные в 2023г результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической СН в РФ (ПРИОРИТЕТ-ХСН) (50 субъектов РФ, n=6255, мужчины 65%, средний возраст 65 лет) показали, что на момент включения только 16,3 и 10,8% лиц со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ получали 4-компонентную БМТ [22].

Анализируя вышеизложенное, можно говорить о значительных резервах возможностей системы здравоохранения РФ для улучшения прогноза пациентов с ФП и СН. При этом грамотное распределение сил и средств для реализации целевых мероприятий должно основываться на динамическом анализе объективных статистических данных. В связи с этим наиболее актуальными становятся ретроспективные анализы электронных медицинских баз данных, получаемых в кратчайшие сроки из реальной клинической практики [23], позволяющие оценить полноту следования действующим клиническим рекомендациям с целью быстрой оптимизации лечебно-диагностических алгоритмов и локальных протоколов ведения пациентов.

Целью настоящего исследования стал ретроспективный анализ частоты назначения АКТ и БМТ пациентам с ФП и СН в отдельных субъектах РФ по состоянию на 31.12.2023.

Таблица 1

Сравнительный анализ основных клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП и СН в зависимости от ФВ ЛЖ

Показатель	ФВ ЛЖ <50% (n=3668)	ФВ ЛЖ ≥50% (n=4233)
Возраст, лет, М±SD	71,1±11,2**	73,5±11,3
Мужчины, %	62,0***	41,6
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	45,6	46,8
Расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	52,2	53,6
Расчетная СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , %	6,1	5,2
Артериальная гипертензия, %	68,5***	74,6
Сахарный диабет 2 типа, %	24,9*	27,0
Подагра, %	2,1	2,5
Внутричерепное кровоизлияние, %	0,4	0,7
Ишемический инсульт, %	8,8***	5,5
Инфаркт миокарда, %	19,5***	8,5
Стабильная стенокардия, %	40,8***	48,8
Симптомный ПА, %	15,2**	17,6
ТЭЛА, %	1,6	1,3
ХОБЛ, %	15,2	17,6
Митральный стеноз, %	1,0	1,5

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. ЛЖ — левый желудочек, ПА — периферический атеросклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Материал и методы

Группа пациентов с ФП и СН для проведения ретроспективного анализа была сформирована на основании информации, содержащейся в платформе прогнозной аналитики "Webiomed" (ООО "К-Скай", Петрозаводск) и представленной извлеченными по принципу сплошной выборки деперсонифицированными формализованными данными из электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов в возрасте ≥18 лет, прикрепленных к амбулаторно-поликлиническому медицинскому учреждениям различных субъектов РФ. Указанная информационная платформа на сегодняшний день включает записи о более чем 40 млн уникальных пациентов, при этом доступ к ЭМК и получение данных "реальной клинической практики" осуществляется в рамках договоров с отдельными медицинскими учреждениями и региональными Министерствами здравоохранения субъектов РФ.

В процессе извлечения информации использовалась совокупность технологий искусственного интеллекта, в т.ч. NLP (natural language processing) для анализа неструктурированных текстов, система управления базами данных PostgreSQL [18, 23]. С учетом вышеописанного способа формирования выборки информированное добровольное согласие не требовалось.

В анализируемую базу данных были включены пациенты из 38 медицинских учреждений в 22 субъектах РФ (Астраханская область, Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Волгоградская область, Республи-

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты назначения АКТ и БМТ пациентам с ФП и СН в зависимости от ФВ ЛЖ (% , n)

Группа лекарственных препаратов	ФВ ЛЖ <50% (n=3668)	ФВ ЛЖ ≥50% (n=4233)
АКТ	75,5* (2771)	79,7 (3373)
Доля ПОАК	76,5* (2119)	70,0 (2362)
АКТ при высоком риске ТЭО	75,5* (2577)	79,9 (3214)
Блокатор РААС	81,1* (2976)	86,4 (3657)
АРНИ	16,4* (602)	5,1 (214)
β-адреноблокаторы	79,7 (2924)	80,7 (3415)
АМКР	66,0* (2422)	55,6 (2354)
ИНГКТ-2	19,3* (709)	9,3 (392)
4-компонентная БМТ	17,4* (638)	8,0 (340)
3-компонентная БМТ	42,6 (1561)	40,8 (1727)
2-компонентная БМТ	20,5* (751)	32,7 (1384)
1-компонентная БМТ	8,0* (294)	12,0 (509)

Примечание: * — $p < 0,001$. АКТ — антикоагулянтная терапия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БМТ — болезнь-модифицирующая терапия, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбозмобилические осложнения, ФВ — фракция выброса.

ка Карачаево-Черкесия, Республика Карелия, Кировская область, Республика Крым, Курганская область, Московская область, Нижегородская область, Омская область, Оренбургская область, Пензенская область, Пермский край, Республика Саха (Якутия), Смоленская область, Тульская область, Республика Удмуртия, Республика Хакасия, Челябинская область, Ямало-Ненецкий автономный округ), в ЭМК которых фигурировали диагнозы ФП и СН, а также имелась информация о ФВ ЛЖ ($n=7901$, 23,0% от всех лиц с диагнозами ФП и СН).

Основные клинические характеристики пациентов и данные о характере проводимой им терапии изучались по состоянию на 31.12.2023.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась на основании критериев Шапиро-Уилка и Шапиро-Франка. Результаты представлены средним арифметическим со стандартным отклонением и частотами, для сравнительного анализа подгрупп использовали двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Величиной порогового уровня статистической значимости (p) выбрано значение 0,05.

Результаты

Группа пациентов с ФП и СН включила 7901 человека — мужчины 51,1%, средний возраст $72,4 \pm 11,3$ лет, средний балл по шкале для оценки риска ТЭО у больных с ФП CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) $4,1 \pm 1,5$, средняя ФВ ЛЖ $51,5 \pm 12,3\%$.

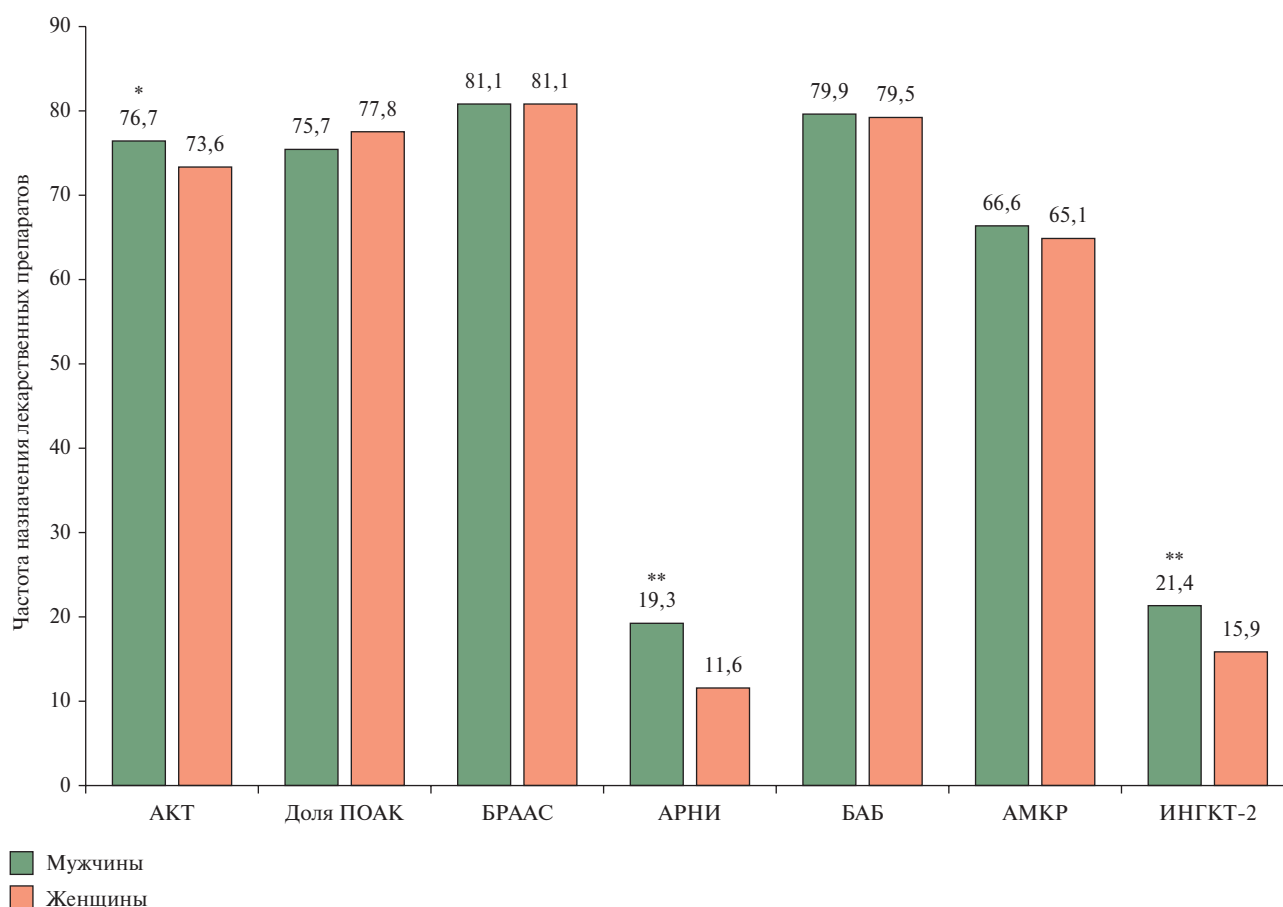


Рис. 1 Сравнительный анализ частоты назначения АКТ и БМТ пациентам с ФП и СН с ФВ ЛЖ <50% в зависимости от пола.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$. АКТ — антикоагулянты, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ — β -адреноблокаторы, БМТ — болезнь-модифицирующая терапия, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Доля лиц с высоким риском ТЭО (≥ 2 баллов у мужчин, ≥ 3 баллов у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$) составила 94,1% ($n=7434$).

Было выделено 2 подгруппы пациентов с ФП и СН в зависимости от ФВ ЛЖ: <50% ($n=3668$) и $\geq 50\%$ ($n=4233$). Сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов данных подгрупп представлен в таблице 1.

Лица с ФП и СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) были статистически значимо старше, в данной подгруппе была более высокая частота женщин, пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, симптомным периферическим атеросклерозом, стабильной стенокардией. Вместе с тем, лица с ФП и СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ характеризовались более высокой частотой в анамнезе ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Не было выявлено статистически значимых различий между данными подгруппами по частоте наличия ожирения, подагры, сниженной расчетной скорости клубочковой фильтрации, хронической обструктивной болезни легких, уме-

ренного и тяжелого митрального стеноза. Сопоставимой оказалась и частота перенесенных в анамнезе внутримозговых кровоизлияний и тромбоэмболии легочной артерии. При этом доля лиц с высоким риском ТЭО незначительно, но статистически значимо, была выше среди пациентов с СНсФВ ЛЖ: 95,0% ($n=4023$) vs 93,0% ($n=3411$) ($p < 0,001$).

Частота назначения антикоагулянтов во всей группе пациентов с ФП и СН составила 77,8%, доля прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (апи-ксабана, дабигатрана и ривароксабана) в структуре АКТ — 72,9%. При высоком риске ТЭО антикоагулянты назначались в 77,9% случаев, при 1 балле по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, не ассоциированным с полом, — в 75,6% случаев ($p > 0,05$). Блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, или ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибитор, или антагонисты рецепторов к ангиотензину-II) назначались в 84,0% случаев (валсартан+сакубитрил — в 10,3% случаев), β -адреноблокаторы — в 80,2% случаев, АМКР (спиронолактон или эплеренон) — в 60,4% случаев,

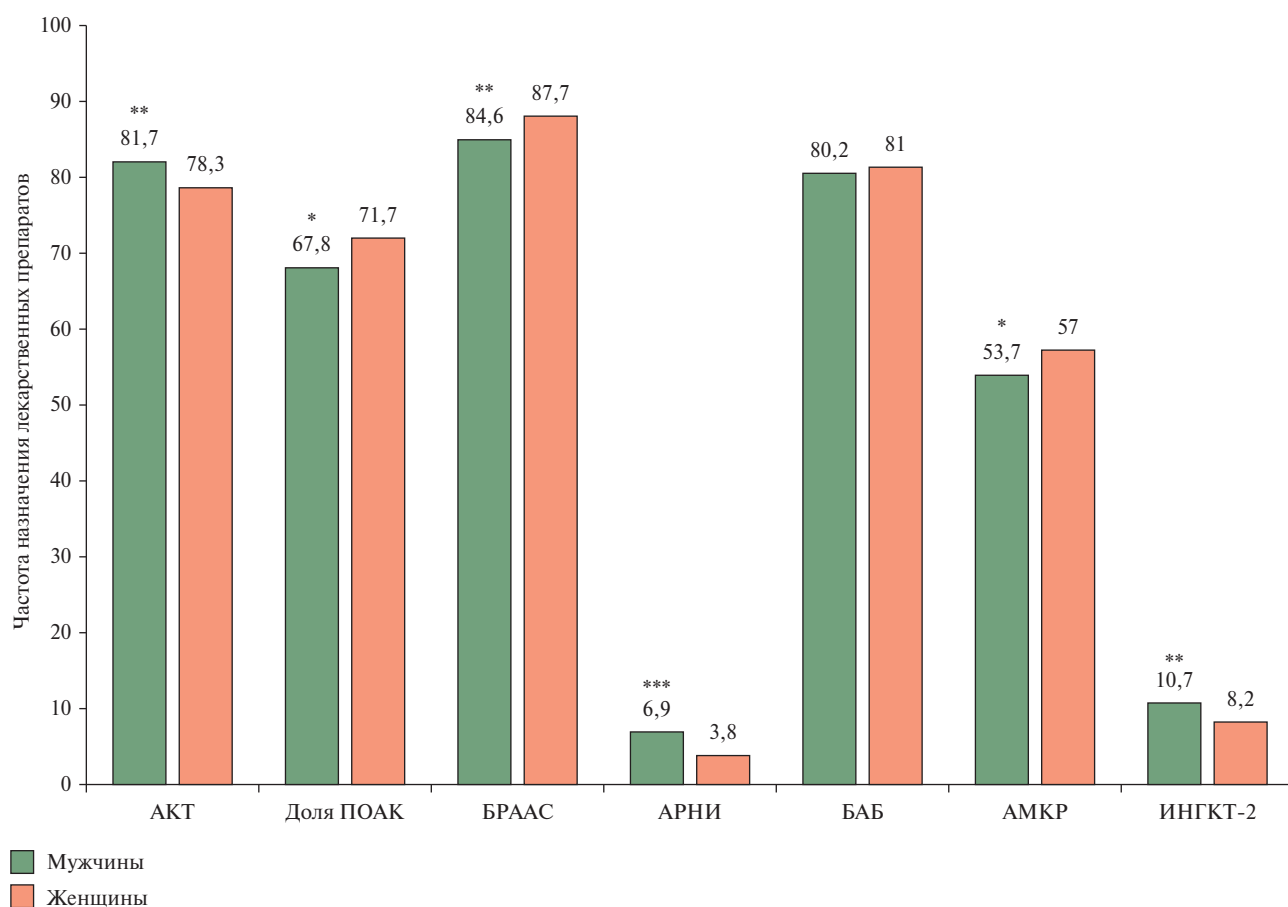


Рис. 2 Сравнительный анализ частоты назначения АКТ и БМТ пациентам с ФП и СН с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ в зависимости от пола.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. АКТ — антикоагулянты, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ — β -адреноблокаторы, БМТ — болезнь-модифицирующая терапия, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

ИНГКТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) — в 13,9% случаев. 4-компонентную БМТ получали 12,4%, 3-компонентную — 41,6%, 2-компонентную — 27,0%, 1-компонентную — 10,2% пациентов.

В таблице 2 отражены результаты сравнительного анализа частоты назначения данных классов лекарственных препаратов в подгруппах пациентов с ФП и СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Антикоагулянты статистически значимо реже назначались в подгруппе с ФВ ЛЖ $< 50\%$, в т.ч. при высоком риске ТЭО, при этом доля ПОАК в структуре АКТ у этих пациентов была выше. Данным лицам чаще назначались АМКР и ИНГКТ-2, а также валсартан+сакубитрил, вместе с тем блокаторы РААС в целом статистически значимо чаще назначались в подгруппе с СНсФВ ЛЖ. Пациенты с СН и ФВ ЛЖ $< 50\%$ в большем проценте случаев находились на 4-компонентной БМТ при отсутствии статистически значимых различий в отношении доли лиц, получавших 3-компонентную БМТ.

На рисунке 1 представлены результаты сравнительного анализа частоты назначения антикоа-

гулянтов и БМТ в подгруппе лиц с СН и ФВ ЛЖ $< 50\%$ в зависимости от половой принадлежности. Мужчинам ($n=2275$, средний возраст $68,4 \pm 10,6$ лет, высокий риск ТЭО 91,1%) по сравнению с женщинами ($n=1393$, средний возраст $75,4 \pm 10,7$ лет, высокий риск ТЭО 96,1%) статистически значимо чаще назначались антикоагулянты, ИНГКТ-2 и валсартан+сакубитрил. Рисунок 2 отражает результаты аналогичного сравнительного анализа в подгруппе лиц с СНсФВ ЛЖ. Мужчинам ($n=1762$, средний возраст $69,8 \pm 11,4$ лет, высокий риск ТЭО 92,5%) по сравнению с женщинами ($n=2471$, средний возраст $76,2 \pm 10,4$ лет, высокий риск ТЭО 96,9%) также чаще назначались антикоагулянты, ИНГКТ-2 и валсартан+сакубитрил, при этом частота назначения АМКР и блокаторов РААС в целом была статистически значимо меньшей.

Обсуждение

Перед обсуждением результатов исследования крайне важно обратить внимание на особенности методологии формирования выборки пациентов.

Безусловно, извлечение массива данных из первичной медицинской документации (ЭМК) с помощью технологий искусственного интеллекта и его последующий анализ на сегодняшний день нельзя отнести к методам доказательной медицины в отличие от рандомизированных клинических исследований и регистров [24]. В связи с этим, несмотря на относительно большое число пациентов, включенных в исследование ($n=7901$), нельзя говорить о высоком уровне соответствия полученных данных реальной клинической практике. В первую очередь, это ограничение касается отсутствия возможности, по сравнению с медицинскими регистрами, в той же степени репрезентативно отразить наличие кардиоваскулярной и некардиальной мультиморбидности у пациентов с сочетанием ФП и СН. Реализация задачи полной репрезентативности данных, несомненно, требует проведения многоцентровых проспективных российских регистровых исследований с включением большого количества пациентов из различных субъектов РФ. Вместе с тем, значительные материальные и временные затраты, необходимые для создания и функционирования подобных регистров, обуславливают необходимость поиска приемлемых альтернативных решений.

Другим основным ограничением исследования, которое могло оказать значительное влияние на количественные показатели, характеризующие отдельные клинические характеристики анализируемой выборки, являлось включение лиц с ФП и СН при наличии информации о ФВ ЛЖ. Однако в данном случае заполненность табличных данных по количественным показателям превышала 50% (индекс массы тела — 59,0%, уровень креатинина крови и расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — 73,4%), что позволило экстраполировать результат на всю выборку. При этом заполненность табличных данных по всем представленным категориальным показателям, а также возрасту пациентов и риску ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составляла 100%. Кроме того, данное условие, наиболее вероятно, способствовало меньшей вероятности включения пациентов с "гипердиагностированной" СН, поскольку диагноз в этом случае основывался и на эхокардиографической картине.

В перечне ограничений исследования следует отметить и отсутствие выделения в рамках подгруппы лиц с СН и ФВ ЛЖ <50% отдельно пациентов со сниженной (<40%) и умеренно сниженной (41-49%) ФВ ЛЖ, анализа частоты назначения лекарственных препаратов других классов, в т.ч. диуретической и липидснижающей терапии.

Вместе с тем, анализируемая в настоящем исследовании выборка пациентов с ФП и СН по своим основным клиническим характеристикам в це-

лом оказалась сопоставимой с группами лиц с аналогичным клиническим фенотипом, описанными в отечественных регистрах (за исключением более низкой частоты артериальной гипертензии, ишемического инсульта и инфаркта миокарда ЛЖ) [15, 17, 25], а также в ранее выполненном нами ретроспективном анализе [18].

Превалирующей подгруппой являлись пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (53,5%), что отражает глобальную тенденцию увеличения в структуре СН фенотипа СНсФВ ЛЖ [26], хотя, следует отметить, возможность гипердиагностики с учетом объективной сложности диагностических подходов при ФП [6]. При этом данные пациенты по сравнению с подгруппой лиц с ФВ ЛЖ <50% характеризовались меньшей частотой в анамнезе ТЭО и атеротромботических осложнений, что также не противоречит результатам регистровых исследований [15, 27].

При наличии показаний I класса для назначения антикоагулянтов у 94,1% пациентов анализируемой выборки [2, 6] частота АКТ по состоянию на 31.12.2023г составила 77,8%, значительно превысив данный показатель, полученный по результатам аналогичного ретроспективного анализа за 2019г (62,5%) [18]. При этом не выявлено его статистически значимых различий в зависимости от категории риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (умеренный или высокий).

Существенно по сравнению с 2019г увеличилась и доля ПОАК в структуре АКТ данной когорты пациентов — с 51,2 до 72,9% [18], что соответствует позиции их приоритетного назначения при ФП как в целом [1, 2], так и при ее сочетании с СН [5, 6, 28].

Обращает на себя внимание статистически значимо более высокая частота назначения АКТ в подгруппе лиц с СНсФВ ЛЖ (79,7 vs 75,5%, $p<0,001$), что оказалось сопоставимым с результатами отечественного регистра РИФ-ХСН (76,7 vs 68,7%, $p<0,001$) [15]. При этом женщины по сравнению с мужчинами получали АКТ реже вне зависимости от ФВ ЛЖ.

Частота назначения отдельных классов БМТ в целом по выборке соответствовала результатам промежуточного анализа данных проспективного многоцентрового регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН, в котором блокатор РААС пациенты при включении в период с 21.12.2020 по 21.01.2022 получали в 80,2%, β -адреноблокатор — в 81,0%, АМКР — в 64,4%, ИНГКТ-2 — в 16,9% случаев [22]. Сопоставимой оказалась и частота назначения комбинированной БМТ: в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН на квадротерапии и 3-компонентной терапии находились 11,8 и 44,3% пациентов, соответственно [22]. В связи с этим можно говорить о положительной динамике частоты назначения комбинированной БМТ при СН в отдельных субъектах РФ, сопоставляя вышеуказанные показатели с результатами исследова-

ния ЭПОХА-Не-СИТИ (амбулаторные пациенты из 3 субъектов РФ — Нижегородская, Костромская и Курганская области), в котором по состоянию на 2022г 4-компонентная БМТ назначалась в 3,6%, а 3-компонентная — только в 19,8% случаев [26].

Вместе с тем эти показатели представляют наибольший интерес в подгруппе пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. При сравнении полученных в настоящем исследовании частот назначения отдельных классов БМТ у лиц с ФВ ЛЖ <50% можно вновь констатировать сопоставимость с результатами промежуточного анализа регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН, в котором блокатор РААС назначался в 80,2%, β -адреноблокатор — в 82,6%, АМКР — в 71,4%, ИНГКТ-2 — в 19,7% случаев [22]. Однако, несмотря на высокую частоту назначения первых трех классов БМТ, оптимальная медикаментозная квадротерапия у данных пациентов недостаточно широко используется в реальной клинической практике (17,4% в анализируемой выборке и до 16,3% в регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН), что обусловлено пока еще низким процентом применения ИНГКТ-2. Кроме того, обращает внимание невысокая доля препарата валсартан+сакубитрил в структуре блокаторов РААС, учитывая его более выраженные положительные эффекты в контексте замедления структурно-функционального ремоделирования миокарда желудочков и предсердий и снижения риска развития декомпенсации СН [19].

Сравнительный анализ назначения БМТ пациентам с ФП и СН в зависимости от половой принадлежности показал более низкую частоту назначения женщинам препаратов валсартан+сакубитрил и ИНГКТ-2 при любой ФВ ЛЖ, несмотря на продемонстрированную одинаковую их эффективность у мужчин и женщин в рандомизированных клинических исследованиях [29].

Завершая обсуждение результатов, важно отметить отсутствие возможности оценки наличия тех или иных противопоказаний к назначению как АКТ, так и отдельных классов БМТ пациентам изучаемой выборки. Необходимо также подчеркнуть вероят-

ность завышения полученных показателей частоты назначения пероральных антикоагулянтов и препаратов, относящихся к БМТ, вследствие особенностей используемой методологии получения данных и выбранных нами критериев включения пациентов, что может служить объяснением расхождений с результатами ранее проведенных регистровых исследований [25]. Однако большое количество лиц, относящихся к конкретному клиническому фенотипу, а также временная дата, на которую был выполнен анализ проводимой терапии, позволяет говорить об актуальности и значимости полученных данных для реальной клинической практики, на основании которых возможна коррекция соответствующих управленческих решений и, в первую очередь, локальных протоколов ведения пациентов.

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ демонстрирует значительную коморбидность пациентов с ФП в сочетании с СН и наличие в подавляющем большинстве случаев высокого риска ТЭО. Несмотря на положительную динамику частоты назначения АКТ и доли ПОАК в ее структуре при этом клиническом фенотипе, в отдельных субъектах РФ в 2023г в сравнении с данными аналогичного анализа, выполненного нами с помощью той же методологии получения информации за 2019г (увеличение с 62,5 до 77,8% и с 51,2 до 72,9%, соответственно), ее, по-прежнему, можно считать не соответствующей действующим клиническим рекомендациям. Что касается оптимальной медикаментозной терапии СН, то при высоком проценте назначения блокаторов РААС, β -адреноблокаторов и АМКР у пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ обращает внимание все еще низкий процент лиц, получающих в амбулаторном звене 4-компонентную БМТ (12,4%).

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

Литература/References

1. Van Gelder I, Rienstra M, Bunting K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):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. Skotnikov AS, Algiyan EA, Sizova ZM. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4178. (In Russ.) Скотников А.С., Ал-гян Е.А., Сизова Ж.М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4178. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4178.
4. Gagloeva DA, Mironov NYu, Lajovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(2):5-14. (In Russ.) Гаглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. Кардиологический вестник. 2021;16(2):5-14. doi:10.17116/Cardiobulletin2021160215.
5. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

- Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T., Metra M., Adamo M. и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.
6. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
7. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS, et al. Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5018. (In Russ.) Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018.
8. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson M, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2016;133(5):484-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
9. Osmolovskaya YuF, Romanova NV, Zhirov IV, et al. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. Meditsinskiy sovet. 2016;10:93-7. (In Russ.) Осмоловская Ю. Ф., Романова Н. В., Жиров И. В. и др. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. Медицинский совет. 2016;10:93-7. doi:10.21518/2079-701X-2016-10-93-97.
10. Zakharov IP, Chomakhidze PSh, Kopylov FYu, et al. Determining The Risk of Atrial Fibrillation Paroxysm in Patients With Chronic Heart Failure With Intact and Reduced Ejection Fraction. Kardiologiya. 2024;64(3):25-33. (In Russ.) Захаров И. П., Чомакхидзе П. Ш., Копылов Ф. Ю. и др. Определение риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной фракцией выброса. Кардиология. 2024;64(3):25-33. doi:10.18087/cardio.2024.3.n2466.
11. Ardashov AV, Belenkov YuN, Matsiukevich MCh, et al. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. Kardiologiya. 2021;61(2):91-8. (In Russ.) Ардашев А. В., Беленков Ю. Н., Матюкевич М. Ч. и др. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. Кардиология. 2021;61(2):91-8. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1348.
12. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012554. doi:10.1161/JAHA.119.012554.
13. Rohla M, Weiss T, Pecan L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). BMJ Open. 2019;9:e022478. doi:10.1136/bmjopen-2018-022478.
14. Rossello X, Gil V, Escoda R, et al. Editor's choice — impact of identifying precipitating factors on 30-day mortality in acute heart failure patients. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8:667-80. doi:10.1177/2048872619869328.
15. Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, et al. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф. и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
16. Kotecha D, Chudasama R, Lane D, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. Int J Cardiol. 2016;203:660-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
17. Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(2):33-8. (In Russ.) Степина Е. В., Лукьянов М. М., Бичурина М. А. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):33-8. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
18. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Gavrilov DV, et al. Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2):3477. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В. и др. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты анализа "больших данных". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3477. doi:10.15829/1728-8800-2023-3477.
19. Uskach TM, Safiullina AA, Makeev MI, et al. The effect of angiotensin receptors and neprilysin inhibitors on myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Kardiologiya. 2019;59(10S):64-72. (In Russ.) Ускач Т. М., Сафиуллина А. А., Макеев М. И. и др. Влияние ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(10S):64-72. doi:10.18087/cardio.n815.
20. Pandey A, Okaj I, Kaur H, et al. Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2021;10:e022222. doi:10.1161/JAHA.121.022222.
21. Loukianov MM, Martsevich SYu, Mareev YuV, et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):816-24. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мареев Ю. В. и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):816-24. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-05.
22. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного на-

- блюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.
23. 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.
24. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
25. Stepina EV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, et al. Typical profile of a patient with atrial fibrillation in the Russian population based on medical registries. A systematic review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(9):4109. (In Russ.) Степина Е. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М. и др. Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4109. doi:10.15829/1728-8800-2024-4109.
26. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. EPOCH-CHF As A Mirror of the Current Problems in Cardiovascular Diseases Treatment in Real Clinical Practice. Kardiologiya. 2024;64(11):48-61. (In Russ.) Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. ЭПОХА-ХСН — зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. Кардиология. 2024;64(11):48-61. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2808.
27. Siller-Matula J, Pecan L, Patti G, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF-HF substudy. Int J Cardiol. 2018;265:141-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
28. Savarese G, Giugliano R, Rosano G, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. JACC Heart Fail. 2016;4(11):870-80. doi:10.1016/j.jchf.2016.07.012.
29. Glezer MG. Chronic Heart Failure: Focus on Differences Between Men and Women. Kardiologiya. 2024;64(11):117-31. (In Russ.) Глезер М. Г. Хроническая сердечная недостаточность: фокус на различия между мужчинами и женщинами. Кардиология. 2024;64(11):117-31. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2790.

Перспективный регистр острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре (CONTRAST). Дизайн исследования и результаты госпитального этапа

Марцевич С. Ю.¹, Калайджян Е. П.¹, Загребельный А. В.¹, Бородин А. Н.²,
Кутишенко Н. П.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ МО "Сергиево-Посадская больница". Сергиев-Посад, Россия

Цель. Оценить реальную практику установления диагнозов инфаркта миокарда без подъема ST (ИМбпST) и нестабильная стенокардия (НС) у больных, поступающих с диагнозом острый коронарный синдром без подъема ST в региональный сосудистый центр одного из городов Московской области.

Материал и методы. В проспективный регистр CONTRAST (The Registry of Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation in the Regional Vascular Center), в который включены все пациенты, последовательно поступавшие с диагнозом коронарный синдром без подъема ST в период с октября 2018 по март 2019гг. При поступлении всем больным проводилась коронароангиография (КАГ). Вопрос о проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) решался в зависимости от результатов КАГ, а также в зависимости от клинического состояния больных, данных электрокардиограммы (ЭКГ), анамнеза. К моменту выполнения КАГ и принятия решения о проведении ЧКВ данные анализа крови на уровень тропонина были неизвестны.

Результаты. В исследование было включено 136 пациентов, из которых 83 (61%) составляли мужчины. Средний возраст больных составил 63,8±10,9 года, варьируя от 38 до 93 лет. При выписке из стационара диагноз НС был установлен у 112 (82,4%) человек и ИМбпST у 24 (17,6%) пациентов. НС чаще регистрировалась у пациентов женского пола по сравнению с ИМбпST — 40,2 vs 33% (p>0,05). ИМбпST, наоборот, чаще регистрировался у мужчин — 66,7 vs 59,8% (p>0,05). Пациенты с ИМбпST были старше, чем пациенты с НС — 69 лет vs 63 года (p=0,011). У пациентов с ИМбпST существенно чаще встречался ранее перенесенный ИМ в анамнезе — 58 vs 32% (p=0,029). По ангиографическим данным пациенты с ИМбпST демонстрировали более высокую частоту многососудистого поражения коронарных артерий — 50 vs 26,8% (p=0,041). Преимущественно у пациентов с ИМбпST наблюдается увеличение уровня тропонина I — 83 vs 50% (p=0,011). У пациентов с НС экс-

тренные ЧКВ осуществлялись существенно реже по сравнению с пациентами, страдающими от ИМбпST — 28 vs 67% (p=0,001). При назначении двойной антиагрегантной терапии в стационаре больным с ИМбпST в качестве второго препарата предпочтение отдавалось тикагрелору — 50 vs 10% (p<0,001), в то время как у пациентов с НС, напротив, чаще применялся клопидогрел — 84 vs 50% (p<0,001).

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что при установке окончательного диагноза врачи в большей степени ориентировались на данные анамнеза, тяжесть клинического состояния больных, изменения на ЭКГ и эхокардиографии, выраженность изменений при КАГ. Данные о содержании кардиоспецифического тропонина реже принимались во внимание.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема ST, острый коронарный синдром без подъема ST.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2025

Рецензия получена 04/03-2025

Принята к публикации 05/03-2025



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Калайджян Е. П., Загребельный А. В., Бородин А. Н., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. Перспективный регистр острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре (CONTRAST). Дизайн исследования и результаты госпитального этапа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4351. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4351. EDN HKMFRK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yarlenok@yandex.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Калайджян Е. П.* — к.м.н., н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1337-6499, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Бородин А. Н. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0003-9488-6470, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prospective registry of non-ST-elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center (CONTRAST). Study design and outcomes of the hospital stage

Martsevich S. Yu.¹, Kalaydzhyan E. P.¹, Zagrebelny A. V.¹, Borodin A. N.², Kutishenko N. P.¹, Drapkina O. M.¹¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sergiyev Posad Hospital. Sergiyev Posad, Russia

Aim. To evaluate the real-world practice of diagnosing non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA) in patients admitted with a diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) to a regional vascular center of one of the Moscow region cities.

Material and methods. The prospective registry of NSTEMI-ACS in a regional vascular center (CONTRAST) included all patients consistently admitted with a diagnosis of NSTEMI-ACS from October 2018 to March 2019. Upon admission, all patients underwent coronary angiography (CAG). Percutaneous coronary intervention (PCI) was considered depending on the CAG data, as well as the clinical condition of the patients, electrocardiographic and medical history data. At the time of CAG and the decision for PCI, the blood troponin levels were unknown.

Results. The study included 136 patients, of whom 83 (61%) were men. The mean age of patients was $63,8 \pm 10,9$ years, ranging from 38 to 93 years. At hospital discharge, UA was diagnosed in 112 (82,4%) patients and NSTEMI — in 24 (17,6%). UA was more common in female patients than NSTEMI — 40,2 vs 33% ($p > 0,05$). NSTEMI, on the contrary, was more common in males — 66,7 vs 59,8% ($p > 0,05$). Patients with NSTEMI were older than patients with UA — 69 years vs 63 years ($p = 0,011$). Patients with NSTEMI were significantly more likely to have a prior MI — 58 vs 32% ($p = 0,029$). According to angiographic data, patients with NSTEMI demonstrated a higher prevalence of multivessel coronary artery disease — 50 vs 26,8% ($p = 0,041$). Predominantly in patients with NSTEMI, an increase in the troponin I level was observed — 83 vs 50% ($p = 0,011$). In patients with UA, emergency PCI was performed significantly less frequently compared to patients with NSTEMI — 28 vs 67% ($p = 0,001$). When prescribing dual antiplatelet therapy in a hospital, ticagrelor was preferred as the second drug in patients with NSTEMI — 50 vs 10% ($p < 0,001$), while in patients with UA, on the contrary, clopidogrel was used more often — 84 vs 50% ($p < 0,001$).

Conclusion. The results suggest that when making a definitive diagnosis, doctors were more focused on the medical history, the clinical condition of patients, ECG and echocardiography abnormalities, and the severity of CAG changes. Data on cardiac specific troponin levels were less often considered.

Keywords: unstable angina, non-ST-elevation myocardial infarction, non-ST-elevation acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kalaydzhyan E. P. * ORCID: 0000-0003-1337-6499, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Borodin A. N. ORCID: 0009-0003-9488-6470, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yarlenok@yandex.ru

Received: 06/02-2025

Revision Received: 04/03-2025

Accepted: 05/03-2025

For citation: Martsevich S. Yu., Kalaydzhyan E. P., Zagrebelny A. V., Borodin A. N., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. Prospective registry of non-ST-elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center (CONTRAST). Study design and outcomes of the hospital stage. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4351. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4351. EDN HKMFRK

ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъёма сегмента ST, ИМнST — ИМ с подъёмом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъёма ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЦ — региональный сосудистый центр, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, CONTRAST — The Registry of Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation in the Regional Vascular Center, Тн — тропонин.

Введение

Начиная с конца XXв при обострении течения ишемической болезни сердца стали использовать термин острый коронарный синдром (ОКС), который мог сопровождаться подъемом или отсутствием подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Соотношение между этими двумя видами ОКС постепенно менялось в пользу ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) или нестабильной стенокардии (НС) [2].

ОКС является лишь предварительным диагнозом, его исходами могут быть инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST (ИМпST), ИМ без подъема ST (ИМбпST), а также НС [1]. Частота НС была достаточно высокой в конце XX века, однако с появлением биохимических маркеров ишемии миокарда частота установления этого диагноза постоянно снижалась [3]. Использование кардиоспецифического белка тропонина (Тн), чувствительность ко-

торого в отношении выявления некроза миокарда постоянно повышалась, способствовало значительному снижению случаев постановки диагноза НС [4]. Это позволило выдающемуся кардиологу Braunwald Е в 2013г сделать вывод о том, что диагноз НС вскоре исчезнет, т.к. любая, по его мнению, длительная ишемия миокарда приводит к его некрозу, который может быть выявлен с помощью высокоспецифического Тн [5].

Реальная клиническая практика, как в нашей стране, так и за рубежом, свидетельствует, что и при повсеместном внедрении определения высокоспецифичного Тн при ОКС диагноз НС продолжает устанавливаться [6], причем его частота значительно варьирует в разных исследованиях. Так, проведенный анализ российских регистров ОКС показал, что частота НС как исхода ОКС варьирует от 5,6% [7] до 55% [8]. Нельзя исключить, что такие значительные различия в частоте установления

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

- Частота нестабильной стенокардии (НС) при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST по мере совершенствования определения кардиоспецифических биомаркеров, в первую очередь высокочувствительного тропонина, по данным ряда исследований постоянно снижалась. В настоящее время частота НС как исхода ОКС по данным разных исследований колеблется весьма значительно.

Что добавляют результаты исследования?

- По данным регистра CONTRAST (The Registry of Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation in the Regional Vascular Center) частота НС как исхода заболевания существенно превышала частоту инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. При постановке диагноза врачи в большей степени ориентировались не на уровень тропонина, а на тяжесть клинического состояния, выраженность изменений на электрокардиограмме, данные эхокардиографии, тяжесть поражения коронарных артерий.

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

- According to a number of studies, the incidence of unstable angina (UA) in non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS) has been steadily decreasing as the definition of cardiac biomarkers, primarily high-sensitivity troponin, has improved. Currently, the incidence of UA as an outcome of ACS varies significantly according to different studies.

What might this study add?

- According to the prospective registry of non-ST-elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center (CONTRAST), the incidence of UA as a disease outcome significantly exceeded the incidence of non-ST-elevation myocardial infarction. When making a diagnosis, doctors focused more on the clinical condition, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities, and coronary artery involvement than on the level of troponin.

диагноза НС объясняются неодинаковыми подходами к диагностике этого заболевания в разных лечебных учреждениях.

Цель проспективного исследования — оценить реальную практику установления диагноза ИМбпST и НС у больных, поступающих с диагнозом ОКСбпST в региональный сосудистый центр одного из городов Московской области.

Материал и методы

В проспективный регистр CONTRAST (The Registry of Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation in the Regional Vascular Center) включено 136 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр (РСС) г. Сергиев Посад с первого дня его открытия в октябре 2018 г по март 2019 г с диагнозом ОКСбпST (рисунок 1).

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины любого возраста, поступившие в стационар с диагнозом ОКСбпST;
- оформленное информированное согласие на обработку персональных данных и согласие на телефонный контакт при проспективном наблюдении.

Критерии не включения:

- больные с подтвержденным ИМпST;
- больные, проживающие вне пределов Московской области и г. Москвы;
- отказ от подписания информированного согласия.

При поступлении в стационар всем больным проводилась коронароангиография (КАГ). Вопрос о проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) решался в зависимости от результатов КАГ, а также в зависимости от клинического состояния больных, данных

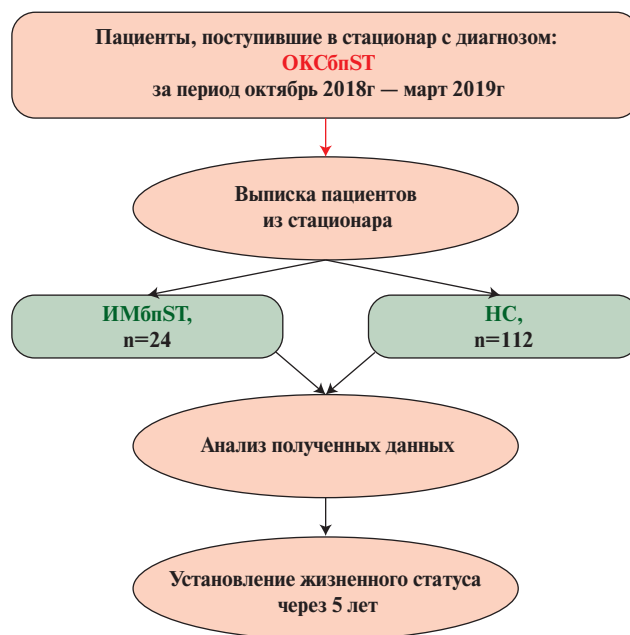


Рис. 1 Общая схема регистра CONTRAST.

Примечание: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST, CONTRAST — The Registry of Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation in the Regional Vascular Center.

ЭКГ, анамнеза. На момент решения о целесообразности проведения ЧКВ результаты анализа крови на содержание кардиоспецифического Tn I, который, в конечном

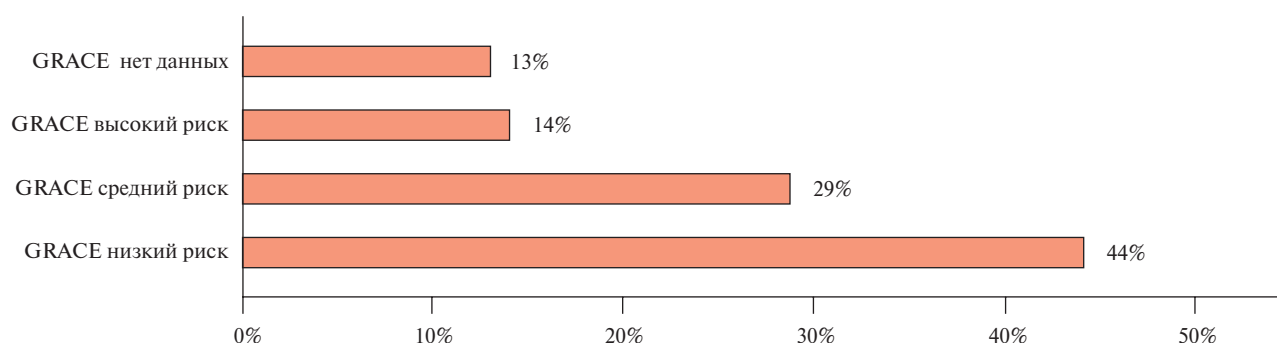


Рис. 2 Градация по шкале GRACE всех поступивших пациентов с диагнозом ОКСбпСТ в РСЦ.

Примечание: ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РСЦ — региональный сосудистый центр, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

итоге, был определен у всех больных, как правило, были неизвестны.

Все данные, полученные при обследовании в стационаре, заносились в специально созданную карту регистра. В нее включались анамнестические данные, клинические и лабораторно-инструментальные показатели на момент госпитализации пациента и в период его пребывания в стационаре. Окончательный диагноз устанавливался при выписке больных из стационара (ИМбпСТ или НС), на основании действующих клинических рекомендаций на период проведения исследования. В настоящей работе приводится сравнительная характеристика больных с установленными при обследовании в стационаре диагнозами ИМбпСТ и НС и сравнивается тактика их ведения во время пребывания в стационаре.

Ни один из авторов статьи не принимал участия в установлении окончательного диагноза.

После выписки больных из стационара через 5 лет оценивался их жизненный статус, а также основные осложнения, возникшие за этот период. Эти данные получали с помощью единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) или при телефонном опросе больного или его родственников (в случае смерти больного). Выясняли наличие следующих событий за указанный период: нефатальный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, повторное ЧКВ, коронарное шунтирование, сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин и сочетание всех событий. Отклик за данный период наблюдения составил 100%.

Первичной конечной точкой при проспективном наблюдении была принята смерть больных от всех причин.

Статистический анализ. Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 26. Для качественных показателей определялись частоты (%). Различия по качественным признакам оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок — с использованием точного критерия Фишера и применением поправки Йетса. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50). Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись

стандартная ошибка и среднееквадратичное отклонение ($M \pm SD$), интервал вариации (минимум и максимум). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 136 пациентов, из которых 83 (61%) составляли мужчины, а 53 (39%) — женщины. Средний возраст больных составил $62,8 \pm 11$ года, варьируя от 37 до 93 лет. Самостоятельно поступили в больницу — 30 (22,1%), в то время как 106 (77,9%) больных были доставлены через службу скорой помощи. В течение первых 6 ч после начала приступа за медицинской помощью обратились 49 (36%) человек, в то время как в промежутке 6–12 ч — 87 (64%) человек. Всем поступившим пациентам проведена КАГ. По шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) пациенты преимущественно относились к группе среднего и низкого риска, у 13% пациентов данные отсутствовали (рисунок 2). Средний срок госпитализации составил 5 (4; 7) дней.

При выписке из стационара был установлен диагноз НС у 112 (82,4%) человек и ИМбпСТ у 24 (17,6%) пациентов. Сравнительный анализ двух групп — с установленным диагнозом ИМбпСТ и НС показал, что НС чаще регистрировалась у пациентов женского пола по сравнению с ИМбпСТ — 40,2 vs 33,3% ($p > 0,05$). ИМбпСТ, наоборот, чаще регистрировался у мужчин — 66,7 vs 59,8% ($p > 0,05$). Пациенты с ИМбпСТ были старше, чем пациенты с НС — $68,2 \pm 11,9$ vs $61,9 \pm 10,5$ лет ($p = 0,008$). Пациенты с ИМбпСТ значительно чаще имели перенесенный ИМ в анамнезе — 58 vs 32% ($p = 0,029$). По

Таблица 1

Основные демографические характеристики
и факторы сердечно-сосудистого риска пациентов, поступивших в РСЦ

Показатель, n (%)	НС, n=112	ИМбпСТ, n=24	p
Мужчины/женщины	67 (59,8)/45 (40,2)	16 (66,7)/8 (33,3)	0,694 ³
Возраст (лет), M±SD	61,9±10,5 (95% ДИ: 59,7-63,6)	68,2±11,9 (95% ДИ: 63,1-73,2)	0,008 ²
Наличие инвалидности	11 (9,8)	2 (8,3)	0,198 ¹
Курящие	12 (10,7)	3 (12,5)	0,729 ⁴
Ожирение	21 (18,8)	4 (16,7)	1,0 ⁴
АГ в анамнезе	110 (98,2)	24 (100)	1,0 ⁴
Стенокардия в анамнезе	27 (33,3)	4 (23,5)	0,615 ³
Гиперхолестеринемия в анамнезе	72 (64,3)	18 (75%)	0,442 ³
СД 2 типа в анамнезе и выявленный в стационаре	23 (20,5%)	10 (41,7%)	0,054 ³
ПИКС в анамнезе	36 (32,1)	14 (58,3%)	0,029 ³
ЧКВ в анамнезе	19 (17)	4 (16,7)	1,0 ⁴
АКШ в анамнезе	3 (2,7)	0	1,0 ⁴
ОНМК в анамнезе	14 (12,5)	3 (12,5)	1,0 ⁴
ФП в анамнезе и на момент поступления	68 (60,7)	18 (75)	0,278 ³

Примечание: ¹ — χ^2 Пирсона, ² — t-критерий Стьюдента, ³ — χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, ⁴ — точный критерий Фишера. АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозговое кровообращение, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РСЦ — региональный сосудистый центр, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

таким факторам, как курение, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия в анамнезе, сахарный диабет, ОНМК, существенных различий не выявлено (таблица 1).

Пациенты с ИМбпСТ более активно обращались за помощью в течение первых 6 ч от болевого приступа, в то время как пациенты с НС чаще обращались за медицинской помощью в период от 6 до 12 ч после появления симптомов ($p=0,041$) (рисунок 3). При госпитализации пациенты с ИМбпСТ чаще находились в более тяжелом состоянии по сравнению с пациентами с НС — 45 vs 8% ($p<0,001$), однако ангинозные боли ощущались в одинаковой степени в обеих группах (таблица 2).

По ангиографическим данным пациенты с ИМбпСТ чаще имели многососудистое поражение коронарных артерий — 50 vs 26,8% ($p=0,041$). У пациентов с НС экстренные ЧКВ осуществлялись существенно реже по сравнению с пациентами, страдающими от ИМбпСТ — 28 vs 67% ($p=0,001$). Неодномоментное ЧКВ за период госпитализации выполнено только у 3 (2,7%) пациентов с НС. У больных с ИМбпСТ во время проведения ЧКВ устанавливались чаще несколько стентов одновременно, чем у пациентов с НС — 20 vs 4,5% ($p=0,016$).

На основании анализа лабораторных данных у пациентов с ИМбпСТ чаще зафиксировано увеличение уровня TnI (83 vs 50%, $p=0,011$), а также снижение содержания гемоглобина (25 vs 8%, $p=0,027$). У больных с ИМбпСТ патологический зубец Т выявлен у 29,2% больных, достоверно чаще

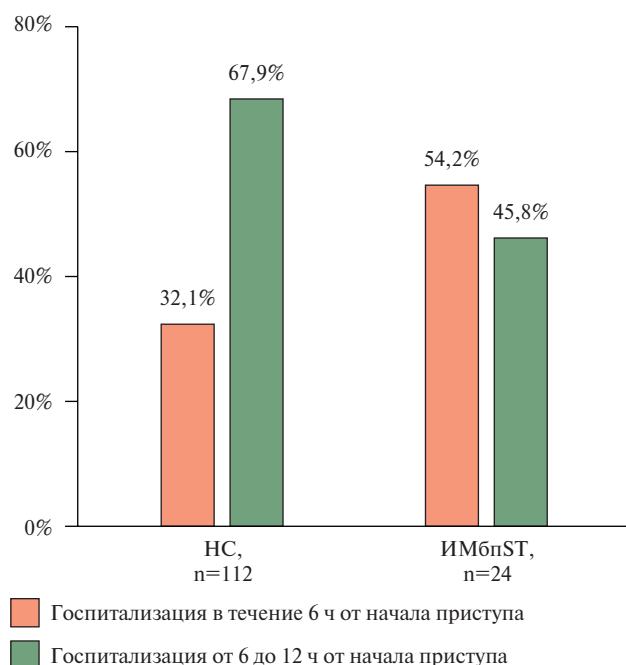


Рис. 3 Время госпитализации от момента появления жалоб у пациентов с ОКСбпСТ.

Примечание: ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

регистрировалась депрессия сегмента ST на ЭКГ (50 vs 18,8%, $p=0,003$), при эхокардиографии у них чаще выявлялись зоны гипокинеза (62,5 vs 36%,

Таблица 2

Клиническая картина при поступлении пациентов в РСЦ

Показатель, n (%)	НС, n=112	ИМбпST, n=24	p
Ангинозная боль в сердце при поступлении	100 (89,3)	21 (87,5)	0,729 ³
Одышка	48 (42,9)	13 (54,2)	0,312 ¹
Хрипы в легких	11 (45,8)	19 (17)	0,005 ²
Периферические отеки	15 (13,4)	3 (12,5)	1,0 ³
Степень тяжести при поступлении			
Удовлетворительное	3 (2,7)	0	<0,001 ¹
Средней тяжести	99 (88,4)	13 (54,2)	
Тяжелое	9 (8)	11 (45,8)	
Крайне тяжелое	1 (0,9)	0	

Примечание: ¹ — χ^2 Пирсона, ² — χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, ³ — точный критерий Фишера. ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, РСЦ — региональный сосудистый центр.

Таблица 3

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований пациентов, поступивших в стационар

Показатель, n (%)	НС, n=112	ИМбпST, n=24	p
ЧДД >20 дыхательных движений/мин	2 (1,8)	1 (4,2)	0,444 ³
Сатурация <95%	7 (6,3)	3 (12,5)	0,515 ¹
Тахикардия (ЧСС >90 уд./мин)	20 (17,9)	8 (33,3)	0,1 ³
Наличие гипертензии по САД и ДАД	61 (54,5)	12 (50)	0,691 ¹
Повышение уровня Тп I	56 (50)	20 (83,3)	0,011 ¹
Повышение концентрации КФК-МВ	30 (26,8)	7 (29,2)	1,0 ²
Общий ХС >4,0 ммоль/л	79 (71,8)	16 (72,7)	1,0 ²
ХС ЛНП >1,8 ммоль/л	96 (88,1)	17 (73,9)	0,101 ²
Анемия, выявленная в стационаре	9 (8)	6 (25)	0,027 ³
Повышенный креатинин*	29 (25,9)	5 (20,8)	0,795 ²
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	21 (18,8)	12 (50)	0,003 ²
Патологический зубец T на ЭКГ	18 (16,1)	7 (29,2)	0,150 ³
Наличие зон гипокинеза при ЭхоКГ	41 (36,6)	15 (62,5)	0,035 ²
Наличие зон акинеза при ЭхоКГ	3 (2,7)	1 (4,2)	0,544 ³
ФВ >50%	98 (87,5)	18 (75)	0,123 ³
ФВ промежуточная (40-49%)	7 (6,3)	3 (12,5)	0,381 ³
ФВ низкая (<40%)	4 (3,6)	3 (12,5)	0,105 ³

Примечание: * — согласно нормативам лаборатории данного медицинского учреждения, повышенным креатинином считались данные >97 ммоль/л у женщин и 115 ммоль/л у мужчин. ¹ — χ^2 Пирсона, ² — χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, ³ — точный критерий Фишера. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

$p=0,035$), по сравнению с пациентами с НС (таблица 3). Как следует из данных, представленных в таблице 4, в которой отражена проведенная терапия в стационаре у больных с ИМбпST при выборе второго антиагреганта при назначении двойной антиагрегантной терапии предпочтение отдавалось тикагрелору (50 vs 10%, $p<0,001$), в то время как у пациентов с НС, напротив, чаще применялся клопидогрел (84 vs 50%, $p<0,001$).

Следует отметить, что при выписке из стационара ~5% пациентам с ИМбпST не назначена ацетилсалициловая кислота. Кроме того, этим па-

циентам не было проведено ЧКВ, что, вероятно, обусловлено несколькими факторами, такими как оценка врачами необходимости данного вмешательства, клиническим состоянием пациента или наличием противопоказаний. Примерно 20% больных не был рекомендован второй антиагрегант, и, что особенно важно, у 6,3% из них было выполнено ЧКВ. На момент выписки из стационара, только пациентам с НС были рекомендованы препараты из класса блокаторов кальциевых каналов, что составило 34%. По другим классам препаратов, рекомендованных при выписке из стационара,

Таблица 4

Лечение, проводимое в стационаре РСЦ

Показатель, n (%)	НС, n=112	ИМбпST, n=24	p
АСК	108 (96,4)	24 (100)	1,0 ³
Второй антиагрегант:	107 (95,5)	24 (100)	0,586 ³
— Тикагрелор	12 (10,7)	12 (50)	<0,001 ²
— Клопидогрел	95 (84,8)	12 (50)	<0,001 ²
ДААТ	104 (92,9)	24 (100)	0,35 ³
β-адреноблокаторы	100 (89,3)	21 (87,5)	0,729 ³
ИАПФ	84 (75)	17 (70,8)	0,868 ²
Сартаны	13 (11,6)	5 (20,8)	0,315 ³
БКК	48 (42,9)	10 (41,7)	0,915 ¹
Нитраты	64 (57,1)	16 (66,7)	0,258 ²
НОАК	49 (43,8)	11 (45,8)	0,852 ¹
Статины	101 (90,2)	22 (91,7%)	1,0 ³
Проведение ЧКВ	34 (30,3)	16 (66,7)	0,002 ²
Количество стентов, установленных при ЧКВ			
1 стент с ЛП	7 (6,3)	2 (8,3)	0,659 ³
1 стент без ЛП	22 (19,6)	9 (37,5)	0,104 ²
>1 стента без ЛП	5 (4,5)	5 (20,8)	0,016 ³

Примечание: ¹ — χ^2 Пирсона, ² — χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, ³ — точный критерий Фишера. АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов; ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЛП — лекарственное покрытие, НОАК — непрямо́й оральны́й антикоагулянт, НС — нестабильная стенокардия, РСЦ — региональный сосудистый центр, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5

Лечение, рекомендованное при выписке из стационара РСЦ

Показатель, n (%)	НС, n=112	ИМбпST, n=24	p
АСК	104 (92,9)	23 (95,8)	1,0 ³
Второй антиагрегант:	73 (65,2)	20 (83,3)	0,135 ²
— Тикагрелор	9 (8,1)	6 (25)	0,027 ³
— Клопидогрел	64 (57,1)	14 (58,3)	0,915 ¹
ДААТ	70 (62,5)	20 (83,3)	0,085 ²
β-адреноблокаторы	98 (87,5)	21 (87,5)	1,0 ³
ИАПФ	80 (71,4)	14 (58,3)	0,309 ²
Сартаны	6 (5,4)	2 (8,3)	0,631 ³
БКК	38 (33,9)	0	0,002 ²
Нитраты	27 (24,1)	5 (20,8)	0,938 ²
Статины	101 (92,2)	22 (91,7)	1,0 ³

Примечание: ¹ — χ^2 Пирсона, ² — χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, ³ — точный критерий Фишера. АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, РСЦ — региональный сосудистый центр.

значимых различий между пациентами обеих групп не выявлено (таблица 5).

При поступлении в стационар у пациентов с ИМбпST и НС одинаково часто наблюдались осложнения в виде фибрилляции предсердий (50 vs 49,1%) и гипертонического криза (8,3 vs 13,4%) (рисунк 4). Стоит отметить один случай летального исхода в больнице у женщины 89 лет, имевшей в анамнезе гипертоническую болезнь и постоянную форму фибрилляции предсердий. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на ангинозные боли

в грудной клетке, общее состояние расценивалось как тяжелое. При обследовании выявлен повышенный уровень Тп, проведена КАГ, выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Был выставлен диагноз ИМбпST, ЧКВ не проводилось. Пациентка получала тройную антитромботическую терапию (ацетилсалициловая кислота, тикагрелор, гепарин, впоследствии переведена на ривароксабан) в стационаре. На 18 сут. пребывания в больнице умерла в результате тромбоэмболии лёгочной артерии и желудочно-кишечного кровотечения.

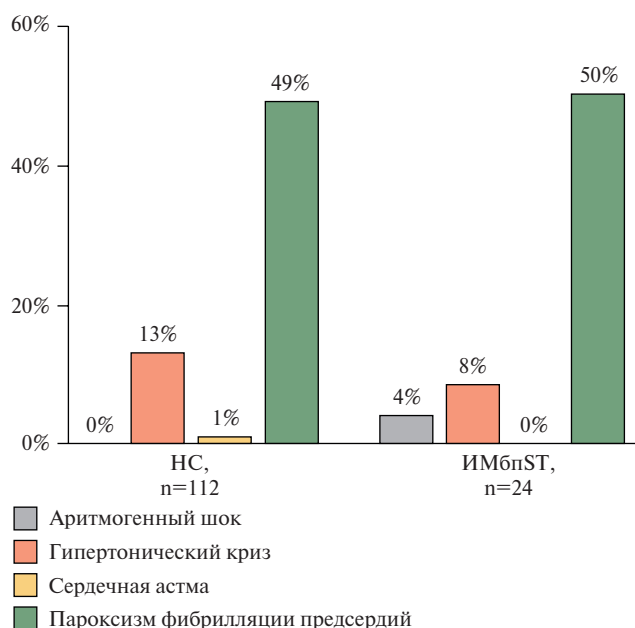


Рис. 4 Частота осложнений на момент поступления в стационар у пациентов с ОКСбпСТ.

Примечание: ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Обсуждение

Диагноз НС, как отмечалось выше, до сих пор широко используется, несмотря на повсеместное использование высокоспецифичного Тп как в нашей стране [9], так и за рубежом [10]. Некоторые авторы считают, что небольшое увеличение уровня Тп встречается очень часто, вследствие чего границы между НС и ИМбпСТ становятся достаточно условными и размытыми [6]. Результаты настоящей работы, наряду с многочисленными исследованиями, как отечественными [8, 11], так и зарубежными [10, 12], не подтверждают гипотезу, высказанную Braunwald E в 2013г [5], о полном исчезновении диагноза НС по мере увеличения чувствительности определения Тп как маркера некроза миокарда. Более того, оказалось, что, несмотря на 100%-ную регистрацию Тп, частота заключительного диагноза НС была в несколько раз выше, чем частота ИМбпСТ.

При знакомстве с данными отечественных регистров ОКС вызывает удивление огромный разброс данных в отношении частоты НС как исхода ОКС. Так, в регистре РЕКОРД-3 (РЕгистр острых КОРонарных синДромов) частота НС у больных, поступивших с ОКСбпСТ, составила 55% [8]. В Федеральном регистре ОКС частота НС составила 32,6% [11]. В регистре же, проводившемся в г. Сургут, частота НС составила всего 5,6% [7]. Интересно, что в регистре ОКСбпСТ, выполненном в г. Томск, где определение уровня Тп было обязательным компонентом исследования, частота заключительного диагноза НС с 2019 по 2021гг существенно увеличилась

и в 2021г значительно превышала частоту ИМбпСТ [9]. В регистре CONTRAST частота НС оказалась самой высокой (82,3%). Отчасти это может быть связано с тем, что полученные в нем данные относились к самому началу функционирования регионального сосудистого центра (РСЦ), когда еще не были решены многие организационные вопросы, в частности данные о содержании Тп получали с запозданием. Такой значительный разброс данных в отношении частоты НС, по-видимому, свидетельствует о том, что в разных лечебных учреждениях подходы к диагностике НС могут быть принципиально различны. Этот же факт свидетельствует об отсутствии четких границ между ИМбпСТ и НС. Возможно поэтому многие исследования до сих пор объединяют при анализе больных с ИМбпСТ и НС в одну группу [13], что противоречит современным клиническим рекомендациям¹. Интересно, что в некоторых регистрах (например, в регистре РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда) диагноз НС совсем не упоминается, несмотря на то, что он не фигурирует в критериях исключения [14]. В некоторых регистрах, например, RusACSR (Russian Acute Coronary Syndrome Registry), окончательный диагноз при ОКС вовсе не указывается [15].

Ограничения исследования. Включенная в исследование когорта была относительно малочисленной. Однако это компенсируется строгостью протокола с соблюдением всех требований проведения регистра [16], а также типичностью выбранного РСЦ.

Заключение

Настоящее исследование показало, что, несмотря на 100%-ную доступность определения кардиоспецифического Тп, не этот показатель является решающим при установке окончательного диагноза у больных, поступающих в РСЦ с ОКСбпСТ. Заключительным диагнозом значительно чаще (в >4,5 раза) была НС, а не ИМбпСТ. По-видимому, при установке окончательного диагноза врачи в большей степени ориентировались на данные анамнеза, тяжесть клинического состояния больных, изменения на ЭКГ и эхокардиографии, выраженность изменений при КАГ.

Результаты дальнейшего проспективного анализа, основанного на данных исследования CONTRAST, позволят установить, существуют ли различия в отдаленных исходах заболевания у этих двух групп больных.

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

¹ Рубрикатор клинических рекомендаций. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Российская Федерация. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/154_4. (2024).

Литература/References

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Al E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Manage. J Am Coll Cardiol. 2000;36:970-1062. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2001. doi:10.1016/s0735-1097(00)00889-5.
- Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction. Heart. 2004;90:729-31. doi:10.1136/hrt.2004.034546.
- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. Clin Biochem. 2015;48:201-3. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021.
- Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. Am Hear J. 2009;158:386-91. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.011.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation. 2013;127:2452-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258.
- Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity-A Clinical Dilemma. Am J Med. 2017;130:1423-30.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2017.05.037.
- Urvantseva IA, Salamatina LV, Milovanova EV, et al. Regional Experience of Conducting Registry of Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2013;(8):11-4. (In Russ.) Урванцева И.А., Саламатина Л.В., Милованова Е.В. и др. Региональный опыт ведения регистра острого коронарного синдрома. Кардиология. 2013;(8):11-4.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA, on behalf of participants RECORD-3 registers. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment until discharge during initial hospitalization. Kardiologiya. 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Nesova AK, Tsydykova DB, Ryabov VV. Clinical profile of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: experience of a regional vascular center. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(8):3994. (In Russ.) Несова А.К., Цыдыкова Д.Б., Рябов В.В. Клинический профиль больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):3994. doi:10.15829/1728-8800-2024-3994.
- Piątek Ł, Janion-Sadowska A, Piątek K, et al. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland. Coron Artery Dis. 2020; 31:215-21. doi:10.1097/MCA.0000000000000812.
- Sagaydak OV, Oshchepkova EV, Popova YuV, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome). Kardiologicheskii Vestnik. 2020;3:37-45. (In Russ.) Сарайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В. и др. Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). Кардиологический вестник. 2020;3:37-45. doi:10.36396/MS.2020.16.3.005.
- Li SY, Zhou MG, Ye T. Frequency of ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment myocardial infarction, and unstable angina: Results from a Southwest Chinese Registry. Rev Cardiovasc Med. 2021;22:239-45. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.103.
- Damman P, Van Geloven N, Wallentin L, et al. Timing of angiography with a routine invasive strategy and long-term outcomes in NonST-segment elevation acute coronary syndrome. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:191-9. doi:10.1016/j.jcin.2011.10.016.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 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.
- Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, et al. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). Clin Cardiol. 2016;39:1-8. doi:10.1002/clc.22495.
- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. Methodological guidelines. M.: ROPNIZ, Silicea-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.: ООО "Силицея-Полиграф". 2023. 44 с. ISBN: 9785-6049087-8-5. doi:10.15829/ROPNIZ-m1-2023.

Оценка результативности применения цифровых технологий при дистанционном контроле поведенческих факторов риска у студенческой молодежи

Калинина А.М.¹, Куликова М.С.¹, Демко В.В.¹, Момент А.В.², Шепель Р.Н.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Псковский государственный университет". Псков, Россия

Цель. Оценить эффективность цифровой технологии дистанционного контроля процесса коррекции поведенческих факторов риска повышенной массы тела среди студентов, не имеющих хронических заболеваний.

Материал и методы. Совместно с ФГБОУ ВО "Псковский государственный университет" (ПсковГУ) было проведено исследование с участием 38 студентов-медиков без хронических заболеваний с индексом массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$, прошедших профилактический осмотр. Коррекция поведенческих факторов риска (нерациональное питание, недостаточная физическая активность) осуществлялась с помощью мобильного приложения "Доктор ПМ" без участия медицинских специалистов. Для оценки отношения и мнения пользователей к технологии дистанционного динамического контроля использованы опросники (активные ссылки в мобильном приложении). Длительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты. У 77,7% участников скорректированы пищевые привычки, включая снижение потребления жиров, простых углеводов, соли, а также увеличение частоты употребления овощей и фруктов. Повышение физической активности отметили 71,4% студентов. Масса тела снизилась у 65,8% участников, из них 31,6% достигли целевых показателей. Большинство (86,8%) положительно оценили удобство и полезность персонализированных рекомендаций в приложении "Доктор ПМ".

Заключение. Представлен первый опыт практического применения цифровой профилактической мобильной технологии дистанционного контроля процесса коррекции привычек питания и физической активности, а также поддержки снижения избыточной массы тела на примере когорты студентов без хронических заболеваний. Важно отметить, что коррекция поведенческих факторов риска произошла при отсутствии медицинского сопровождения. Для тиражирования данной технологии необходимо дальнейшее наблюдение и углубленный анализ результатов.

Ключевые слова: дистанционное наблюдение, избыточная масса тела, мобильное приложение, мобильное здравоохранение, ожирение, профилактика, профилактическое консультирование, самоконтроль, студенты, цифровое здравоохранение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Института медицины и экспериментальной биологии Псковского государственного университета (ПсковГУ) за помощь в организации и проведении исследования, в частности директору института, д.б.н., доценту Бугеро Нине Владимировне, заместителю директора института, к.х.н., доценту Александровой Светлане Михайловне, ведущему специалисту по учебно-методической работе Старыниной Ольге Михайловне, а также коллективу отделения физической культуры и здоровьесбережения ПсковГУ.

Поступила 19/02-2025

Рецензия получена 05/03-2025

Принята к публикации 11/03-2025



Для цитирования: Калинина А.М., Куликова М.С., Демко В.В., Момент А.В., Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Оценка результативности применения цифровых технологий при дистанционном контроле поведенческих факторов риска у студенческой молодежи. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4368. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4368. EDN CIMILX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: skirni@inbox.ru

[Калинина А.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629, Куликова М.С. — н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7870-5217, Демко В.В.* — с.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, врач-методист, аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Момент А.В. — к.п.н., доцент, зав. отделением физической культуры и здоровьесбережения, ORCID: 0000-0002-2620-4429, Шепель Р.Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития ПМСП, в.н.с., ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Effectiveness of digital technologies for remote monitoring of behavioral risk factors in students

Kalinina A. M.¹, Kulikova M. S.¹, Demko V. V.¹, Moment A. V.², Shepel R. N.¹, Drapkina O. M.¹¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Pskov State University. Pskov, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of digital technologies for remote monitoring of modifying behavioral risk factors for excess body weight among students without chronic diseases.

Material and methods. The study included 38 Pskov State University medical students without chronic diseases with a body mass index >25 kg/m² who underwent a preventive examination. Behavioral risk factors (unhealthy diet, insufficient exercise) were modified using the Doctor PM mobile application without the involvement of medical professionals. Questionnaires (active links in the mobile app) were used to assess the attitude and opinion of users towards the remote monitoring technology. The follow-up period was 6 months.

Results. Dietary habits were corrected in 77,7% of participants, including a decrease in the consumption of fats, simple carbohydrates, and salt, as well as an increase in the frequency of consumption of vegetables and fruits. Increased physical activity was noted by 71,4% of students. Body weight decreased in 65,8% of participants, of which 31,6% achieved target indicators. The majority (86,8%) rated positively the convenience and utility of personalized recommendations in the Doctor PM application.

Conclusion. The first experience of practical application of digital preventive mobile technology for remote monitoring of eating habits and physical activity, as well as support for reducing excess body weight is presented using a cohort of students without chronic diseases as an example. It is important to note that the modification of behavioral risk factors occurred without medical support. Further monitoring and in-depth analysis of the results are required for scaling this technology.

Keywords: remote monitoring, overweight, mobile application, mobile health, obesity, prevention, preventive counseling, self-monitoring, students, digital health.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Institute of Medicine and Experimental Biology of Pskov State University for their assistance in management of the study, in particular the Director of the Institute, Doctor of Biology, Associate Professor Nina V. Bugero, Deputy Director of the Institute, Candidate of Chemistry, Associate Professor Svetlana M. Aleksandrova, lead curriculum development specialist Olga M. Starynina, as well as the staff of the Department of Physical Education and Health Protection of Pskov State University.

Kalinina A. M. ORCID: 0000-0003-2458-3629, Kulikova M. S. ORCID: 0000-0002-7870-5217, Demko V. V.* ORCID: 0000-0002-0282-1983, Moment A. V. ORCID: 0000-0002-2620-4429, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
skirnir@inbox.ru

Received: 19/02-2025

Revision Received: 05/03-2025

Accepted: 11/03-2025

For citation: Kalinina A. M., Kulikova M. S., Demko V. V., Moment A. V., Shepel R. N., Drapkina O. M. Effectiveness of digital technologies for remote monitoring of behavioral risk factors in students. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4368. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4368. EDN CIMILX

АО — абдоминальное ожирение, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НП — нерациональное питание, НФА — недостаточная/низкая физическая активность, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии, ПК — профилактическое консультирование, ПФР — поведенческий(-е) фактор(-ы) риска, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФА — физическая активность, ФР — фактор(-ы) риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЦМТ — целевой уровень МТ, OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Высокие темпы роста избыточной (ИзбМТ) массы тела (МТ) и ожирения (Ож) в популяции становятся серьезным вызовом для систем здравоохранения во всем мире. ИзбМТ и Ож, являясь модифицируемыми (МФР) факторами риска (ФР), напрямую связаны с нерациональным питанием (НП) и недостаточной (НФА) физической активностью (ФА) [1].

Систематический анализ данных базы Глобального бремени болезней взрослого населения, опубликованный в 2019г и охватывающий 195 стран за период 1990-2017гг, показал, что 11 млн случаев смерти и 255 млн лет жизни, скорректированных по преждевременной смертности и нетрудоспособности (DALY, Disability-Adjusted Life Years), были связаны с несбалансированным питанием. Основными диетическими причинами стали: высокое потребление соли, недостаточное потребление цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [2]. Результаты систематического анализа позволяют заключить, что каждый пятый случай смерти

в мире за указанный период был обусловлен нездоровым питанием. В российской популяции по состоянию на 2022г ~64% населения имеют ИзбМТ, каждый третий страдает Ож [3]. Признаки абдоминального Ож (АО) встречаются более чем у двух третей обследованных, что отражает общемировые тенденции последних лет [1].

Согласно последним прогнозам Института показателей и оценки здоровья (ИНМЕ) Вашингтонского университета в Сиэтле, опубликованным в журнале *The Lancet* в 2025г, к 2050г у 746 млн человек в возрасте 5-24 лет будет диагностирован ИзбМТ или Ож, что составит примерно треть всех детей и подростков в мире; при этом 360 млн из них будут страдать именно Ож [4]. В условиях столь высоких прогнозных показателей особую актуальность приобретает необходимость ранней диагностики и реализации эффективных профилактических программ, направленных на коррекцию поведенческих ФР (ПФР) среди молодежи.

Ож, являясь самостоятельным хроническим рецидивирующим заболеванием, признано алимен-

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

- Избыточная масса тела (МТ) и ожирение являются ключевыми модифицируемыми факторами риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа.
- Эффективность профилактики хронических неинфекционных заболеваний напрямую зависит от снижения избыточной МТ и коррекции поведенческих ФР, включая питание и физическую активность.
- Несмотря на доказанную эффективность поведенческих вмешательств, результаты часто остаются недостаточными из-за низкой приверженности пациентов и ограниченного контроля со стороны медицинских работников.

Что добавляют результаты исследования?

- Настоящее исследование представляет первый опыт оценки изменения поведенческих ФР в процессе дистанционного сопровождения без участия медицинского специалиста, осуществляющего углубленное профилактическое консультирование.
- Полученные данные могут способствовать дальнейшему развитию и адаптации цифровых профилактических решений для самостоятельного контроля МТ и коррекции поведенческих ФР.

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

- Overweight and obesity are key modifiable risk factors (RFs) for noncommunicable diseases, including cardiovascular diseases and type 2 diabetes.
- The effectiveness of preventing noncommunicable diseases directly depends on reducing overweight and modifying behavioral RF, including nutrition and physical activity.
- Despite the proven effectiveness of behavioral interventions, the results often remain insufficient due to low patient compliance and limited monitoring by health workers.

What might this study add?

- This study represents the first experience of assessing changes in behavioral RFs during remote monitoring without the participation of a health professional providing in-depth preventive counseling.
- The data obtained can contribute to the further development and adaptation of digital preventive solutions for self-monitoring of bodyweight and modification of behavioral RFs.

тарно-зависимым ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В России наблюдается увеличение распространенности Ож с возрастом как по критерию индекса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ) [5].

Важным компонентом поддержания здоровья и снижения риска развития ХНИЗ является ФА. В отличие от спорта, который охватывает лишь 5-15% совокупных энергозатрат населения, ФА включает любые движения, выполняемые за счет работы скелетных мышц и сопровождающиеся расходом энергии сверх уровня покоя. НФА рассматривается как значимый ФР и включена во многие шкалы оценки вероятности развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), такие как AUSDRISK (Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool), Risk test by American Diabetes Association, The Simple Chinese Diabetes Risk Score, Cambridge Diabetes Risk Score, Indian Diabetes Risk Score, FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) [6].

Лица с НФА имеют на 20-30% более высокий риск смерти от всех причин по сравнению с теми, кто уделяет не <30 мин/день упражнениям умеренной интенсивности в большинстве дней недели. Кроме того, низкая двигательная активность

рассматривается как один из ключевых факторов в развитии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По оценкам экспертов, от 21 до 25% случаев рака молочной железы и колоректального рака, 27% случаев СД-2 и около 30% случаев ишемической болезни сердца обусловлены НФА^{1,2}.

Значительный вклад данного ФР подтвержден исследованиями, проведенными в Российской Федерации. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) позволяют оценить распространенность ПФР в случайной выборке >18 тыс. человек; в частности, НФА наблюдается у 38,8% взрослого населения и её распространенность вы-

¹ Борьба с неинфекционными заболеваниями: решения, оптимальные по затратам и другие рекомендуемые мероприятия по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Женева: ВОЗ, 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259464> (13.02.2025).

² Глобальный план действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018-2030гг. Повышение уровня активности людей для укрепления здоровья в мире. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/279655/WHO-NMH-PND-18.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (13.02.2025).

ше среди женщин по сравнению с мужчинами — 40,8 vs 36,1%, соответственно [7]. Наибольшая частота НФА выявлена в молодом и среднем возрасте, а среди жителей сельской местности она достоверно ниже, чем у горожан — 34,2 vs 39,7%, соответственно.

Влияние указанных модифицированных ФР (МФР) не ограничивается лишь высокой распространенностью и сложностью их коррекции, но сопровождается и значительной экономической нагрузкой на здравоохранение.

В Российской Федерации ежегодные экономические затраты, связанные с СД-2 и его сердечно-сосудистыми осложнениями, оцениваются в ~1% валового внутреннего продукта. Фактические расходы могут быть еще выше, поскольку поздняя диагностика и недостаточный контроль метаболических нарушений способствуют росту заболеваемости и смертности, а также увеличению косвенных экономических потерь, включая снижение трудоспособности и преждевременную инвалидизацию [8]. Снижение ИзбМТ рассматривается как одна из наиболее эффективных мер профилактики ХНИЗ, которая позволит не только снизить заболеваемость, но и сократить финансовые затраты на здравоохранение [9, 10].

Современные исследования подтверждают, что наиболее эффективные стратегии снижения ИзбМТ основаны на комплексном подходе, включающем коррекцию питания и повышение повседневной ФА [11]. Важную роль в таких программах играют когнитивно-поведенческие методы воздействия [12, 13], реализуемые в рамках профилактического консультирования (ПК) [14], эффективность которого подтверждена международными рекомендациями (класс рекомендаций I, уровень доказательности А)³. ПК представляет собой процесс информирования, обучения и мотивирования пациента с целью повышения его приверженности к выполнению врачебных рекомендаций и формирования устойчивых поведенческих навыков. Это позволяет не только снижать риск развития ХНИЗ у здоровых лиц, но и предотвращать их осложнения у пациентов с уже имеющимися заболеваниями.

Однако эффективность профилактических вмешательств остается ограниченной из-за низкой приверженности пациентов, отсутствия системного подхода к организации контроля и недостаточной поддержки со стороны медицинских работников для лиц, стремящихся снизить ИзбМТ [15, 16].

³ 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.

В преодолении указанных барьеров перспективным направлением является использование цифровых технологий мониторинга показателей здоровья и дистанционной поддержки, включая инструменты мобильного и цифрового здравоохранения (mHealth и eHealth), эффективность которых подтверждена рядом исследований [17, 18]. Согласно данным современных аналитических и систематических обзоров, наибольшую результативность демонстрируют комплексные профилактические программы, сочетающие процессы автоматизации очного индивидуального ПК с последующим дистанционным контролем [19–21]. Гибкость и универсальность ПК позволяют использовать его алгоритмы в качестве основы для разработки отечественных цифровых решений, включая мобильные приложения с функцией персонализированной поддержки. Это направление соответствует ключевым задачам национальных проектов "Технологии здоровья", "Продолжительная и активная жизнь", а также многочисленным государственным инициативам^{4,5,6}, направленным на развитие стратегий профилактики в рамках первичной медико-санитарной помощи.

В России одним из успешных примеров реализации комплексного подхода по внедрению процессов автоматизации ПК в реальную клиническую практику первичного звена является цифровая платформа "Доктор ПМ" ("Доктор профилактической медицины")^{7,8}, основанная на системе поддержки принятия решений при проведении углубленного ПК по ПФР. Несмотря на наличие исследований, демонстрирующих эффективность данной технологии в условиях клинической практики с участием специалистов по медицинской

⁴ Перечень поручений по итогам пленарного заседания форума "Сильные идеи для нового времени" (утв. Президентом РФ 06.04.2024 N Пр-676) <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/73831> (13.02.2025).

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 17.04.2024 N 959-р "Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения".

⁶ Указ Президента РФ от 07.05.2024 N 309 "О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года".

⁷ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023619998, зарегистрированное 17.05.2023 "Персонализированное профилактическое консультирование и контроль снижения повышенной массы тела у пациентов с поведенческими факторами риска" (заявка № 2023617343 от 19.04.2023).

⁸ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024663692, зарегистрированное 13.06.2024 "Информационная система поддержки принятия решений при углубленном профилактическом консультировании пациентов с поведенческими факторами риска" (заявка № 2024662279 от 31.05.2024).

профилактике [22-24], вопрос о самостоятельном применении мобильного приложения без консультативной поддержки медицинских работников ранее не изучался. До настоящего времени исследований, оценивающих, в какой степени использование цифрового инструмента в автономном режиме может способствовать формированию устойчивых изменений в поведении и снижению ИзбМТ, не проводилось.

В связи с вышеизложенным, целью исследования является оценка эффективности цифровой технологии, основанной на мобильном приложении "Доктор ПМ", для дистанционного самоконтроля коррекции ПФР.

Выбор когорты студенческой молодежи обусловлен высоким уровнем цифровой грамотности и привычкой к использованию мобильных технологий, что делает их перспективной группой для апробации автономных цифровых решений. Проведенное ранее исследование среди студентов первого курса ПсковГУ (средний возраст 18-19 лет, $n=815$) подтвердило значительную распространенность ПФР в данной группе. НП установлено у 94% опрошенных, потребляющих продукты с высоким содержанием соли, привычка досаливать готовые блюда выявлена у 93%, менее половины студентов ежедневно употребляют рекомендуемые 400 г овощей и фруктов; НФА: >50% студентов не соответствуют рекомендуемым Всемирной организацией здравоохранения параметрам ФА высокой интенсивности (≥ 75 мин/нед.), а 51% не достигают минимально необходимого уровня ФА умеренной интенсивности (≥ 150 мин/нед.)⁹.

Результаты настоящего исследования позволят оценить результативность цифрового инструмента в изменении привычек и определить потенциал его самостоятельного использования в группах без медицинского сопровождения.

Материал и методы

Участникам из числа студентов ПсковГУ, у которых по результатам медицинских осмотров установлена ИзбМТ, при отсутствии критериев исключения, была выдана памятка (схема) взаимодействия с мобильным приложением "Доктор ПМ" (рисунок 1).

Критерии включения:

- студенты любого курса обучения, прошедшие медицинский осмотр, по результатам которого их ИМТ составляет 25,0-34,9 кг/м² (включительно) и отсутствуют противопоказания для включения в проект дистанционного контроля снижения повышенной МТ;
- подписание информированного согласия на участие в проекте;

- наличие личных (или иных) весов и шагомера (фитнес браслета, часов, программа шагомера для смартфона), тонометр (по желанию);

- на протяжении проекта обязательным условием является использование для измерений одного и того же типа измерительных инструментов (весов, типа шагомера), избранного участником, т.е. измерять параметры разным оборудованием недопустимо;

- наличие смартфона с операционной системой Android версии 8.0 и выше.

Критерии не включения:

- наличие хронических заболеваний и состояний, требующих медикаментозной терапии и соблюдения особых рекомендаций по питанию и режиму двигательной активности и ограничивающих выполнения рекомендаций, предусмотренных протоколом исследования (травмы, ампутации конечностей, имплантированные устройства, бариатрические операции в анамнезе, прием медикаментов, потенциально оказывающих влияние на изменение МТ, частые или длительные командировки, беременность).

Критерии регистрируемых ПФР:

- ИзбМТ,
- АО,
- Курение,
- Привычка употребления алкоголя,
- НП¹⁰,
- Низкая ФА.

Технология дистанционного m-Health-контроля включала алгоритм анализа данных, передаваемых участником исследования. В течение первых 4 дней (1 раз/день) пользователь получал ознакомительные краткие вопросы, позволяющие оценить индивидуальные ПФР, которые использовались в последующем динамическом наблюдении и диалоговом взаимодействии с чат-ботом "Доктор ПМ"^{11,12}. В последующие 6 мес. 1 раз/3 дня пользователь получал запрос чат-бота на введение обязательных показателей по МТ и количеству шагов, пройденных за предыдущий день. Показатели артериального давления должны были вводиться 1 раз/3 дня. Ежедневно (1 раз/7 дней) участники исследования получали запрос на заполнение данных по привычкам питания. Для оценки пищевых привычек с целью формирования персональных рекомендаций по коррекции рациона питания в процессе снижения МТ использован валидированный частотный вопросник по питанию [25], который содержит 10 вопросов, оценивающих частоту потребления 4-х

⁹ Момент А.В. Профиль студента Псковского государственного университета в разрезе метрик здорового образа жизни. I Российско-Белорусский молодежный конгресс по физической культуре и спорту "ВМЕСТЕ": сборник материалов конгресса, Псков, 19-20 октября 2023 года. С. 88-91. EDN AXLTOK.

¹⁰ Избыточное потребление пищи, жиров, углеводов, потребление поваренной соли >5 г/сут., недостаточное потребление фруктов, овощей, рыбы. Определяется с помощью опроса (анкетирования) граждан, предусмотренного порядком проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации, утвержденным Приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н, код МКБ-10 Z72.4.

¹¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022660071, зарегистрированное 30.05.2022 "Мобильное приложение Доктор ПМ" (заявка № 2022618699 от 16.05.2022).

¹² Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619555, зарегистрированное 24.05.2022 "Чат-бот Доктор ПМ для автоматизированной коммуникации с помощью текстовых сообщений" (заявка № 2022618749 от 24.05.2022).

Схема взаимодействия с мобильным приложением "Доктор ПМ"



Рис. 1 Памятка пользователя по взаимодействию с мобильным приложением "Доктор ПМ".

групп продуктов: с избыточным содержанием жиров, простых углеводов, соли, а также частоту потребления злаков, овощей и фруктов. Для анализа данных по вопросу в приложении была применена ранговая шкала от 0 до 3 баллов: 3 балла — ≥ 1 раз/день, 2 — несколько раз/нед., 1 — несколько раз/мес., 0 — несколько раз/год/не употребляю.

Алгоритм формирования текстовых сообщений через мобильное приложение "Доктор ПМ" выполнялся не только по фактическим количественным показателям, но и по их динамике за прошедший период, что позволило персонализировать содержание текстовых сообщений по формату: аналитические (оценивающие), информационные, мотивирующие (напоминающие, поддерживающие). Также в автоматическом режиме осуществлялся анализ ежемесячной динамики по основным контролируемым параметрам.

Критерии эффективности вмешательства: снижение МТ на $\geq 5\%$ от исходной величины (достижение целевого уровня снижения МТ (ЦМТ)), а также сравнение этого показателя в группах, разделенных по полу. Эффективности вмешательства оценивали на основании объективных данных, полученных через 6 мес. исследования.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics (V.27). Оценка нормальности распределения признаков осуществлялась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки категориальных переменных применены относительные величины и частотные распределения признака (данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25;Q75])), для количественных переменных — средние значения. Оценка достоверности различий между признаками в двух независимых выборках проведена с использованием теста Манна-Уитни; оценка достоверности различий между признаками до проводимого вмешательства и при по-

вторных измерениях — с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Сравнение качественных показателей проводилось с использованием критерия χ^2 . Уровень статистической значимости определен как $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 38 студентов ПсковГУ, из них мужчин — 44,7% (17 человек), средний возраст студентов составил $19,9 \pm 2,8$ лет, ИМТ — $29,0 [26,8; 32,6]$ кг/м². Стартовые характеристики участников представлены в таблице 1.

Более половины (55,3%) имели ИзбМТ (ИМТ — $25,0-29,9$ кг/м²), Ож 1 ст. — 34,2% (ИМТ — $30,0-34,9$ кг/м²), Ож 2 ст. — 10,5% студентов (ИМТ — $35,0-39,9$ кг/м²). Более половины (55,0%) женщин на момент включения в исследование имели АО (ОТ > 80 см), среди мужчин этот показатель (ОТ > 94 см) составил 35,3%.

Оценка поведенческих привычек участников на старте

НП у 61,1% студентов (среди мужчин — 50,0% и среди женщин — 70,0%, $p > 0,05$). Избыточное потребление соли — у 15,8% участников (среди мужчин — 11,8%, среди женщин — 19,0%, $p > 0,05$), недостаточное потребление овощей и фруктов — у 52,8% (среди мужчин — 50,0% среди женщин — 55,0%, $p > 0,05$). НФА отмечена у каждого четвертого (26,3%) студента, включенного в исследование. Среди мужчин этот показатель составил 35,3%, среди женщин — 19,0% ($p > 0,05$). Каждый пятый (21,1%) участник курил, среди мужчин — 23,5%, среди женщин — 19,0% ($p > 0,05$). Результаты оценки привычек питания с использованием

Таблица 1

Исходные характеристики участников

Показатель	Мужчины (n=21)	Женщины (n=17)	Всего (n=38)	p
Возраст, лет, M±SD	21,2±3,7	18,9±1,0	19,9±2,8	0,012
МТ, кг, Ме [Q25;Q75]	96,0 [89,0;103,0]	81,0 [75,0;93,0]	89,0 [78,9;100,0]	0,013
Рост, см, Ме [Q25;Q75]	182,0 [178,0;190,0]	167,0 [160,0;170,0]	173,0 [166,0;182,0]	0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25;Q75]	28,4 [26,0;31,7]	30,6 [27,4;32,9]	29,0 [26,8;32,6]	0,229
ОТ, см, Ме [Q25;Q75]	95,0 [86,0;100,0]	83,0 [76,0;92,5]	88,0 [78,0;96,0]	0,045
САД, мм рт.ст., Ме [Q25;Q75]	120 [120;126]	120 [115;126]	120 [117;126]	0,510
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25;Q75]	80 [76;80]	80 [70;81]	80 [70;80]	0,857

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], МТ — масса тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Частотные характеристики рациона питания участников исследования в начале исследования (средний балл по ранжированной шкале)

Компоненты рациона питания	Мужчины	Женщины	p
Продукты с избыточным содержанием жиров	5,9	4,9	0,109
Продукты с избыточным содержанием соли	2,3	2,1	0,465
Продукты с избыточным содержанием простых углеводов	2,9	2,9	0,975
Овощи, фрукты, злаки	3,5	3,6	0,924

валидированного краткого частотного опросника представлены в таблице 2.

Статистически значимых различий между привычками питания лиц в зависимости от достижения целевых показателей на этапе включения в исследование также выявлено не было. Чаще всего студенты, не достигшие ЦМТ, употребляют продукты с избыточным содержанием жира. Среди мужчин эта привычка более выраженная — средний балл 5,9 vs 4,9 у женщин ($p=0,109$).

Анамнез снижения МТ

К моменту включения в исследование 83,3% студентов ранее уже предпринимали попытки снизить МТ. Из них только 6,7% снижали МТ с помощью диеты, в то время как подавляющее большинство прибегали к комплексному изменению образа жизни — с помощью диеты и физических нагрузок. Следует отметить, что никто из участников ранее не использовал лекарственные препараты для снижения МТ. Лишь 26,7% мужчин и 9,5% женщин ранее не предпринимали попыток снизить МТ ($p=0,174$).

Из числа снижавших ранее МТ 33,3% студентов указывают на кратковременный период удержания результата — 9,1% мужчин и 47,4% женщин ($p=0,033$). При этом половина (50%) участников отмечает набор веса через длительный период (≥ 6 мес.), причем этот показатель выше среди мужчин (72,7%) по сравнению с женщинами (36,8%), однако различия не являются статистически значимыми ($p=0,059$). Таким образом, женщины чаще сталкиваются с кратковременным удержанием результата

(статистически значимо), и в долгосрочной перспективе реже набирают вес по сравнению с мужчинами. Полученные результаты позволяют также предположить, что мужчины изначально снижали вес с меньшей эффективностью, и их больший процент набора веса через 6 мес. — следствие более медленного прогресса или отсутствия изменений в привычках.

Четыре из пяти студентов, предпринимавших ранее снизить МТ (81,8%) указывают на отсутствие детальных и конкретных советов для успешного снижения веса. У 18,2% участников после предыдущих попыток контролировать ИзбМТ сложилось убеждение, что все средства бесполезны. Одним из мотивов для снижения МТ 43,8% участников считают улучшение самочувствия. Среди мужчин этот показатель составил 54,5%, в то время как среди женщин — 38,1% ($p>0,05$). Другим мотивом, о котором высказались оставшиеся 56,3% респондентов, является следование модным тенденциям и соответствие общепринятым стереотипам; среди мужчин этот показатель оказался несколько выше — 61,9 vs 45,5% у женщин, но различия не достигли статистической значимости.

Практически три четверти (77,7%) участников (73,3% мужчин, 81,0% женщин, $p>0,05$) выразили высокую готовность взять под контроль свой вес, причем 85,7% указывают внутреннюю мотивацию, подкрепленную полученными советами при регистрации в приложении, в то время как 14,3% включенных в исследование высказывают связь со своим

Таблица 3

Характеристики участников через 6 мес.

Показатель, Ме [Q25;Q75]	Мужчины (n=21)	Женщины (n=17)	Всего (n=38)	p
МТ, кг	94,0 [85,0;99,5]	79,0 [72,9;89,0]	85,0 [75,8;96,3]	0,005
ИМТ, кг/м ²	27,7 [24,9;30,9]	28,7 [25,7;32,1]	28,6 [25,5;31,7]	0,243
ОТ, см	87,0 [80,0;92,0]	78,0 [72,0;87,0]	81,0 [72,0;90,0]	0,193
САД, мм рт.ст.	120 [120;126]	120 [114;121]	120 [118;124]	0,064
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;85]	80 [73;81]	80 [76;83]	0,179

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], МТ — масса тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление.

окружением, успехами друзей в контроле веса — 9,1% среди мужчин и 17,6% среди женщин ($p=0,528$).

Результаты профилактического вмешательства с использованием мобильного приложения "Доктор ПМ"

За время проведения профилактического вмешательства с целью коррекции ПФР отмечено статистически значимое по данным внутригрупповой динамики снижение антропометрических показателей в анализируемых группах ($p<0,05$), что свидетельствует об эффективности проводимого вмешательства. В среднем, снижение МТ составило 2 кг и у мужчин, и у женщин. ИМТ снизился на 0,7 кг/м² у мужчин, на 1,9 кг/м² у женщин ($p>0,05$) (таблица 3). Значимых различий по показателю ИМТ через 6 мес. в группах сравнения не выявлено.

Снижение МТ за 6-мес. период наблюдения отмечено у 68,4% участников (64,7% мужчин и 71,4% женщин, $p>0,05$). Достижение ЦМТ ($\geq 5\%$ от исходного за 6 мес.) зафиксировано у 31,6% участников (35,3% мужчин и 28,6% женщин, $p=0,658$). Без положительной динамики в отношении показателя МТ (суммарно увеличение МТ и отсутствие изменений) остались 31,6% участников (35,3% мужчин и 28,6% женщин, $p>0,05$), из них увеличение МТ наблюдалось у 18,4% (23,5% мужчин и 14,3% женщин, $p=0,465$).

К моменту завершения исследования доля лиц с АО среди мужчин сократилась вдвое и составила 17,6%, среди женщин также отмечена позитивная динамика и лишь 38,1% женщин к завершению 6-мес. наблюдения имели ОТ выше нормальных значений (>80 см), т.е. показатель сократился на 30,7% по сравнению с исходными данными.

Особенности дистанционного наблюдения ПФР НП

Большинство (85,7%) респондентов соблюдали полученные рекомендации по питанию. При этом 55% студентов следовали полученным рекомендациям по питанию нерегулярно (50% мужчин и 54,5% женщин), в то время как строго следовали советам по питанию 40,0% мужчин и 27,3% женщин ($p=0,531$).

Среди лиц, достигших ЦМТ, все участники изменили привычки питания (100%). Среди другой группы студентов, не достигших целевых значений,

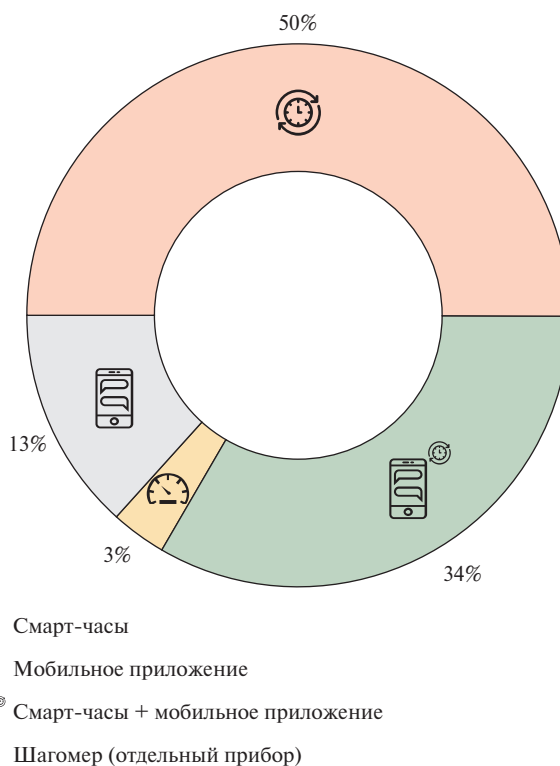


Рис. 2 Распределение участников в зависимости от используемого метода учета шагов.

52,9% соблюдали полученные рекомендации нерегулярно, 29,4% следовали индивидуальным советам, которые получали посредством чат-бота в мобильном приложении "Доктор ПМ", а 17,6% оставили свои пищевые привычки без изменений.

Из числа участников, изменивших поведение в отношении питания, 22,2% респондентов изменили привычки питания по одному параметру (чаще — увеличили потребление овощей и фруктов), 27,8% по 2-м параметрам (чаще — сокращение потребления жира и увеличение в рационе овощей и фруктов), 33,3% в отношении 3-х показателей (чаще — сокращение простых углеводов, жиров и соли), 16,7% скорректировали привычки по 4-м показателям (сократили потребление простых углеводов, жиров и соли и увеличили количество еже-

Таблица 4

Мнение пользователей о предложенной технологии поддержки процесса снижения МТ (средний балл по ранжированной шкале)

Утверждения	Мужчины	Женщины	Всего
Запросы на передачу данных приходили слишком часто	2,8	2,5	2,6
Текстовые сообщения помогали мне контролировать достижение поставленных целей	4,1	3,9	4,0
Ссылки на информацию были для меня полезны и важны	4,3	4,3	4,3
Ссылки на информацию раздражали своей частотой	1,8	1,8	1,8
У меня возникали технические проблемы при работе с приложением	2,1	2,1	2,1
Мне было удобно передавать данные через мобильное приложение	4,6	4,5	4,5
В целом мобильное приложение мне понравилось и было полезно	4,4	4,5	4,5

Примечание: МТ — масса тела.

дневно употребляемых овощей и фруктов до рекомендуемых значений).

НФА

Половина (50%) участников исследования для подсчета количества ежедневно пройденных шагов активно использовали смарт-часы, каждый третий (33,3%) для этих целей обращался к мобильному приложению, отдельный прибор-шагомер применялся редко (3,3% участников), 13,3% студентов имели два варианта — умные часы и мобильное приложение на смартфоне (рисунок 2).

В целом три четверти (71,5%) участников увеличили ФА (70,0% мужчин и 72,7% женщин, $p=0,796$). Среди лиц, достигших ЦМТ, 75,0% увеличили ФА, среди не достигших — 70,6%.

Курение

Через 6 мес. курящих участников осталось 6,7% (среди мужчин — 7,1%, среди женщин — 6,3%, $p=0,928$). Все курильщики к завершению наблюдения отметили снижение количества выкуриваемых сигарет.

В зависимости от достижения ЦМТ были получены следующие результаты: несмотря на то, что в начале исследования в группе достигших ЦМТ доля курящих была выше (25 vs 19,2% в группе не достигших целевых показателей), через 6 мес. в группе успешно снизивших МТ было зафиксировано отсутствие курения. В группе лиц, не достигших ЦМТ, также наблюдается положительная динамика: снижение курения составило 9,1%.

Риск пагубного потребления алкоголя

Снижение потребления алкоголя среди участников программы отмечено в 70% случаев независимо от гендерной принадлежности. Среди тех, кто снизил МТ, снижение потребления алкоголя выявлено у 75%, включая 50% достигших ЦМТ и 75% не достигших ЦМТ. Среди участников, не снизивших МТ, данный показатель составил 62,5%.

Полученные данные можно охарактеризовать в рамках концепции сцепленного влияния ПФР, согласно которой изменения в одном ПФР могут влиять на другие, что подтверждается как на попу-

ляционном [26], так и на индивидуальном уровнях. Результаты исследований подтверждают положительную динамику в рамках целевого комплексного вмешательства, направленного на снижение ИзбМТ и достижение целевых уровней. Так, в исследовании Калининой А. М. и др. [27] у 82,2% участников исследования на фоне снижения МТ также наблюдались изменения в пищевых привычках и повышение ФА. Эти изменения в одном ПФР запустили каскад положительных изменений в других ПФР, не находившихся под целевым вмешательством, таких как курение и потребление алкоголя. Доля пациентов, не употребляющих алкоголь, увеличилась вдвое, а доля курящих сократилась на четверть [27].

Оценка удовлетворенности технологией мобильного здравоохранения

Анализ результатов опросника по оценке удовлетворенности пользователей предложенным мобильным приложением в качестве инструмента поддержки в процессе снижения ИзбМТ представлен в таблице 4. Мужчины и женщины одинаково высоко оценили утверждения, характеризующие позитивные характеристики мобильного приложения "Доктор ПМ": удобство передачи данных (средняя оценка 4,6 и 4,5, соответственно из 5 возможных), в отношении полезности и информативности информационных ссылок средняя оценка оказалась одинакова для лиц обоего пола и составила 4,3, содержание поддерживающих текстовых сообщений — 4,1 и 3,9, соответственно ($p>0,05$). Утверждения, отражающие негативное отношение участников (избыточность частоты получения информационных ссылок (1,8) и запросов на передачу данных) получили наименьшие оценочные баллы (2,8 и 2,5, соответственно). У пользователей технические проблемы с приложением возникали редко (балл оценки 2,1 из 5).

Большинство (68%) опрошенных считает, что мобильное приложение "Доктор ПМ" можно рекомендовать всем лицам с ИзбМТ, причем такое мнение положительно достоверно ($p<0,01$) коррелировало с высокой оценкой содержания текстовых

Таблица 5

Корреляционные связи между параметрами использования мобильного приложения среди участников исследования

	Запросы на передачу данных приходили слишком часто	Текстовые сообщения помогли мне контролировать достижение поставленных целей	Ссылки на информацию были для меня полезны и важны	Ссылки на информацию раздражали своей частотой	У меня возникали технические проблемы при работе с приложением	Мне было удобно передавать данные через мобильное приложение	В целом мобильное приложение мне понравилось и было полезно
Запросы на передачу данных приходили слишком часто	1	0,048 0,776	-0,131 0,434	0,659** 0,000	0,298 0,069	-0,351* 0,031	-0,204 0,220
Текстовые сообщения помогли мне контролировать достижение поставленных целей	0,048 0,776	1	0,808** 0,000	-0,008 0,960	-0,095 0,572	0,300 0,067	0,535** 0,001
Ссылки на информацию были для меня полезны и важны	-0,131 0,434	0,808** 0,000	1	-0,148 0,374	-0,131 0,435	0,390* 0,015	0,712** 0,000
Ссылки на информацию раздражали своей частотой	0,659** 0,000	-0,008 0,960	-0,148 0,374	1	0,141 0,400	-0,436** 0,006	-0,193 0,247
У меня возникали технические проблемы при работе с приложением	0,298 0,069	-0,095 0,572	-0,131 0,435	0,141 0,400	1	-0,602** 0,000	-0,177 0,287
Мне было удобно передавать данные через мобильное приложение	-0,351* 0,031	0,300 0,067	0,390* 0,015	-0,436** 0,006	-0,602** 0,000	1	0,429** 0,007
В целом мобильное приложение мне понравилось и было полезно	-0,204 0,220	0,535** 0,001	0,712** 0,000	-0,193 0,247	-0,177 0,287	0,429** 0,007	1

Примечание: * — корреляция значима на уровне $p < 0,05$ (двухсторонняя), ** — корреляция значима на уровне $p < 0,01$ (двухсторонняя).

сообщений ($r=0,6$) и полезностью информационных ссылок ($r=0,5$) мобильного приложения.

По данным корреляционного анализа получена обратная связь удобства передачи данных от частоты входящих запросов ($r=-0,35$, $p=0,031$) и частоты получаемых информационных материалов ($r=-0,44$, $p=0,006$); а также возникающих технических проблем с приложением ($r=-0,60$, $p=0,001$). Польза предложенного участникам мобильного приложения зависела от содержания получаемых текстовых сообщений ($r=0,54$, $p=0,001$), и информационных ссылок ($r=0,71$, $p=0,001$), а также удобства передачи данных ($r=0,43$, $p=0,007$) (таблица 5).

Выявлена незначительная обратная корреляционная связь между воспринимаемой избыточностью частоты направляемых мобильным приложением запросов на передачу данных по контролируемым параметрам и величиной ИМТ ($r=-0,349$, $p=0,031$). Пациенты с ИзбМТ чаще сообщали, что

запросы на передачу данных поступали слишком часто — 2,9 балла (23,8%), среди участников с Ож 1 ст. данный показатель составил 2,4 балла (7,7%), а при Ож 2 сте. — 2,0 балла (0%) ($p < 0,05$).

Женщины чаще мужчин готовы советовать используемый инструмент в качестве поддержки своим близким и знакомым в целях снижения МТ (61,4% женщин и 41,2% мужчин посоветовали бы, $p=0,061$). Как показал опрос пользователей, успешность применения мобильного приложения является значимым компонентом лояльности пользователей в отношении инструментов мобильного здравоохранения. Так, участники, достигшие ЦМТ, чаще давали утвердительный ответ о рекомендации своему окружению апробированного в данном исследовании мобильного приложения "Доктор ПМ" (83,3 vs 46,2%, $p=0,031$). В целом, из снизивших МТ, 73,1% студентов готовы рекомендовать мобильное приложение другим пользователям. Число лояльно

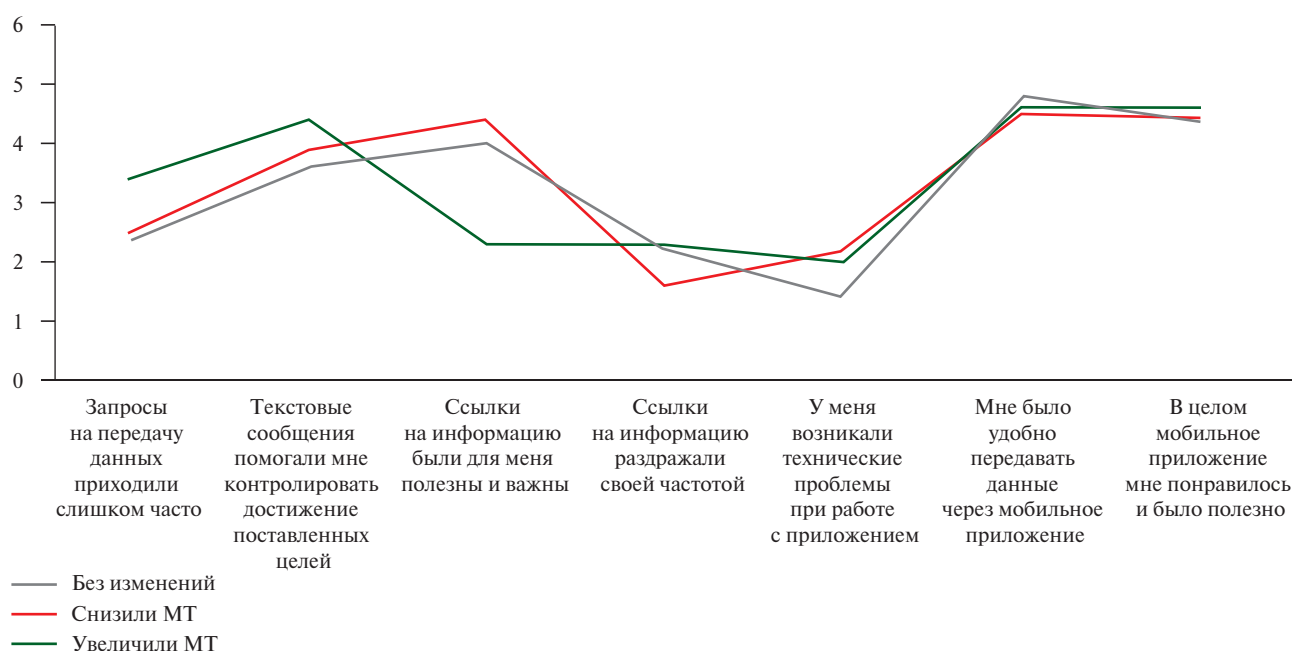


Рис. 3 Мнение пользователей о предложенной технологии поддержки процесса снижения МТ в зависимости от достижения целевых уровней. Примечание: МТ — масса тела.

Таблица 6

Распределение оценок значимости факторов контроля МТ среди участников исследования. Достижение и не достижение ЦМТ, средний балл по ранжированной шкале

	Достижение ЦМТ	Не достижение ЦМТ	p
Снижение МТ зависит от изменения привычек питания	4,4	4,4	0,740
Снижение МТ зависит от контроля привычек питания (с помощью дневника питания)	4,2	4,3	0,958
Снижение МТ зависит от увеличения повседневной ФА	3,7	4,0	0,581
Снижение МТ зависит от контроля ФА (по ежедневным шагам)	4,0	4,3	0,612
Снижение МТ зависит от контроля МТ (регулярное взвешивание)	3,8	4,0	0,958

Примечание: МТ — масса тела, ФА — физическая активность, ЦМТ — целевой уровень МТ.

настроенных лиц, не продемонстрировавших существенную динамику МТ за 6 мес. участия в проекте, — 27,3% ($p=0,006$).

Анализ лояльности участников в зависимости от достижения целевых показателей снижения МТ свидетельствует о более положительном отношении к получаемым информационным ссылкам у достигших ЦМТ: полезность получаемых ссылок — 4,4 vs 4,0 у лиц без динамики МТ и 2,3 у лиц с прибавкой МТ ($p=0,795$). Частота получаемых информационных материалов также показалась не такой навязчивой — 1,6 vs 2,2 и 2,3, соответственно ($p=0,111$) (рисунок 3).

Мобильное приложение "Доктор ПМ" в качестве персонального помощника в процессе контроля и коррекции повышенной МТ

Все участники исследования оценили мобильное приложение "Доктор ПМ" как полезный инструмент. Из них 20% отметили его преимущественно как средство контроля МТ, привычек питания и ФА (среди мужчин — 28,6%, среди женщин —

12,5%, $p=0,273$). Еще 26,7% респондентов выделили ощущение поддержки и получение полезной информации (среди мужчин — 14,3%, среди женщин — 37,5%, $p=0,152$). Большинство (53,3%) участников оценили оба компонента — как контроль параметров, так и информационную поддержку.

Среди студентов, не продемонстрировавших снижение МТ, ни один из участников не отметил контроль параметров как значимый компонент приложения. В то же время среди снизивших МТ 30% указали этот параметр как важный. Среди респондентов, достигших ЦМТ, 50% отметили высокую значимость мобильного приложения для контроля МТ, питания и ФА, тогда как среди тех, кто не достиг ЦМТ, контроль как значимый компонент указали лишь 9% ($p=0,065$) (таблица 6).

По мнению участников исследования, основным компонентом снижения МТ является изменение и контроль привычек питания (4,4 и 4,3 балла, соответственно), далее следует контроль ФА (4,3 и 4,2 балла, соответственно), наименьший балл —

Таблица 7

Распределение оценок значимости факторов контроля МТ среди участников исследования.
Мужской и женский пол, средний балл по ранжированной шкале

	Мужчины	Женщины	Всего	p
Снижение МТ зависит от изменения привычек питания	4,3	4,4	4,4	0,333
Снижение МТ зависит от контроля привычек питания (с помощью дневника питания)	4,1	4,5	4,3	0,317
Снижение МТ зависит от увеличения повседневной ФА	4,1	3,7	3,9	0,581
Снижение МТ зависит от контроля ФА (по ежедневным шагам)	4,3	4,2	4,2	0,961
Снижение МТ зависит от контроля МТ (регулярное взвешивание)	3,9	4,0	3,9	0,961

Примечание: МТ — масса тела, ФА — физическая активность.

3,9 в увеличении ФА и контроль МТ (регулярное взвешивание). Мужчины уделяют большее внимание увеличению повседневной ФА по сравнению с женщинами (4,1 vs 3,7 балла, соответственно) (таблица 7).

Индекс лояльности пользователей

По результатам опроса вероятность рекомендовать мобильное приложение "Доктор ПМ" 8,6% участников оценили от 0 до 6 баллов, 17,1% — 7 и 8 баллов, 74,3% — 9 и 10 баллов. Индекс лояльности составил 65,7, что свидетельствует о высокой готовности использовать мобильное приложение "Доктор ПМ".

Обсуждение

По завершении профилактического вмешательства студенты сообщили о своем предыдущем опыте снижения МТ. Среди участников, успешно снизивших вес в ходе исследования, 25% ранее не предпринимали попыток контроля МТ, тогда как среди участников, не достигших целевых значений, таких было лишь 12,5%. Кроме того, успешно снизившие МТ студенты не имели в прошлом опыта незначительного или неудачного снижения веса, тогда как среди тех, кто не достиг целевых уровней, отсутствие результата в предыдущих попытках отмечалось у 23,8%. Полученные данные позволяют предположить, что отсутствие негативного опыта в прошлом и более раннее обращение к проверенным методикам контроля МТ, включая профессиональное сопровождение, могут способствовать успешному снижению веса среди студенческой молодежи.

В зарубежных исследованиях показано, что инструменты мобильного здравоохранения (mHealth), используемые для дистанционного самоконтроля и поддержания мотивации, способны эффективно формировать здоровые пищевые привычки и повышать приверженность пользователей к ФА. В систематическом обзоре, выполненном Chatterjee A, et al. (2021) [17], проанализированы результаты 107 исследований, посвящённых цифровым вме-

шательствам с использованием смартфон-приложений и веб-платформ для управления здоровым образом жизни. Авторы пришли к выводу, что наиболее успешными стратегиями в цифровых вмешательствах были персонализированные рекомендации, целеполагание, автоматизированная обратная связь и регулярные мотивационные напоминания. Эффективность таких подходов также продемонстрирована в снижении МТ, увеличении потребления фруктов и овощей и снижении распространенности НФА, в т.ч. среди молодых взрослых и подростков. Заслуживают внимания исследования, направленные на определение предикторов достижения целевых уровней и оценки эффективности профилактических вмешательств при дистанционном самоконтроле. Например, в ретроспективном когортном исследовании, выполненном Chin SO, et al. (2016) [28], были проанализированы клинические и регистрационные данные 35921 пользователя приложения Noom Coach за период с октября 2012г по апрель 2014г. Авторы показали, что наиболее значимым фактором успешного снижения МТ была частота регистрации данных о приеме пищи (ужине) в мобильном приложении (отношение шансов (OR — odds ratio) = 10,69; 95% доверительный интервал (ДИ): 6,20-19,53; $p < 0,001$), что согласуется с результатами настоящего исследования, где более половины достигших снижения МТ молодых людей отмечают контроль параметров как значимый компонент приложения. Также статистически значимым фактором, уменьшающим вероятность повторного набора веса (т.н. "эффекта йо-йо"), являлась частота внесения данных о МТ (OR=0,59; 95% ДИ: 0,39-0,89; $p < 0,001$). В проведенном в 2024г Shi Y, et al. 3-мес. рандомизированном клиническом исследовании с использованием мобильного приложения для дистанционного контроля МТ у 36,7% участников отмечено успешное снижение веса ($\geq 3\%$ от исходного уровня) [29]. Авторы также выявили, что отсутствие у участников привычки регулярной ходьбы в начале исследова-

ния являлось значимым предиктором успешного снижения МТ ($OR=0,248$; $p=0,018$). Кроме того, тенденция к более выраженному снижению МТ отмечалась среди лиц с низкой исходной скоростью ходьбы ($OR=0,324$; $p=0,051$), что подтверждает особую эффективность цифровых профилактических решений именно для людей с изначально низким уровнем ФА [29]. В настоящем исследовании каждый третий участник по итогам 6-мес. наблюдения увеличил свою ФА; среди лиц, достигших ЦМТ, увеличение ФА отметили 75% участников.

Ограничения исследования. В исследовании отмечены статистически значимые различия по возрасту между группами мужчин и женщин, однако все участники принадлежат к одной возрастной категории (студенты 1-3 курсов), поэтому значение данного различия, вероятно, минимально. Тем не менее, потенциальное влияние возрастных различий на динамику ПФР не может быть полностью исключено, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Заключение

Проведенное исследование представляет первый опыт практического применения цифровой профилактической технологии, основанной на мобильном приложении "Доктор ПМ", для дистанционного контроля коррекции привычек питания

и ФА, а также поддержки в снижении повышенной МТ среди студентов без хронических заболеваний. Важно подчеркнуть, что коррекция ПФР происходила без медицинского сопровождения, что позволяет рассматривать предложенную технологию как потенциальный инструмент самостоятельного управления изменением поведения. Вместе с тем, для широкомасштабного внедрения данной технологии необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубленный анализ долгосрочных результатов и устойчивости изменений в поведении пользователей.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Института медицины и экспериментальной биологии Псковского государственного университета (ПсковГУ) за помощь в организации и проведении исследования, в частности директору института, д.б.н., доценту Бугеро Нине Владимировне, заместителю директора института, к.х.н., доценту Александровой Светлане Михайловне, ведущему специалисту по учебно-методической работе Старыниной Ольге Михайловне, а также коллективу отделения физической культуры и здоровьесбережения ПсковГУ.

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

Литература/References

- Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009773. doi:10.1136/bmjgh-2022-009773.
- GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393(10184):1958-72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
- 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.
- Kerr J, Patton G, Cini K, et al. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):785-812. doi:10.1016/S0140-6736(25)00397-6.
- Kontsevaya A, Shalnova S, Deev A, et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103-14. doi:10.1159/000493885.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Risk stratification of type 2 diabetes in the Russian population depending on FINDRISC category: results of prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3967. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Стратификация риска сахарного диабета 2 типа в российской популяции в зависимости от категории по шкале FINDRISC: результаты проспективного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):3967. doi:10.15829/1728-8800-2024-3967. EDN EKPJVV.
- 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.
- Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):518-27. (In Russ.) Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2016;19(6):518-27. doi:10.14341/DM8153.
- Kolosnitsyna MG, Kulikova OA. Overweight: socioeconomic factors and consequences. *The Demographic Review*. 2019;5(4):92-124. (In Russ.) Колосницyna М.Г., Куликова О.А. Социально-экономические факторы и последствия избыточного веса. Демографическое обозрение. 2019;5(4):92-124. doi:10.17323/demreview.v5i4.8664.
- Kontsevaia AV, Myrzammatova AO, Mukaneeva DK, et al. The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Profilakticheskaya Meditsina*. 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.
11. Drapkina OM, Demko VV, Kalinina AM, et al. Preventive counseling of patients with risk factors for noncommunicable diseases in clinical practice. Analytical review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4154. (In Russ.) Драпкина О. М., Демко В. В., Калинина А. М. и др. 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.
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. Miller WR. The evolution of motivational interviewing. *Behav Cogn Psychother*. 2023;51(6):616-32. doi:10.1017/S1352465822000431.
14. Kashutina MI, Kontsevaya AV, Kudryavtsev AV, et al. Preventive counselling of the population on smoking cessation and weight loss according to data from the "Know your heart" study. *Human ecology*. 2022;(1):5-18. (In Russ.) Кашутина М. И., Концевая А. В., Кудрявцев А. В. и др. Профилактическое консультирование населения по отказу от курения и снижению веса по данным исследования "Узнай своё сердце". *Экология человека*. 2022;(1):5-18. doi:10.17816/humeco83703.
15. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, et al. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter*. 2019;170:e223-30. doi:10.7417/CT.2019.2137.
16. Coupe N, Peters S, Rhodes S, et al. The effect of commitment-making on weight loss and behaviour change in adults with obesity/overweight; a systematic review. *BMC Public Health*. 2019;19(1):816. doi:10.1186/s12889-019-7185-3.
17. Chatterjee A, Prinz A, Gerdes M, et al. Digital Interventions on Healthy Lifestyle Management: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(11):e26931. doi:10.2196/26931.
18. Beleigoli AM, Andrade AQ, Cançado AG, et al. Web-Based Digital Health Interventions for Weight Loss and Lifestyle Habit Changes in Overweight and Obese Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2019;21(1):e298. doi:10.2196/jmir.9609.
19. Robertson MC, Raber M, Liao Y, et al. Patterns of self-monitoring technology use and weight loss in people with overweight or obesity. *Transl Behav Med*. 2021;11(8):1537-47. doi:10.1093/tbm/ibab015.
20. Chew HSJ, Chew NW, Loong SSE, et al. Effectiveness of an Artificial Intelligence-Assisted App for Improving Eating Behaviors: Mixed Methods Evaluation. *J Med Internet Res*. 2024;26:e46036. doi:10.2196/46036.
21. Eisenhauer CM, Brito F, Kupzyk K, et al. Mobile health assisted self-monitoring is acceptable for supporting weight loss in rural men: a pragmatic randomized controlled feasibility trial. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1568. doi:10.1186/s12889-021-11618-7.
22. 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.
23. 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.
24. Kulikova MS, Kalinina AM, Kontsevaya AV, Drapkina OM. 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.
25. Kulikova MS, Eganyan RA, Kalinina AM. Validity of the method of the food consumption frequency assessment as a tool for remote control of excessive body weight reduction using a digital technology. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26(6):61-7. (In Russ.) Куликова М. С., Еганян Р. А., Калинина А. М. Валидность метода частотной оценки потребления пищевых продуктов как инструмента дистанционного контроля снижения избыточной массы тела с использованием цифровой технологии. *Профилактическая медицина*. 2023;26(6):61-7. doi:10.17116/profmed20232606161.
26. Kobayakova OS, Deev IA, Kulikov ES, et al. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):45-50. (In Russ.) Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С. и др. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):45-50. doi:10.17116/profmed20192202145.
27. Kalinina AM, Kulikova MS, Shepel RN, et al. Multiple behavioral risk factors for chronic noncommunicable diseases: the concept of concatenated influence. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):44-9. (In Russ.) Калинина А. М., Куликова М. С., Шепель Р. Н. и др. Множественные поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний: концепция сцепленного влияния. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):44-9. doi:10.17116/profmed20252801144.
28. Chin SO, Keum C, Woo J, et al. Successful weight reduction and maintenance by using a smartphone application in those with overweight and obesity. *Sci Rep*. 2016;6:34563. doi:10.1038/srep34563.
29. Shi Y, Sasaki Y, Ishimura K, et al. Exploring Determinants of Successful Weight Loss with the Use of a Smartphone Healthcare Application: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024;16(13):2108. doi:10.3390/nu16132108.

Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014-2023гг

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

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". Москва, Россия

Цель. Оценить динамику и вариабельность стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от различных форм хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) в Российской Федерации и ее субъектах в 2014-2023гг.

Материал и методы. Проведен анализ данных Росстата о числе умерших от ХИБС и отдельных ее форм за 2014-2023гг в соответствии с Краткой номенклатурой причин смерти Росстата. Расчеты выполнены с использованием программы ЭВМ "Расчёт и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах Российской Федерации". Для расчетов СКС использовали Европейский стандарт Всемирной организации здравоохранения, 1976. Расчет среднерегиональных СКС и их сравнение выполнены с помощью программы SPSS 26.0.

Результаты. Среднерегиональное значение СКС от ХИБС за 2014-2023гг снизилось с 205,93±67,93 до 175,81±62,36 на 100 тыс. населения. Региональная вариабельность СКС от ХИБС в целом не претерпела значительных изменений: в 2014г максимальное значение СКС превышало минимальное значение в 8,5 раз; в 2023г — в 8 раз. Количество регионов, в которых значение СКС от И25.0 и И25.9 равно нулю, за анализируемый период увеличилось с 8 до 19. Коэффициент вариации региональных СКС от ХИБС в 2023г выше, чем в 2014г. Ни по одной из форм ХИБС не зарегистрировано единых для всех регионов тенденций изменения показателя СКС.

Заключение. Регистрируется значительная и нарастающая региональная вариабельность СКС от отдельных форм ХИБС. Отсутствие стандартизации клинических, морфологических и статистических

принципов кодирования отдельных форм ХИБС в качестве первоначальной причины смерти препятствует оценке и анализу динамики показателей смертности, и, следовательно, разработке мер по достоверному и эффективному их снижению. Типизация подходов кодирования будет служить повышению качества анализа данных статистики смертности от ХИБС и последующего принятия целевых управленческих решений.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, регистры, первоначальная причина смерти, смертность, международная классификация болезней.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/02-2025

Рецензия получена 03/03-2025

Принята к публикации 11/03-2025



Для цитирования: Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П., Драпкина О. М. Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014-2023гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4366. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4366. EDN RBBWWW

Regional changes and variability of mortality rates from chronic ischemic heart disease in the Russian Federation in 2014-2023

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

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow, Russia

Aim. To assess the changes and variability of standardized mortality rates (SMR) from various types of chronic ischemic heart disease (CIHD) in the Russian Federation and its regions in 2014-2023.

Material and methods. The Rosstat data analysis of CIHD mortality for 2014-2023 was carried out in accordance with the Rosstat Brief Nomenclature of Death Causes. The calculations were performed using the computer program "Calculation and Analysis of Mortality Rates and Years of Life Lost due to Premature Mortality in the Subjects of the

Russian Federation". The European standard of the World Health Organization (1976) was used to calculate the SMR. The calculation of mean regional SMRs and their comparison were performed using the SPSS 26.0 program.

Results. The mean regional SMR from CIHD for 2014-2023 decreased from 205,93±67,93 to 175,81±62,36 per 100 thousand population. Regional variability of SMR from CIHD as a whole did not undergo significant changes as follows: in 2014, the maximum SMR exceeded

*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].

the minimum by 8,5 times; in 2023 — 8 times. The number of regions with I25.0-I25.9 SMR of 0 increased from 8 to 19 during the analyzed period. The coefficient of variation of regional SMRs from CIHD in 2023 is higher than in 2014. No uniform trends in the SMR for all regions were recorded for any CIHD types.

Conclusion. Significant and increasing regional variability of SMR from certain CIHD types is recorded. No standardization of clinical, morphological and statistical principles for coding certain CIHD types as the underlying cause of death hinders the assessment and analysis of mortality changes. Consequently, this inhibits the development of measures to reduce them reliably and effectively. Typification of coding approaches will serve to improve the quality of analysis of CIHD mortality statistics and the subsequent adoption of targeted management decisions.

Keywords: chronic ischemic heart disease, ischemic 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: 17/02-2025

Revision Received: 03/03-2025

Accepted: 11/03-2025

For citation: Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Drapkina O. M. Regional changes and variability of mortality rates from chronic ischemic heart disease in the Russian Federation in 2014-2023. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4366. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4366. EDN RBBWWW

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, ППС — первоначальная причина смерти, РФ — Российская Федерация, СКС — стандартизированный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин высокой смертности, однако вклад в структуру смертности от ИБС хронических форм ИБС (ХИБС) остается недостаточно изученным.

Что добавляют результаты исследования?

- В структуре смертности от ИБС в субъектах Российской Федерации преобладают ХИБС с 8-кратными различиями стандартизованного коэффициента смертности и еще более выраженными различиями в стандартизованном коэффициенте смертности от отдельных форм ХИБС.
- Результаты свидетельствуют о необходимости уточнения клинических критериев отдельных форм ХИБС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Ischemic heart disease (ICD) is one of the main causes of high mortality, but the contribution of chronic IHD (CIHD) to the structure of mortality due to chronic remains insufficiently studied.

What might this study add?

- In the structure of mortality from ICD in the subjects of the Russian Federation, CIHD predominates with 8-fold differences in the standardized mortality rate and even more pronounced differences in the standardized mortality rate from individual CIHD types.
- The results indicate the need to clarify the clinical criteria for individual types of CIHD.

Введение

Хроническая (ХИБС) ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин высокой смертности и заболеваемости пациентов в мире и в Российской Федерации (РФ) [1, 2]. Однако в международной научной литературе фактически нет работ, в которых оценивался бы вклад в смертность ХИБС в целом и отдельных форм, входящих в данную группу по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10).

В опубликованных ранее работах продемонстрировано, что стандартизированный коэффициент смертности (СКС) от ХИБС за 2014-2023 гг. сни-

зился на 14,6%, при этом доля ХИБС от всех причин смерти существенно не изменилась, в то время как вклад ХИБС в структуру смертности от ИБС ежегодно увеличивался [2]. Доля ХИБС в структуре общей смертности у мужчин составляет 23,9%, у женщин — 23,4% [3]. ХИБС включает группу самостоятельных нозологических единиц (заболеваний) [4]. В связи с этим становится актуальным анализ региональной динамики и вариабельности показателей смертности от различных форм ХИБС, который будет способствовать улучшению понимания тенденций смертности и их причин.

Цель исследования — оценить динамику и вариабельность СКС от различных форм ХИБС в РФ и ее субъектах в 2014-2023 гг.

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.

Таблица 2

Динамика среднерегионального значения СКС от ХИБС в РФ за 2014–2023 гг

Годы	Среднерегиональное значение СКС ($M \pm SD$)/ 100 тыс. населения	Медиана/ 100 тыс. населения	95% ДИ для среднего значения	Минимум/ 100 тыс. населения	Максимум/ 100 тыс. населения
2014	205,93±67,93	203,43	190,81–221,05	45,90	388,30
2015	205,20±78,15	198,39	188,03–222,37	29,93	494,64
2016	197,43±76,54	196,24	180,61–214,24	16,04	455,68
2017	183,91±68,46	180,95	168,86–198,95	6,66	419,75
2018	181,78±66,57	177,76	167,15–196,41	16,29	408,64
2019	176,83±65,30	176,11	162,48–191,17	12,13	408,40
2020	204,26±75,40	197,85	187,70–220,83	24,72	487,42
2021	207,41±76,89	200,59	190,51–224,30	22,45	472,75
2022	189,21±64,69	182,07	174,99–203,42	55,27	434,49
2023	175,81±62,36	164,49	162,11–189,52	48,56	388,67

Примечание: ДИ — доверительный интервал, СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Материал и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России из Росстата за 2014–2023 гг о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в субъектах РФ в соответствии с "Краткой номенклатурой причин смерти Росстата" (КНПСР), отобраны причины, относящиеся к ХИБС (таблица 1). В КНПСР входят в учетную строку с наименованием "Прочие формы ХИБС" следующие нозологии: "I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда", "I25.3 Аневризма сердца", "I25.4 Аневризма коронарных артерий и расслоение", "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"¹. Для расчетов СКС использовали Европейский стандарт Всемирной организации здравоохранения, 1976². Для опи-

сания результатов исследования использованы СКС, относительные значения (%), показатели, характеризующие вариабельность среднерегионального значения СКС ($M \pm SD$), медиана, минимум-максимум, коэффициент вариабельности. Расчет среднерегиональных СКС, их сравнение выполнено с помощью программы SPSS 26.0.

Результаты

В РФ зарегистрирована тенденция к снижению среднерегионального значения СКС (суммарно всех форм) от ХИБС в период 2014–2019 гг включительно, волатильность уровней СКС в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) и последующее снижение показателя в 2023 гг до уровня 2019 гг (таблица 2). Однако статистически значимых различий в среднерегиональных значениях от ХИБС (с учетом поправки Бонферрони) за 2014–2023 гг не выявлено ($p=0,3$).

При этом следует отметить, что региональная вариабельность СКС от ХИБС не претерпела значительных изменений: в 2014 г максимальное значение СКС превышало минимальное значение СКС в 8,5 раза (максимальное значение — 388,3/100 тыс. населения в Псковской области,

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114.

² European Standard Population, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/publications/manuals-and-guidelines> (дата обращения 11.11.2024 г.).

Таблица 3

Среднерегиональное значение доли СКС от ХИБС
в структуре СКС от ИБС в РФ за 2014–2023гг

Годы	Среднерегиональное значение СКС (M±SD), %	95% ДИ для среднего значения	Минимум, %	Максимум, %
2014	73,32±14,20	70,16–76,49	28,62	92,66
2015	74,57±13,87	71,53–77,62	30,14	94,11
2016	75,58±13,97	72,51–78,65	22,16	93,62
2017	76,80±13,66	73,80–79,80	10,16	94,16
2018	77,03±12,74	74,23–79,83	30,29	92,59
2019	77,22±12,94	74,38–80,07	24,18	93,23
2020	79,22±12,22	76,53–81,90	36,10	95,83
2021	79,46±12,08	76,81–82,12	36,30	93,35
2022	79,71±11,46	77,19–82,23	35,39	94,19
2023	79,48±12,19	76,80–82,16	34,59	94,80

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ИБС.

Таблица 4

Среднерегиональное значение СКС от "I25.0 Атеросклеротической
сердечно-сосудистой болезни, так описанной" в РФ за 2014–2023гг

Годы	Среднерегиональное значение СКС (M±SD)/ 100 тыс. населения	Количество регионов, в которых значение СКС от I25.0 равно нулю, ед.	Максимальное значение СКС от I25.0/ 100 тыс. населения	Среднее значение доли СКС от I25.0 в структуре СКС от ХИБС, %	Максимальное значение доли СКС от I25.0 в структуре СКС от ХИБС, %
2014	10,64±15,18	6	72,52	6,08±10,97	79,21
2015	9,56±13,96	3	67,93	5,32±9,07	66,24
2016	7,56±13,49	6	89,72	4,35±7,71	50,10
2017	5,90±10,13	7	57,90	3,96±8,30	60,06
2018	5,21±8,66	4	37,73	3,66±8,05	56,86
2019	3,71±5,98	2	33,15	2,38±3,74	20,10
2020	3,99±6,66	5	40,65	2,22±3,76	23,78
2021	3,54±6,25	3	32,01	1,91±3,02	12,55
2022	2,28±3,98	6	28,15	1,23±1,77	9,45
2023	1,74±3,79	12	29,15	0,97±1,71	9,89

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

минимальное — 45,9/100 тыс. населения в Республике Ингушетия), в 2023г — в 8 раз (максимальное значение — 388,6/100 тыс. населения в Псковской области, минимальное — 48,6/100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике). Максимальные региональные различия отмечены в 2017г: отношение максимума к минимуму составило 63 раза (максимальные значения — 419,8/100 тыс. населения в Республике Крым, минимальные значения — 6,6/100 тыс. населения в Республике Ингушетия). Коэффициент вариации в 2014г составил 32,98%, в 2023г — 35,47%, максимум в 2020г и 2021г — 37%.

Такие же различия отмечаются и в доле ХИБС в структуре СКС от ИБС (таблица 3): минимальный вклад ХИБС в СКС от ИБС зарегистрирован в Республике Ингушетия в 2017г (10,16%), а максимальный — в Чукотском автономном округе (94,8%). В Псковской области, где за анализируемый период ежегодно регистрировались одни из самых высоких

значений СКС от ХИБС (388/100 тыс. населения в 2014 и 2023гг, с тенденцией к росту в период 2015–2021гг), доля ХИБС в структуре СКС от ИБС составляла от 83% в 2014г до 89% в 2020г. В г. Москве доля ХИБС в структуре СКС от ИБС в анализируемом периоде составляла >80% (исключение 2021г — 76%) на фоне снижения СКС от ХИБС (2014г — 156,9/100 тыс. населения; 2021г — 90,6/100 тыс. населения; 2023г — 100,4/100 тыс. населения), а в г. Санкт-Петербурге ежегодно увеличилась с 64,9 до 86,4% на фоне неустойчивой тенденции к росту СКС от ХИБС (2014г — 164,2/100 тыс. населения; 2023г — 195,8/100 тыс. населения; максимальные значения зарегистрированы в 2021г — 224,5/100 тыс. населения). Таким образом, в субъектах РФ в 2013–2024гг зарегистрированы не только значительные различия в СКС от ХИБС и их доле в структуре СКС от ИБС, но и отсутствие единых тенденций к изменению показателей.

Таблица 5

**Среднерегиональное значение СКС
от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в РФ за 2014-2023гг**

Годы	Среднерегиональное значение СКС (M±SD)/ 100 тыс. населения	Количество регионов, в которых значение СКС от I25.1 равно нулю, ед.	Максимальное значение СКС от I25.1/ 100 тыс. населения	Среднее значение доли СКС от I25.1 в структуре СКС от ХИБС, %	Максимальное значение доли СКС от I25.1 в структуре СКС от ХИБС, %
2014	120,82±65,35	4,67	317,08	56,25±18,48	90,92
2015	122,37±71,68	4,76	421,93	57,16±17,54	90,53
2016	118,45±68,03	4,52	399,41	57,43±17,39	89,28
2017	113,72±66,74	3,41	388,30	58,34±18,33	92,51
2018	113,44±65,51	4,54	333,23	58,66±19,78	91,23
2019	109,89±64,27	2,76	352,70	58,33±19,68	90,31
2020	122,44±78,61	0,81	432,42	55,51±22,67	90,32
2021	126,05±79,08	1,23	421,06	56,81±22,90	89,60
2022	114,95±71,68	0,95	370,61	57,10±23,60	87,99
2023	101,12±65,21	0,22	328,12	54,34±22,77	86,99

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Таблица 6

Среднерегиональное значение СКС от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" в РФ за 2014-2023гг

Годы	Среднерегиональное значение СКС (M±SD), на 100 тыс. населения	Количество регионов, в которых значение СКС от I25.2-6,8 равно нулю, ед.	Максимальное значение СКС от I25.2-6,8, на 100 тыс. населения	Среднее значение доли СКС от I25.2-6,8 в структуре СКС от ХИБС, %	Максимальное значение доли СКС от I25.2-6,8 в структуре СКС от ХИБС, %
2014	49,33±25,53	4,15	141,77	25,36±14,33	95,64
2015	51,52±25,49	4,09	141,43	27,04±14,76	95,34
2016	55,42±26,94	4,66	132,95	30,25±15,24	95,20
2017	53,40±23,60	1,18	115,36	31,79±17,20	96,19
2018	53,87±25,66	1,92	118,59	32,60±18,87	95,07
2019	57,21±27,50	4,55	143,34	35,58±19,58	94,72
2020	71,22±38,10	7,60	234,68	38,77±23,13	98,56
2021	71,12±41,52	3,95	266,55	37,64±23,15	96,91
2022	65,09±41,12	14,69	274,01	37,39±23,49	97,24
2023	68,16±41,47	4,39	260,31	41,35±23,38	99,63

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Среди всех форм ХИБС наименьшие показатели СКС зарегистрированы от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" (таблица 4). За период 2014-2023гг среднерегиональный СКС от данной причины сократился в ~6 раз, а максимальное значение СКС в 2023г (Орловская область — 29,15/100 тыс. населения) сократилось по сравнению с 2014г (Чеченская Республика — 72,52/100 тыс. населения) в 2,5 раза. За период 2014-2022гг число регионов, в которых не было зарегистрировано смертей от данной причины, составляло от 2 до 6, в то время как в 2023г их число возросло до 12 (Амурская, Астраханская области, Еврейская автономная область, Кемеровская, Кировская области, республики Башкортостан, Бурятия, Марий Эл, Тыва, Рязанская, Сахалинская области, г. Севастополь). Доля смертей по причине "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной"

в структуре смертности от ХИБС значительно сократилась с максимального значения 79,21% в 2014г до 9,89% в 2023г. Коэффициент вариации СКС от I25.0 уменьшился с 15 до 3 раз. Тем не менее, единой тенденции зафиксировано не было. Так, например, в г. Санкт-Петербурге СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" увеличился с 0,44/100 тыс. населения в 2014г до 6,89/100 тыс. населения в 2023г, а доля СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" в структуре СКС от ХИБС возросла с 0,27 до 3,5%. В г. Москве СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" уменьшился с 0,47/100 тыс. населения в 2014г до 0,14/100 тыс. населения в 2023г, а доля СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" в структуре СКС от ХИБС возросла с 0,3 до 0,14%. В Челябинской области СКС от

Таблица 7

Среднерегиональное значение СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" в РФ за 2014–2023гг

Годы	Среднерегиональное значение СКС (M±SD)/100 тыс. населения	Количество регионов, в которых значение СКС от I25.9 равно нулю, ед.	Максимальное значение СКС от I25.9/100 тыс. населения	Среднее значение доли СКС от I25.9 в структуре СКС от ХИБС, %	Максимальное значение доли СКС от I25.9 в структуре СКС от ХИБС, %
2014	25,13±32,61	2	194,36	12,32±13,77	58,05
2015	21,75±32,12	3	197,76	10,47±12,57	55,98
2016	16,00±29,11	3	208,00	7,96±11,18	60,29
2017	10,88±21,49	3	142,18	5,91±9,29	50,51
2018	9,26±19,29	5	116,89	5,08±9,00	45,44
2019	6,01±13,44	4	101,96	3,71±7,21	43,68
2020	6,62±15,98	8	110,45	3,49±7,22	43,57
2021	6,69±15,22	4	109,55	3,64±7,07	31,66
2022	6,89±11,02	6	54,39	4,28±8,45	48,97
2023	4,80±8,63	7	42,79	3,34±8,39	55,60

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

"I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" сократился в 10 раз (125,3/100 тыс. населения в 2014г, 24,8/100 тыс. населения в 2023г на фоне отсутствия изменения вклада СКС от ХИБС (0,27, и 0,24%, соответственно). СКС от ХИБС в целом в Челябинской области сократился с 202,5/100 тыс. населения в 2014г до 155,8/100 тыс. населения в 2023г.

Несмотря на то, что среднерегиональное значение показателя СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в 2023г было ниже чем в 2014г, его снижение зарегистрировано лишь в 50 регионах, в то время как в 32 субъектах РФ СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в 2023г был выше, чем в 2014г (таблица 5). Минимальное значение СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" за анализируемый период уменьшилось в 22 раза (в 2014г минимальные значения зарегистрированы в Ивановской области — 4,67/100 тыс. населения, а в 2023г в Сахалинской области — 0,22/100 тыс. населения), а максимальное значение СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в 2023г увеличилось по сравнению с 2014г в 1,03 раза. Следует отметить, что в Ивановской области СКС от данной причины в 2023г увеличился в ~2 раза по сравнению с 2014г, в то время как в Сахалинской области СКС уменьшился в 592 раза (2014г — 131,24/100 тыс. населения, 2023г — 0,22/100 тыс. населения). Доля СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в структуре СКС от ХИБС составила в 2014г и 2023г в Ивановской области 4 и 10%, а в Сахалинской области — 45 и 0,37%, соответственно. Среднерегиональный вклад СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в структуру СКС от ХИБС изменился незначительно, при этом в ряде субъектов разница достигала более чем 5 раз: Оренбургская область — 54,5 и 11,0% в 2014 и 2023гг, соответственно (на

фоне снижения СКС от I25.1 с 119,5/100 тыс. населения до 20,9/100 тыс. населения); Республика Чувашия — 57 и 3,7% в 2014 и 2023гг, соответственно (на фоне снижения СКС от I25.1 с 84/100 тыс. населения до 4,91/100 тыс. населения); Астраханская область — 68 и 1,7% в 2014 и 2023гг, соответственно (на фоне снижения СКС от I25.1 со 160,5/100 тыс. населения до 4,5/100 тыс. населения); г. Москва — 63,7 и 9,8% в 2014 и 2023гг, соответственно (на фоне снижения СКС от I25.1 со 100/100 тыс. населения до 9,2/100 тыс. населения); г. Санкт-Петербург — 54,2 и 78,9% в 2014 и 2023гг, соответственно (на фоне увеличения СКС от I25.1 с 89/100 тыс. населения до 154,6/100 тыс. населения). Максимальный вклад СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" в структуру СКС от ХИБС зарегистрирован в Белгородской и Смоленской областях, а также в Республике Крым, где в период 2014–2023гг значение показателя составляло >80%. Таким образом, единых тенденций по уровню СКС от "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" и его вкладу в СКС от ХИБС в регионах за период 2014–2023гг не зарегистрировано; коэффициент вариации в 2014г составил 54,1%, а в 2023г — 64,5%.

В отличие от среднерегионального значения СКС "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" и "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца", среднерегиональное значение СКС от "I25.2–6,8 Прочие формы ХИБС" в 2023г увеличился по сравнению с 2014г (таблица 6), при этом увеличение показателя зарегистрировано в 62 субъектах, а уменьшение — в 21. Среди 21 региона, в которых отмечено снижение показателя СКС от "I25.2–6,8 Прочие формы ХИБС", вклад данной формы ХИБС в структуру СКС уменьшился в 10 регионах, а в 11 отмечено увеличение вклада в СКС от ХИБС. В то же время среди регионов, в которых отмечено увеличение показателя СКС

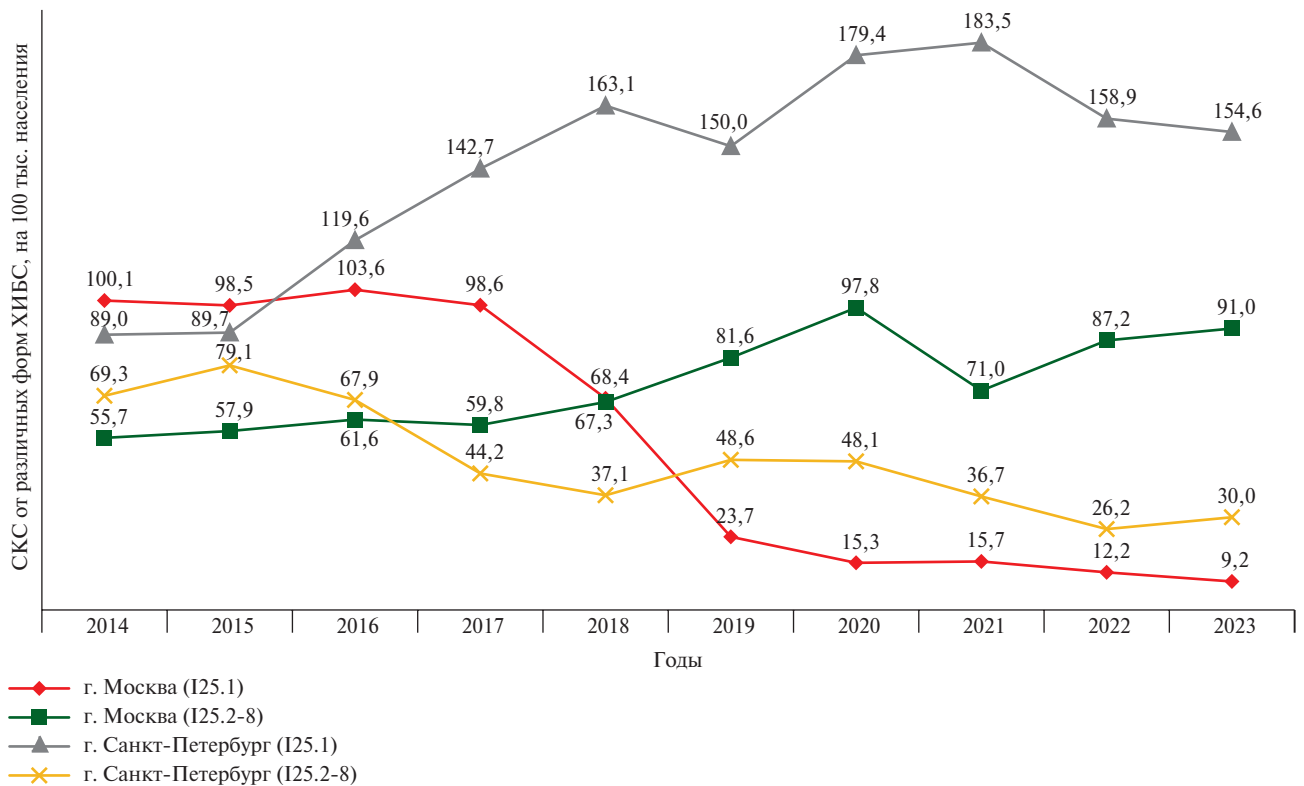


Рис. 1 Динамика значений показателя СКС от различных форм ХИБС в г. Москве и г. Санкт-Петербурге в 2014-2023гг (на 100 тыс. населения).

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

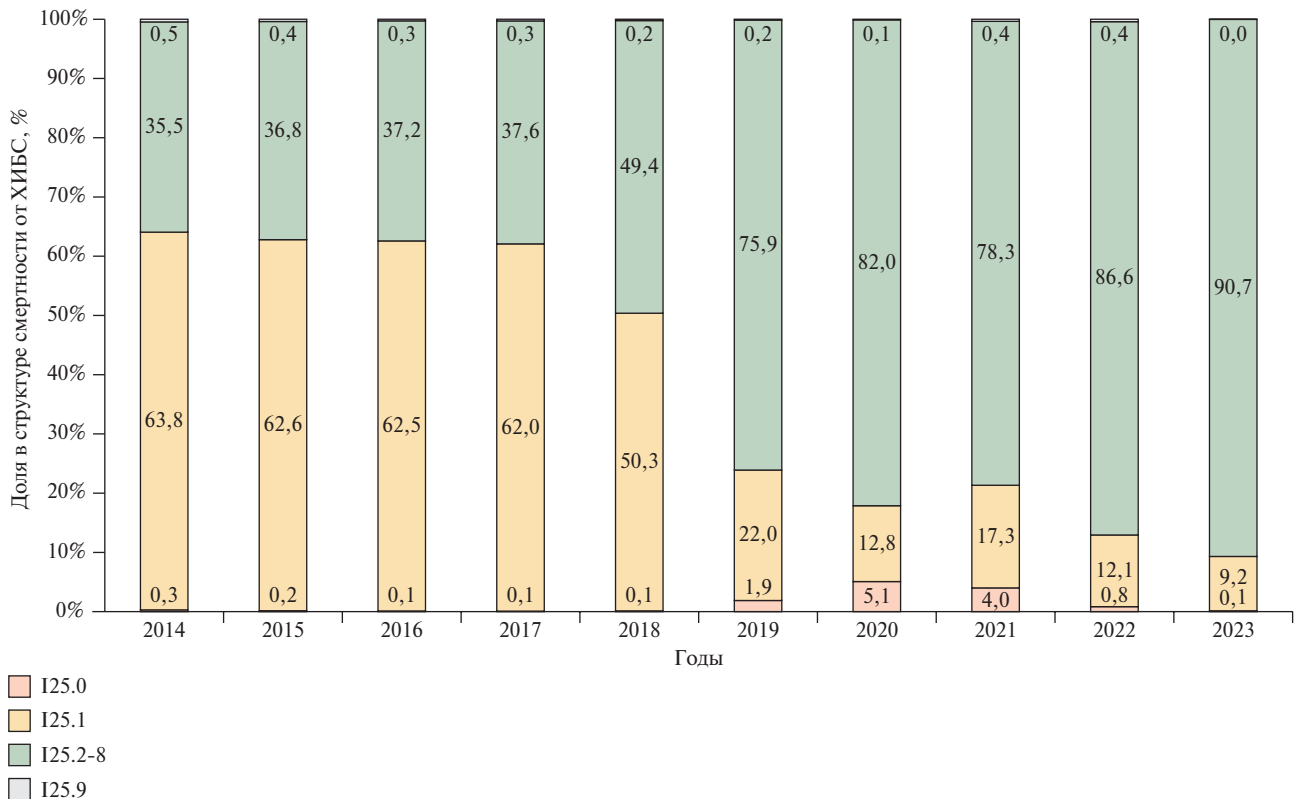


Рис. 2 Динамика структуры смертности от различных форм ХИБС в г. Москве в 2014-2023гг (в %).

Примечание: ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

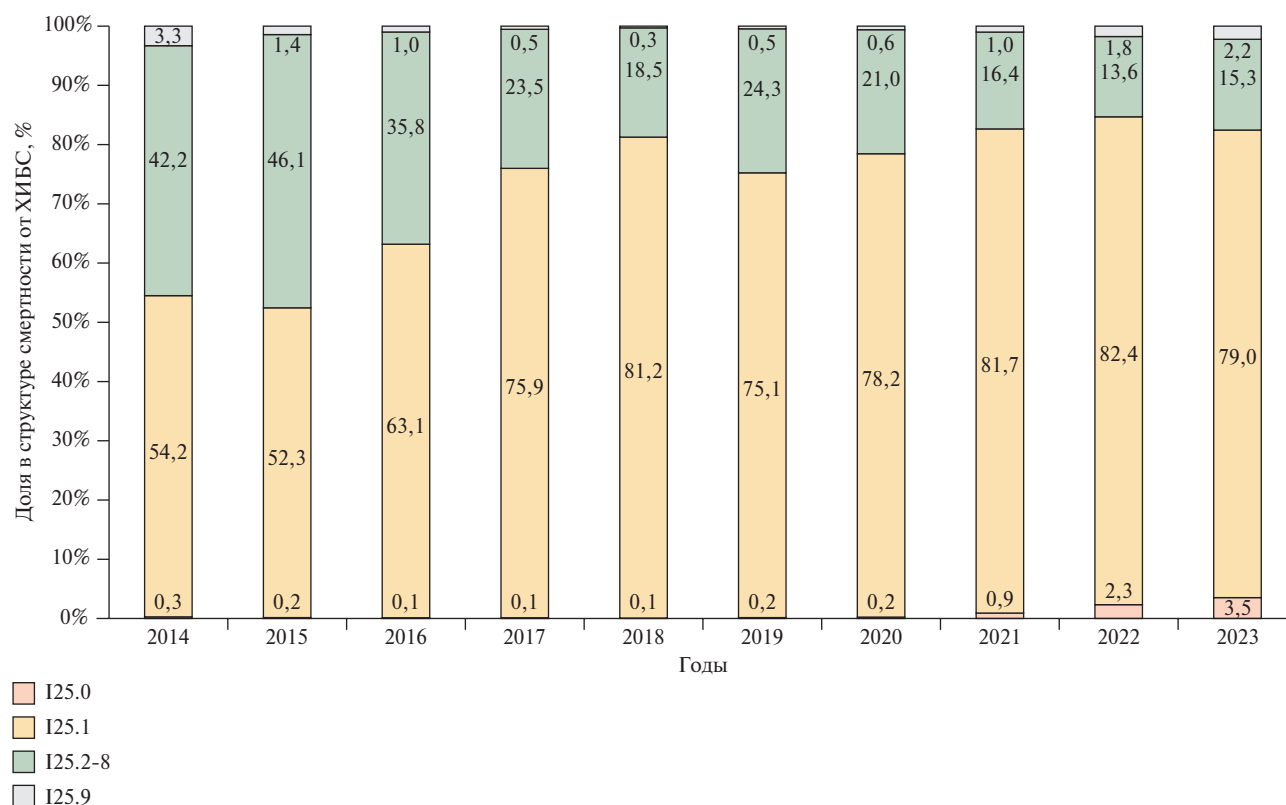


Рис. 3 Динамика структуры смертности от различных форм ХИБС в г. Санкт-Петербурге в 2014–2023гг (в %).
Примечание: ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС", только в Ивановской области отмечено снижение вклада данной причины в структуру СКС от ХИБС (СКС от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" в 2014г — 111,10/100 тыс. населения (95,64% СКС от ХИБС); СКС от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" в 2023г — 118,11/100 тыс. населения (87,46% СКС от ХИБС). Таким образом, несмотря на явную тенденцию к росту среднерегionalного значения показателя СКС от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" и среднерегionalного вклада данной причины в смертность от ХИБС, единых тенденций в регионах не зарегистрировано, а коэффициент вариации СКС от "I25.2-6,8 Прочие формы ХИБС" увеличился с 51,1% в 2014г до 60,8% в 2023г.

Как видно из таблицы 7, среднерегionalное значение показателя СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" в 2014–2023гг существенно уменьшилось. В Кемеровской области СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" уменьшился в 1366 раз (с 64,3/100 тыс. населения в 2014г до 0,05/100 тыс. населения в 2023г), в Тюменской области — в 1299 раз (130,2/100 тыс. населения в 2014г до 0,1/100 тыс. населения в 2023г). При этом в указанных субъектах зафиксирован рост СКС от "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной" (с 44,1/100 тыс. населения до 101,1/100 тыс. населения в Кемеровской области и с 108,7/100 тыс. населения до

155,4/100 тыс. населения в Тюменской области). В обоих регионах в 2014г доля СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" составляла около половины всех смертей от ХИБС, а в 2023г <0,5%. Число регионов, в которых в 2014–2022гг не было зарегистрировано смертей от "I25.9 ХИБС неуточненной", составляло от 2 до 6; в 2023г число таких регионов достигло 12. Стоит отметить, что за 2014–2023гг лишь в Республике Бурятия не было зафиксировано смертей от "I25.9 ХИБС неуточненной". Таким образом, в ряде субъектов РФ зарегистрирована тенденция к снижению СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной", коэффициент вариации СКС от "I25.9 ХИБС неуточненной" увеличился со 129 до 180%.

Для наглядности региональных изменений, на рисунках 2, 3 представлена динамика СКС от различных форм ХИБС, составляющих >90% в г. Москве и г. Санкт-Петербурге (рисунок 1), а также структура СКС от ХИБС. В 2014г структура ХИБС в г. Москве и г. Санкт-Петербурге была сопоставимой, в дальнейшем произошли существенные изменения.

Обсуждение

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что отсутствие четких критериев установления диагноза *in vita* и первоначальной причины смерти (ППС) *si mortis* служат основным

препятствием в оценке и интерпретации региональных различий показателей смертности от отдельных причин [5, 6]. Полученные нами данные еще раз подтверждают этот тезис.

В ряде стран мира в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИБС, в т.ч. ХИБС, отсутствует информация о том, какие коды МКБ-10 использовать в случае диагностики разных форм ХИБС, какие критерии являются основанием для установления ППС от различных форм ХИБС и какие коды МКБ-10 при этом использовать [6-8].

В РФ существует несколько рекомендаций, которые по-разному интерпретируют критерии клинических и морфологических форм ХИБС. Это вызывает определенные трудности у практикующих врачей при постановке диагноза той или иной нозологической единицы, входящей в группу ХИБС. Особенно много вопросов возникает в отношении "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной", "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" и "I25.9 ХИБС неуточненной". К примеру, в клинических рекомендациях "Стабильная ИБС", одобренных Научно-практическим Советом Минздрава России в 2024г, содержатся комментарии по особенностям статистического кодирования ИБС, которые не рекомендуют в статистике смертности использовать такие коды МКБ-10, как I25.0, I25.2 и I25.9. Код МКБ-10 I25.1, согласно отечественным клиническим рекомендациям, рекомендуется использовать в случае атеросклероза коронарной(-ых) артерии(-ий) как причины оказания медицинской помощи, связанной с плановым вмешательством на коронарных артериях, который должен быть инструментально подтвержден; нарушений ритма сердца как нозологической формы из группы ИБС при обязательном подтверждении атеросклероза коронарных артерий, в случае других нозологий из группы ИБС³. В методических рекомендациях ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России "Порядок статистического учета и кодирования болезней системы кровообращения в статистике заболеваемости и смертности" отсутствуют упоминания о правилах использования кода МКБ-10 "I25.0 Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной", а код МКБ-10 "I25.1 Атеросклеротической болезни сердца" рекомендуется использовать в качестве ППС при условии указания логической последовательности, включающей смертельные осложнения, без указания критериев и примеров использования⁴. Коды I25.2 и I25.9, согласно методи-

ческим рекомендациям, использовать в статистике смертности не рекомендуется. В методических рекомендациях Зайратьянца О.В. и др. "Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. Болезни системы кровообращения. Часть 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС)" не рекомендовано использовать в качестве нозологических единиц в заключительных клинических, патологоанатомических и судебно-медицинских диагнозах коды I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная", "I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца" и "I25.9 ХИБС неуточненная"⁵. Кроме того, в документе авторы обращают внимание на то, что в отечественной практике получил необоснованное распространение диагноз "атеросклеротический кардиосклероз" или "диффузный мелкоочаговый кардиосклероз" при том, что ни одна классификация ИБС, ни отечественная, ни зарубежная, не выделяют такую форму как нозологическую единицу. В этих же рекомендациях указывается на важность дифференцирования бурой атрофии миокарда с выраженным периваскулярным склерозом и миофиброзом при различных тяжелых заболеваниях и у умерших старческого возраста, и диффузный мелкоочаговый кардиосклероз как формы ИБС. Однако и в указанном документе отсутствуют критерии ХИБС и их связь с атеросклерозом коронарных артерий и степенью их поражения, а также отсутствует информация, какие коды МКБ-10 использовать при конкретных клинико-морфологических формах ХИБС.

Различные интерпретации правил кодирования порождают трудности: результаты опроса 883 врачей из 47 субъектов РФ, показали, что треть респондентов в случае смерти пациента от ХИБС не видят различий между кодами I25.0, I25.1, I25.8, I25.9, но готовы применять их в разных "клинических ситуациях", в то время как 14,6% ответили, что при заполнении медицинских свидетельств о смерти они не стали бы использовать ни один из указанных кодов [9]. Косвенно результаты проведенного ранее опроса могут объяснять отдельные результаты настоящего исследования, в частности, региональную вариабельность СКС от ХИБС, в целом, и от ее отдельных форм.

Ввиду особенностей КНПСР, статистический учет кодов МКБ-10 I25.2,6-8, представлен в одной строке, что не дает возможности понять причины и уровень смертности от отдельных форм ХИБС. Доля смертей от данной группы в регионах

³ Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца". https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/155_2 (дата обращения: 27.01.2025 г.).

⁴ Методические рекомендации "Порядок статистического учета и кодирования болезней системы кровообращения в статистике заболеваемости и смертности". <https://miac.medkirov.ru/docs/id/286699-2024> (дата обращения: 27.01.2025 г.).

⁵ Зайратьянц О.В., Васильева Е.Ю., Михалева Л.М. и др. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. Болезни системы кровообращения. Часть 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Методические рекомендации №50. М.: ДЗМ. 2019. <chrome-extension://efaidnbmninnnigpcjpcgicfindmkaj/https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/path3.pdf> (дата обращения: 27.01.2025 г.).

значительно увеличилась в анализируемом периоде, при этом отмечается выраженная региональная вариабельность показателя. Данная ситуация служит причиной отсутствия возможности детального анализа вклада основных причин: рост показателя смертности от сердечной недостаточности на фоне перенесенного инфаркта миокарда или изменение подходов кодирования ППС ввиду издания в последние годы большого количества рекомендаций и широкого обсуждения правил заполнения медицинских свидетельств о смерти. Если использование таких кодов МКБ-10, как I25.3, I25.5 в указанных документах имеют вполне конкретное клинкоморфологическое описание, коды I25.2 и I25.6 не рекомендуется использовать в ППС, то в отношении применения кода I25.8 в МКБ-10 четких инструкций нет. В методических рекомендациях ФГБУ "ЦНИИ-ОИЗ" Минздрава России "Порядок статистического учета и кодирования болезней системы кровообращения в статистике заболеваемости и смертности" указано, что "I25.8 Прочие формы ХИБС" включает любое состояние, указанное в рубриках "острый и повторный инфаркты миокарда" (I21-I22), обозначенное как хроническое или установленной продолжительностью >4 нед. (или >28 дней) от начала заболевания (постинфарктный кардиосклероз), при этом указание логической последовательности обязательно⁴. Вместо статистической групповой формулировки следует использовать конкретное заболевание, входящее в подразбику I25.8. К таким заболеваниям относятся: аневризма коронарной вены, артериит коронарной артерии, приобретенная деформация коронарной артерии, хроническая коронарная недостаточность, хронический субэндокардиальный некроз. Исходя из инструкций МКБ-10 и данных рекомендаций можно сделать вывод о том, что код "I25.8 Прочие формы ХИБС" относится не только к случаям смерти от/на фоне постинфарктного кардиосклероза. Причиной смерти при ХИБС, как при большинстве заболеваний сердечно-сосудистой системы, является либо аритмическая (внезапная) смерть, либо прогрессирующая сердечная недостаточность. В обоих случаях вопрос в том, был ли данный механизм смерти связан с ХИБС? Так, например, в одном из исследований, показано, что среди внезапно умерших в возрасте до 50 лет ИБС в качестве ППС была установлена у 43,6%; фиброз миокарда выявлен у 82%, а 3-сосудистое поражение коронарных артерий у 44,4% [10]. Следует отметить, что и фиброз миокарда, и атеросклероз коронарных артерий не являются патогномоничными для ИБС. Например, фиброз миокарда с внезапной сердечной смертью чаще регистрируются у ВИЧ-инфицированных, чем при отсутствии такой инфекции [11]. Поэтому в исследовании Vähätalo J, et al. критериями смерти от ИБС на фоне внезапной сердечной смерти были острые коронарные ослож-

нения (острый внутрикоронарный тромб, разрыв или эрозия бляшки, внутривенное кровоизлияние или критический стеноз (>75%) в крупной коронарной артерии или хронические атеросклеротические поражения с зажившим рубцом или фиброзом) [10]. С точки зрения Milroy SM, патологоанатом должен оценить достаточно ли степень коронарного стеноза (или осложнений атеромы) для объяснения смерти от ИБС [12]. В целом именно отсутствие согласованного мнения, какие именно клинические и морфологические признаки определяют отдельные формы ХИБС, каким кодам МКБ-10 они соответствуют и в каком случае являются ППС, можно объяснить выявленную региональную вариабельность СКС и структуры ХИБС в целом, и приведенную динамику перечисленных показателей в г. Москве и г. Санкт-Петербурге, в частности.

Таким образом, необходима стандартизация критериев причин смерти от ХИБС, в первую очередь связанных с сердечной недостаточностью, и ХИБС, связанной с внезапной сердечной смертью [13, 14]. Интересными, с этой точки зрения служат результаты исследования под руководством Yazdanfard PD: в трети случаев внезапной сердечной смерти показатели сердечно-сосудистой системы были нормальные и почти у двух третей были зафиксированы изменения, которые нельзя было отнести к определенному диагнозу. Эти изменения могут быть предшественниками или маркерами структурных нарушений, но могут быть и "невинными свидетелями" [15]. Вероятно, следует более точно описать критерии смерти от ХИБС и на фоне другой патологии (самостоятельной или сочетающейся с ХИБС — кардиопатии при ожирении, применения химиотерапии и радиотерапии при онкологии и пр.), а также признать, что существуют случаи, которые невозможно объяснить патогенезом ИБС и регламентировать, какие коды МКБ-10 целесообразно использовать в таких случаях [16-19].

Заключение

Регистрируется значительная и нарастающая региональная вариабельность СКС от отдельных форм ХИБС. С нашей точки зрения, эти тенденции невозможно объяснить распространенностью ИБС либо уровнем организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий в регионах. Отсутствие стандартизации клинических, морфологических и статистических принципов кодирования отдельных форм ХИБС в качестве ППС препятствует оценке и анализу динамики показателей смертности, и, следовательно, разработке мер по достоверному и эффективному их снижению.

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. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. 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. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. 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.
3. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Dynamics and structure of mortality from chronic coronary artery disease among men and women in the Russian Federation in 2014-2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12S):6198. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Динамика и структура смертности от хронической ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин в Российской Федерации в 2014-2023гг. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(12S):6198. doi:10.15829/1560-4071-2024-6198.
4. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Galyavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart disease — possible to unite? *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (3):63-71. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Галевич 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.
5. Stolpe S, Stang A. Noninformative coding of causes of death in cardiovascular deaths: effects on the mortality rate for ischemic heart disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(12):1458-67. doi:10.1007/s00103-019-03050-5.
6. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.
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. Nakano S, Kohsaka S, Chikamori T, et al. JCS joint working group. JCS 2022 Guideline focused update on diagnosis and treatment in patients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2022; 86(5):882-915. doi:10.1253/circj.CJ-21-1041.
9. Samorodskaya IV, Shepel RN, Kakorina EP, et al. 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. 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.
10. Vähätalo J, Holmström L, Pakanen L, et al. Coronary artery disease as the cause of sudden cardiac death among victims < 50 years of age. *Am J Cardiol*. 2021;147:33-8. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.012.
11. Tseng ZH, Moffatt E, Kim A, et al. Sudden cardiac death and myocardial fibrosis, determined by autopsy, in persons with HIV. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2306-16. doi:10.1056/NEJMoa1914279.
12. Milroy CM. Coronary artery disease, sudden death and implications for forensic pathology practice. *Diagnostic Histopathology*. 2017;23(3):479-85. doi:10.1016/j.mpdhp.2017.09.007.
13. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, et al. Causes of non-ischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart Rhythm*. 2011;8(10):1570-5. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.031.
14. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch*. 2017; 471(6):691-705. doi:10.1007/s00428-017-2221-0.
15. Yazdandfar PD, Christensen AH, Tfelt-Hansen J, et al. Non-diagnostic autopsy findings in sudden unexplained death victims. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:58. doi:10.1186/s12872-020-01361-z.
16. Yao Y, Xue J, Li B. Obesity and sudden cardiac death: Prevalence, pathogenesis, prevention and intervention. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:1044923. doi:10.3389/fcell.2022.1044923.
17. Holmstrom L, Junttila J, Chugh S. Sudden death in obesity: mechanisms and management. *JACC*. 2024;84(23):2308-24. doi:10.1016/j.jacc.2024.09.016.
18. Henson KE, McGale P, Darby SC, et al. Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *Int J Cancer*. 2020;147(5):1437-49. doi:10.1002/ijc.32908.
19. Liu S, Horowitz JD, Koczwara B, et al. Cardiac events among a cohort of 17,389 patients receiving cancer chemotherapy: short and long-term implications. *Cardio-Oncology*. 2024;10:72. doi:10.1186/s40959-024-00269-3.

Нейросетевой анализ связей факторов риска с фатальным событием в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Драпкина О. М.

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

Цель. Сравнить значимость факторов риска (ФР) при нейросетевом моделировании фатального исхода для сроков проспективного наблюдения 10, 20, 30 и 40 лет.

Материал и методы. Из российской части исследования Липидных клиник 1975-1982гг включены 13263 мужчины и 5691 женщина с наблюдением до 2017г, конечной точкой являлась смерть от всех причин. Анализировали пол, возраст, величины артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, показатели липидов крови, статусы курения и образования, наличие артериальной гипертензии и гипотензии. Для построения многомерных моделей использовали программы-имитаторы искусственных нейронных сетей.

Результаты. По данным общего анализа чувствительности значимость всех включенных в модели входных переменных увеличивается с удлинением срока проспективного наблюдения. Минимальная значимость изученных ФР наблюдается при 10-летнем наблюдении у женщин.

Заключение. Нейросетевой прогноз вероятности фатального события с использованием исследованных ФР достигает максимальной информативности к 30 годам проспективного наблюдения.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, факторы риска, общая смертность, проспективное наблюдение, популяция Российской Федерации.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания на 2024-2025гг № 124013100902-3 "Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/серечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований".

Поступила 05/01-2025

Рецензия получена 02/02-2025

Принята к публикации 28/02-2025



Для цитирования: Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Драпкина О. М. Нейросетевой анализ связей факторов риска с фатальным событием в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4324. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4324. EDN QNKWLS

Neural network analysis of the relationships of risk factors with a fatal event depending on prospective follow-up duration

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To compare the significance of risk factors (RF) in neural network modeling of a fatal outcome for prospective follow-up periods of 10, 20, 30 and 40 years.

Material and methods. From the Russian Lipid Research Clinics Study of 1975-1982, 13263 men and 5691 women were included in the current follow-up until 2017. The end point was all-cause death. Sex, age, blood pressure, heart rate, body mass index, blood lipid levels, smoking and education status, hypertension and hypotension were analyzed. Artificial neural network simulators were used to build multivariate models.

Results. According to the sensitivity analysis, the significance of all input variables included in the models increases with follow-up duration extension. The minimum significance of studied risk factors is observed with a 10-year follow-up in women.

Conclusion. Neural network prediction of a fatal event using the studied risk factors reaches maximum information content by 30 years of prospective follow-up.

Keywords: artificial neural networks, risk factors, all-cause mortality, prospective follow-up, Russian population.

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

[Вилков В. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, 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, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment for 2024-2025 № 124013100902-3 "Modeling the risk of noncommunicable/cardiovascular diseases based on Russian prospective population studies".

Vilkov V. G.* ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vilkov_vladimir@list.ru

Received: 05/01-2025

Revision Received: 02/02-2025

Accepted: 28/02-2025

For citation: Vilkov V. G., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Drapkina O. M. Neural network analysis of the relationships of risk factors with a fatal event depending on prospective follow-up duration. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24(4):4324. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4324. EDN QNKWLS

АГ — артериальная гипертензия, АГт — артериальная гипотензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ИНС — искусственная нейронная сеть, ЛВП — липопротеины высокой плотности, САД — систолическое АД, СрАД — среднее динамическое АД, ТГ — триглицериды, ФР — фактор(-ы) риска, ХС — холестерин, ХС нелВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЕР — отношение ошибок нейросетевого прогноза.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Известно влияние на дожитие таких факторов риска (ФР), как возраст, величина артериального давления и частота сердечных сокращений, нарушения липидного профиля крови, ожирение, статусы курения и образования.
- Связи дожития с ФР в большинстве случаев выявлены и доказаны с использованием множественной линейной регрессии.
- Известно, что в медицинских исследованиях предпочтительным является использование нелинейных статистических методов.

Что добавляют результаты исследования?

- С использованием нелинейных по своей природе искусственных нейронных сетей изучена сравнительная значимость перечисленных ФР при длительном проспективном наблюдении за российской популяцией.

Key messages

What is already known about the subject?

- There is known impact of such risk factors (RF) on survival, such as age, blood pressure and heart rate, blood lipid profile disorders, obesity, smoking and education status.
- The relationships between survival and RF in most cases were identified and proven using multiple linear regression.
- In medical research, the use of nonlinear statistical methods is preferable.

What might this study add?

- Using nonlinear artificial neural networks, the comparative significance of listed RFs was studied in long-term prospective follow-up of the Russian population.

Введение

Ранее было показано, что при анализе медико-биологических данных целесообразно приоритетно использовать непараметрические и нелинейные статистические методы [1]. Этому способствует прогресс вычислительной техники, сделавший возможным широкое внедрение в практику программ-имитаторов искусственных нейронных сетей (ИНС) [2].

С использованием нейросетевых моделей исследовали связи факторов риска (ФР) с вероятностью фатального исхода по данным 40-летнего проспективного наблюдения в крупном популяционном исследовании — российской части исследования Липидных клиник.

Цель — проанализировать динамику значимости ФР для прогноза вероятности фатального исхода с использованием многомерных нейросетевых моделей при сроках проспективного наблюдения 10, 20, 30 и 40 лет.

Материал и методы

Данные получены в одномоментном популяционном исследовании 1975-1982гг [3], проведенном в Институте профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России — НМИЦ ТПМ), с проспективным наблюдением за смертностью по состоянию на 2017г, продолжительность наблюдения до 42 лет. В анализ включены 13263 мужчины и 5691 женщина в возрасте 18-82 лет с непропущенными значениями всех изученных показателей, общее количество "человеко-лет" наблюдения составило 456269.

Анализировали пол, возраст и величины показателей, характеризующих ряд ФР хронических неинфекционных заболеваний: артериальной гипертензии (АГ) и артериальной гипотензии (АГт), систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления (АД), среднего динамического АД (СрАД), которое рассчитывалось из САД и ДАД по формуле Хикэма, частоты сердечных сокращений (ЧСС), концентраций в сыворотке крови

общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП), который рассчитывали как разность между из-

меренными значениями концентраций в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), индекса массы тела (ИМТ), статусов курения и образования.

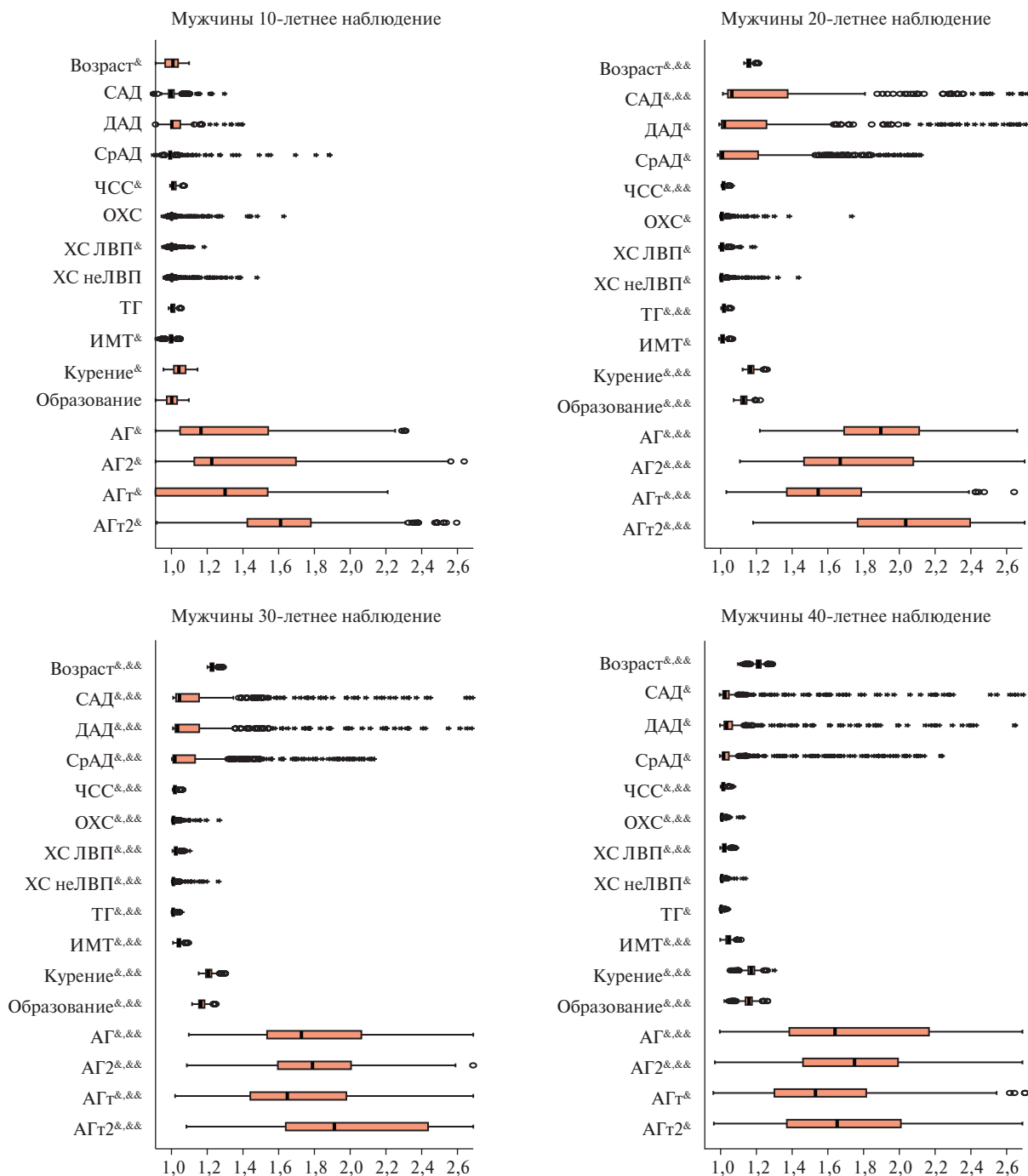


Рис. 1 Отношение ошибки (ER) нейросетевых моделей с полным и селективными наборами входных переменных в контексте общего анализа чувствительности у мужчин при проспективном наблюдении за вероятностью смерти от всех причин в течение 10, 20, 30 и 40 лет. Примечание: по оси абсцисс входные переменные: Возраст, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СрАД — среднее динамическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав ЛВП, ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, Курение — статус курения, Образование — статус образования, АГ1 — артериальная гипертензия критерий 1, АГ2 — артериальная гипертензия критерий 2, АГ12 — артериальная гипертензия критерий 1, АГ122 — артериальная гипертензия критерий 2. По оси ординат величины ER по данным бутстрепа выборки из 500 нейросетей, горизонтальная линия внутри ящичной диаграммы с усами соответствует медиане, нижние и верхние границы закрашенного бокса соответствуют 25% и 75% квартилям, звездочками и кружками обозначены выбросы (сильно отклоняющиеся величины ER). Статистическая значимость: & — 95% доверительный интервал медианы ER расположен выше уровня 1,0; && — 2,5% процентиль эмпирических величин ER > 1,0.

В качестве конечной точки использовали смерть от всех причин при сроках наблюдения 10, 20, 30 и 40 лет, доли фатальных событий составили у мужчин 14, 37, 44 и 63%, у женщин — 7, 22, 31 и 33%, соответственно.

Для АГ использовали два критерия: 1) АГ1 (АГ критерий 1, с учетом анамнеза, номинативная переменная с двумя значениями) — если имеются сведения об установленном врачом диагнозе АГ или проводится лечение антигипертензивными лекарственными средствами или в момент обследования САД и/или ДАД >139 и/или 89 мм рт.ст.; 2) АГ2 (АГ критерий 2, без учета анамнеза, номинативная переменная с двумя значениями) — если САД и/или ДАД в момент обследования >139 и/или 89 мм рт.ст., соответственно.

Для АГт также использовали два критерия: 1) АГт1 (АГт критерий 1, номинативная переменная с двумя значениями) — если САД и/или ДАД не $>90/60$ мм рт.ст. [4]; 2) АГт2 (АГт критерий 2, разработанный нами ранее критерий прогностически неблагоприятной АГт, номинативная переменная с двумя значениями) — если величина СрАД меньше пограничной величины, которая для мужчин российской популяции составляет 70 мм рт.ст., для женщин 68 мм рт.ст. [5].

Характеризующая статус курения номинативная переменная имела два значения — курит в настоящее время/никогда не курил или бросил курить. Характеризующая статус образования номинативная переменная также имела два значения — образование не выше среднего/выше среднего.

Статистический анализ. Использовали свободно распространяемые версии программного обеспечения, включая пробные версии продуктов компаний StatSoft Inc./TIBCO Software Inc. и IBM Corp.

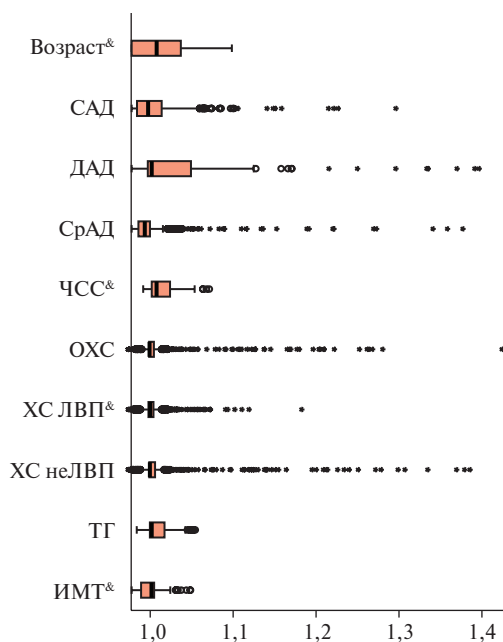


Рис. 2 Фрагмент рисунка 1 в крупном масштабе для мужчин при наблюдении 10 лет, только количественные входные переменные (см. примечания к рисунку 1).

Примечание: по оси абсцисс входные переменные. По оси ординат величины ER. Статистическая значимость: & — 95% доверительный интервал медианы ER расположен выше уровня 1,0.

При построении нейросетевых моделей зависимости вероятности фатального события (смерти от всех причин) от изученного набора ФР использовали полносвязные ИНС-классификаторы с прямым распространением сигнала [6]. В качестве входных элементов ИНС использовали характеризующие ФР показатели, включавшие 16 переменных, из них 10 количественных (возраст, САД, ДАД, СрАД, ЧСС, ИМТ, концентрации в сыворотке крови общего ХС, ХС ЛВП, ХС неЛВП, ТГ) и 6 номинативных — статусы курения, образования, два критерия АГ и два критерия АГт.

Нейросетевые модели зависимости вероятности фатального исхода от совокупности ФР строили отдельно для мужчин и женщин для каждого из сроков наблюдения 10, 20, 30 и 40 лет, всего 8 объектов анализа.

Для сравнения значимости входных элементов (независимых переменных в терминах классического регрессионного анализа) использовали общий анализ чувствительности из пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft Inc./TIBCO Software Inc.), рассчитывали отношение ошибок нейросетевого прогноза (ЕР) включающей все входы ИНС и ИНС с поочередным включением и исключением входов [7]. Для каждого объекта с полным набором входов строили не <1000 ИНС типа трехслойный персептрон (с одним промежуточным слоем), среди которых отбирали 500 лучших ИНС для анализа значимости входов. Входную переменную считали значимой в рамках данной нейросетевой модели при величине $ER > 1,0$. В 500 лучших ИНС для статистической оценки отличий от уровня 1,0 с использованием процедур бутстрепа из пакета статистических программ SPSS (IBM Corp.) рассчитывали медиану ER и 95% доверительный интервал медианы, а также нижний 2,5% процентиль эмпирического распределения величин ER [8].

Результаты

В нейросетевых моделях зависимости вероятности фатального исхода от ФР сравнивали значимость включенных в анализ входных переменных (характеризующих ФР показателей) с использованием процедуры общего анализа чувствительности [7].

На рисунке 1 представлены результаты сравнения значимости всех включенных в анализ входных переменных при длительности проспективного наблюдения 10, 20, 30 и 40 лет у мужчин российской популяции.

Результаты следует интерпретировать следующим образом. Если $ER = 1,0$, то наличие или отсутствие входной переменной в модели не влияет на точность прогноза вероятности фатального события. Если $ER < 1,0$, то исключение входной переменной из модели возможно уточнит прогноз. Если $ER > 1,0$, то включение входной переменной в модель повышает точность прогноза: чем больше ER превышает уровень 1,0, тем весомее роль данной входной переменной в модели.

Из рисунка 1 видно, что у мужчин при 10-летнем наблюдении средние значения ER для всех количественных переменных визуально почти не отличаются от уровня 1,0.

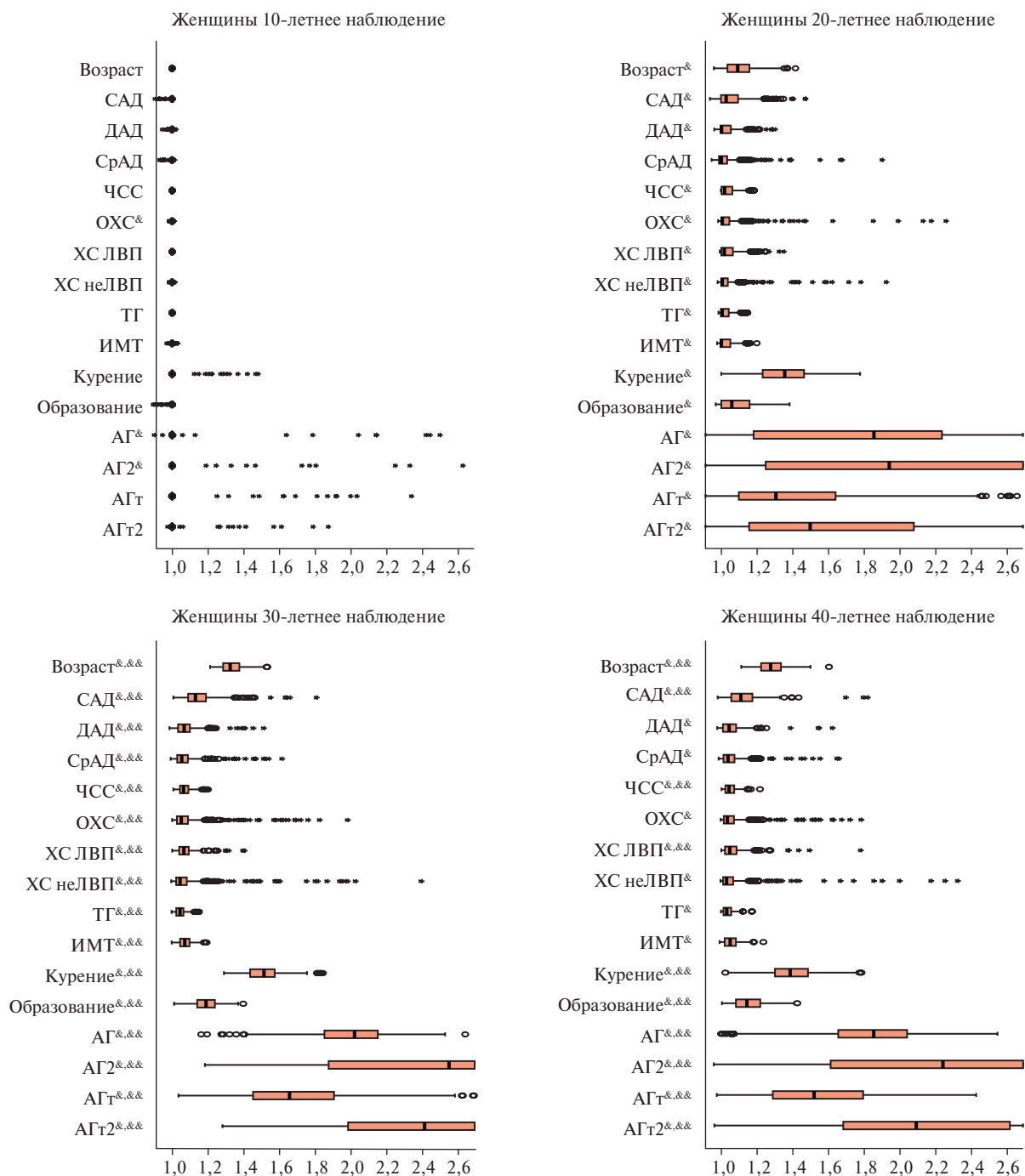


Рис. 3 Отношение ошибки (ER) нейросетевых моделей с полным и селективными наборами входных переменных в контексте общего анализа чувствительности у женщин при проспективном наблюдении за вероятностью смерти от всех причин в течение 10, 20, 30 и 40 лет (см. примечания к рисунку 1).

Примечание: по оси абсцисс входные переменные. По оси ординат величины ER по данным бутстрепа выборки из 500 нейросетей. Статистическая значимость: & — 95% доверительный интервал медианы ER расположен выше уровня 1,0; && — 2,5% процентиль эмпирических величин ER >1,0.

На рисунке 2 в крупном масштабе представлены величины ER для количественных переменных у мужчин при 10-летнем наблюдении. Отличия от 1,0 доверительных интервалов медиан возраста, ЧСС, ХС ЛВП и ИМТ обусловлены значительным числом нейросетей из отобранных 500, для которых величины ER заметно превышают 1,0 при близком

к единице медианном уровне (ХС ЛВП), либо за счет компактного расположения отдельных величин ER вокруг медианного уровня, незначительно превышающего 1,0 (возраст, ЧСС), либо имеет место сочетание обеих причин (ИМТ).

Из числа номинативных входных переменных образование при 10-летнем наблюдении незначимо,

медиана ER для курения значимо $>1,0$, медианы ER номинативных переменных для АГ и АГт находятся в пределах 1,2-1,6. Для всех переменных при сроке наблюдения 10 лет 2,5% процентилю эмпирического распределения величин ER не превышают 1,0.

На рисунке 1 отчетливо видно, что по мере увеличения срока проспективного наблюдения медианные значения величин ER для части входных переменных увеличиваются, и для всех входов статистическая значимость отличий от уровня 1,0 усиливается. При 30-летнем наблюдении для всех изученных ФР медиана ER превышает уровень 1,0 по 95% доверительному интервалу, 2,5% процентилю эмпирического распределения ER также во всех случаях превышают 1,0. При 40-летнем наблюдении в сравнении с 30-летним для количественных переменных, таких как возраст, АД, ЧСС, липиды крови и ИМТ, медианные уровни мало отличаются при уменьшении разброса результатов для разных ИНС, значимость номинативных переменных (курение, образование, АГ и АГт) визуально выглядит практически одинаково.

У женщин (рисунок 3) в целом наблюдаются схожие закономерности, к 30-летнему сроку наблюдения все входные переменные становятся значимыми как по 95% доверительному интервалу медианы ER, так и по 2,5% процентилю. Однако для сроков наблюдения 10 и 20 лет значимость ФР у женщин слабее в сравнении с мужчинами, особенно это заметно при 10-летнем наблюдении (все медианы ER визуально близки к 1,0, по 95% доверительному интервалу значимы только общий ХС и номинативные переменные АГ). При 40-летнем наблюдении в сравнении с 30-летним, как и у мужчин, часть переменных становятся незначимыми по 2,5% процентилю эмпирического распределения величин ER.

Обсуждение

Известные из литературы сведения о значимости различных ФР для прогноза дожития как правило получены посредством вариантов регрессии Кокса, которая в настоящее время является безусловным лидером среди инструментов решения таких задач [9-11]. Это, по существу, один из вариантов линейной регрессии с присущими линейным методам анализа ограничениями.

В настоящей работе предпринята попытка решить подобную задачу с использованием нейросетей, которые являются нелинейными по своей природе [2, 7].

Литература/References

1. Vilkov VG, Shalnova SA. Rationale for the use of non-linear statistical methods in the analysis of relationships between risk factors and fatal events according to the data of long-term prospective observation in population of Russia and the United

Из рисунков 1 и 3 видно, что практически для всех изученных входных переменных их роль в моделях прогноза в целом возрастает при увеличении времени наблюдения как у мужчин, так и у женщин, и достигает максимума к 30 годам наблюдения. Одной из причин этого может быть увеличение доли завершенных наблюдений. Интерпретировать различия между сроками наблюдения 30 и 40 лет пока сложно, необходимо повторение анализа при более длительном наблюдении.

Для методов анализа дожития характерно повышение точности прогноза по мере увеличения времени наблюдения и доли завершенных наблюдений. Особенностью данной работы является демонстрация этой закономерности при использовании нелинейных по своей природе нейросетевых моделей. С практической точки зрения, в т.ч. для планирования эпидемиологических исследований, представляют интерес описанные ориентиры в отношении длительности наблюдения за когортой. Для изученных нами ФР влияние на вероятность смерти от всех причин становится заметным начиная с 20 лет наблюдения (особенно для женщин) и далее нарастает к 30 годам.

Для таких ФР как возраст, уровни АД и ЧСС, концентрации липидов крови, статусы курения и образования полученные результаты в целом согласуются с ранее известными данными, включая российские исследования [11-14]. Применительно к АГт при использовании жестких диагностических критериев наши результаты соответствуют точке зрения о ее негативном влиянии на дожитие [15, 16].

Ограничения исследования. Выборка была сформирована случайным образом из населения нескольких районов Москвы, в анализ включены все наблюдения у лиц 18-82 лет с непропущенными значениями всех включенных в модели ФР. Проспективное наблюдение осуществлялось только за смертностью.

Заключение

На протяжении 40-летнего наблюдения прогноз вероятности фатального события с использованием перечисленных ФР достигает максимальной информативности к 30 годам проспективного наблюдения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания на 2024-2025гг № 124013100902-3 "Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований".

- States of America. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024; 27(11):34-9. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А. Обоснование применения нелинейных статистических методов при анализе связей факторов риска с фатальными со-

- бытиями по данным длительного проспективного наблюдения в популяциях России и Соединенных Штатов Америки. Профилактическая медицина. 2024;27(11):34-9. doi:10.17116/profmed20242711134.
2. Gorban' AN, Dunin-Barkovskij VL, Kirdin AN, et al. Neuroinformatics. Novosibirsk: Science, 1998:1-296. (In Russ.) Горбань А. Н., Дунин-Барковский В. Л., Кирдин А. Н. и др. Нейроинформатика. Новосибирск: Наука, 1998:1-296. ISBN: 5-02-031410-2.
3. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. Kardiologiya. 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Шестов Д. Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология. 1997;9:49-54.
4. Lapin VV. Arterial hypotension. In: Cardiology: a guide for physicians in 2 vol. Ed. Perepech NB, Ryabov SI. SPb.: SpecLit, 2008; 1:442-60. (In Russ.) Лапин В. В. Артериальная гипотензия. В кн: Кардиология: руководство для врачей в 2 т. / Под ред. Перепеча Н. Б., Рябова С. И. СПб.: СпецЛит, 2008;1:442-60. ISBN: 978-5-299-00346-8.
5. Vilkov VG, Balanova YuA, Kapustina AV, et al. Hypotension and survival: diagnostic criteria in Russian and United States population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4365. (In Russ.) Вилков В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Артериальная гипотензия и дожитие: диагностические критерии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4365. doi:10.15829/1560-4071-2021-4365.
6. Neural networks: STATISTICA Neural Networks. M.:Goryachaya liniya-Telekom, 2001:1-182. (In Russ.) Нейронные сети: STATISTICA Neural Networks. М.:Горячая линия-Телеком, 2001:1-182. ISBN: 5-93517-015-9.
7. Borovikov V. STATISTICA: The art of analyzing data on a computer. For professionals. SPb.: Piter, 2001:601-640. (In Russ.) Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001:601-40. ISBN: 5-318-00302-8.
8. Buhl A, Zofel P. The art of information processing. Statistical data analysis and recovery of hidden patterns. SPb.:OOO "DiaSoftYuP", 2002:1-608. (In Russ.) Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации: Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.:ООО "ДиаСофтЮП", 2002:1-608. ISBN: 5-93772-014-8.
9. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. Am J Cardiol. 1976;38(1):46-51. doi:10.1016/0002-9149(76)90061-8.
10. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. Br Med J. 2001;323:75-81. doi:10.1136/bmj.323.7304.75.
11. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(4):4-11. (In Russ.) Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(4):4-11.
12. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. Results of epidemiological studies. Kardiologiya. 2005;45(10):45-50. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45-50.
13. Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, et al. Mortality in 55 years and older population and its relation with ischemic heart disease, traditional risk factors and inflammation markers: the results of prospective cohort study. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(6):15-9. (In Russ.) Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования. Российский кардиологический журнал. 2016;21(6):15-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
14. 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.
15. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, et al. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. BMJ. 1998;316(7147):1780-4. doi:10.1136/bmj.316.7147.1780.
16. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. Hypertension. 1998;32(2):255-9. doi:10.1161/01.hyp.32.2.255.

Анализ показателей артериальной жесткости у больных раком молочной железы на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии

Медведева Е. Г.¹, Ющук Е. Н.¹, Иванова С. В.¹, Филоненко Д. А.², Жукова Л. Г.², Трофименко О. С.¹

¹ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова" Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Цель. Выявление возможных изменений показателей артериальной жесткости (АЖ) и анализ их характера у больных раком молочной железы (РМЖ) на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии (АСХТ).

Материал и методы. 50 женщин в возрасте $46,7 \pm 7$ лет с верифицированным РМЖ, имеющих показания к комбинированной АСХТ, проходили оценку АЖ (каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны — кФСПВ (м/с); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны (м/с); индекс жесткости β , новые отечественные индексы жесткости Stelari и haStart) на 4-х визитах: исходно до АСХТ, через 8-12, 20-24 и 48 нед. от начала АСХТ.

Результаты. Выявлено достоверное снижение кФСПВ на визите 2 ($7,48 \pm 1,51$, $p < 0,05$) и визите 3 ($8,34 \pm 1,66$, $p < 0,05$) с дальнейшим статистически значимым ростом на визите 4 при сравнении с исходными данными. Аналогичная достоверная динамика продемонстрирована и для индекса Stelari. Динамика показателя — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — характеризовалась его снижением на визитах 2 и 3 с достоверным отличием от значений на визитах 1 и 4. Достоверных изменений индексов жесткости β и haStart на протяжении периода наблюдения не получено.

Заключение. У больных РМЖ, перенесших комбинированную АСХТ, выявлено увеличение кФСПВ на 0,95 м/с в год, что свиде-

тельствует об ускоренном старении сосудистой стенки и возможном увеличении сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, артериальная жесткость, каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс жесткости, индекс Stelari, антрациклин-содержащая химиотерапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/11-2024

Рецензия получена 26/11-2024

Принята к публикации 16/12-2024



Для цитирования: Медведева Е. Г., Ющук Е. Н., Иванова С. В., Филоненко Д. А., Жукова Л. Г., Трофименко О. С. Анализ показателей артериальной жесткости у больных раком молочной железы на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4272. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4272. EDN ICJVVW

Analysis of arterial stiffness parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy

Medvedeva E. G.¹, Yushchuk E. N.¹, Ivanova S. V.¹, Filonenko D. A.², Zhukova L. G.², Trofimenko O. S.¹

¹Russian University of Medicine. Moscow; ²Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. Moscow, Russia

Aim. To identify and analyze changes of arterial stiffness (AS) parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy (ACCT).

Material and methods. Fifty women with verified breast cancer aged $46,7 \pm 7$ years with indications for combined ACCT were assessed for AS (carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) (m/s); cardio-ankle vascular index (CAVI); cardio-ankle pulse wave velocity (caPWV) (m/s); β -stiffness index, novel Russian Stelari and haStart indices) at 4 visits as follows: before ACCT, after 8-12, 20-24 and 48 weeks from the ACCT start.

Results. A reliable decrease in cfPWV was revealed at visit 2 ($7,48 \pm 1,51$, $p < 0,05$) and visit 3 ($8,34 \pm 1,66$, $p < 0,05$) with further significant increase

at visit 4 when compared with baseline data. Similar reliable changes were demonstrated for the Stelari index. CAVI decreased at visits 2 and 3 with a reliable difference from the values at visits 1 and 4. No reliable changes in β and haStart stiffness indices were obtained during the follow-up period.

Conclusion. In patients with breast cancer who underwent combined ACCT, an increase in cfPWV by 0,95 m/s per year was revealed, which indicates accelerated vascular wall aging and a possible increase in cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: breast cancer, arterial stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, Stelari index, anthracycline-containing chemotherapy.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elizavetapril@gmail.com

[Медведева Е. Г.* — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5011-5346, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Иванова С. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7370-9297, Филоненко Д. А. — к.м.н., зав. дневным стационаром ГБУЗ, ORCID: 0000-0002-7224-3111, Жукова Л. Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по онкологии, ORCID: 0000-0003-4848-6938, Трофименко О. С. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5648-672X].

Relationships and Activities: none.

Medvedeva E. G.* ORCID: 0000-0002-5011-5346, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Ivanova S. V. ORCID: 0000-0001-7370-9297, Filonenko D. A. ORCID: 0000-0002-7224-3111, Zhukova L. G. ORCID: 0000-0003-4848-6938, Trofimenko O. S. ORCID: 0000-0002-5648-672X.

*Corresponding author: elizavetapril@gmail.com

Received: 12/11-2024

Revision Received: 26/11-2024

Accepted: 16/12-2024

For citation: Medvedeva E. G., Yushchuk E. N., Ivanova S. V., Filonenko D. A., Zhukova L. G., Trofimenko O. S. Analysis of arterial stiffness parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4272. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4272. EDN ICJWWB

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЖ — артериальная жесткость, АСХТ — антрациклин-содержащая химиотерапия, ИМТ — индекс массы тела, кФСВ — скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, РМЖ — рак молочной железы, слСПВ — сердечно-лодыжная скорость пульсовой волны, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, CAVI — Cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжный сосудистый индекс), L — для стороны слева, R — для стороны справа, Stelari и haStart — новые отечественные индексы жесткости.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиотоксичность является известным эффектом химиотерапии (ХТ); опубликованы протоколы профилактики, наблюдения и лечения данного осложнения. Васкулотоксическое действие ХТ и методы его диагностики остаются до конца неизученными, определение артериальной жесткости представляется перспективным маркером потенциальных васкулотоксических реакций.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведено исследование артериальной жесткости различными методами у больных раком молочной железы, получающих комбинированную ХТ, включая антрациклины.
- Обнаружено увеличение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны через 12 мес. от начала ХТ при сравнении с исходными показателями до лечения, что свидетельствует об ускоренном сосудистом старении у данной категории больных.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiotoxicity is a known effect of chemotherapy (CT); protocols for the prevention, monitoring and treatment of this complication have been published. The vascular toxicity of chemotherapy and methods for its diagnosis remain unexplored. Arterial stiffness appears to be a promising marker of potential vasculotoxic reactions.

What might this study add?

- Arterial stiffness was studied using various methods in patients with breast cancer receiving combination chemotherapy, including anthracyclines.
- An increase in carotid-femoral pulse wave velocity was found 12 months after the start of chemotherapy when compared with initial values, indicating accelerated vascular aging in this category of patients.

Введение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) является одним из важнейших достижений медицинского сообщества в противоопухолевой терапии данного заболевания: действительно, РМЖ остается самым часто регистрируемым онкологическим заболеванием женского населения экономически развитых стран [1]. Согласно данным международного агентства по изучению рака (МАИР), РМЖ занимает второе место (11,6%) по частоте выявления среди всех видов рака на 2022г и 4-ое место по смертности (6,9%) среди онкозаболеваний [2]. В РФ ежегодно выявляется >70 тыс. новых случаев РМЖ [1]. Подтверждением повышения эффективности терапии РМЖ и улучшения выживаемости на ее фоне могут являться данные [3], согласно которым отмечается увеличение доли больных РМЖ, состоящих на уче-

те в онкологических учреждениях, в течение ≥ 5 лет от момента постановки диагноза (от числа состоявших на учете) при сравнении периодов 2013г (58,5%) и 2023г (68,4%), а также позитивный тренд в виде снижения показателя летальности в течение первого года с момента установления диагноза РМЖ: 7,4% в 2013г и 4,4% в 2023г. Несмотря на позитивные тенденции лечения РМЖ, в отдаленном периоде наблюдается проблема сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с кардио- и васкулотоксичностью применяемой противоопухолевой терапии, в особенности антрациклин-содержащей химиотерапии (АСХТ), которая, несмотря на снижение частоты ее назначений, в 70% случаев входит в неоадьювантные и адьювантные схемы лечения РМЖ [4].

Для регулирования алгоритмов ведения и долгосрочного наблюдения за категорией пациентов, имеющих противоопухолевое лечение в анамне-

зе, в 2022г Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) совместно с Международным кардио-онкологическим обществом (IC-OS — The International Cardio-Oncology Society) были опубликованы клинические рекомендации, освещающие вопросы диагностики, профилактики и лечения кардиотоксических осложнений противоопухолевого лечения [5]. Кроме определения критериев кардиотоксичности, контроль за которыми должен осуществляться как на фоне лечения, так и после перенесенной химиотерапии (ХТ), было инициировано еще одно направление в оценке сердечно-сосудистого риска данной категории больных — васкулотоксичность. Однако четкие критерии васкулотоксичности в настоящее время не определены. В качестве маркеров поражения сосудистой стенки, в т.ч. васкулотоксических влияний противоопухолевой терапии, могут рассматриваться показатели артериальной жесткости (АЖ), увеличение которых ассоциировано с ростом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6].

В соответствии с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось выявление возможных изменений показателей АЖ и анализ их характера у больных РМЖ на фоне комбинированной АСХТ.

Материал и методы

Исследование является наблюдательным проспективным несравнительным, дизайн одобрен заседанием Межвузовского комитета по этике (протокол № 03-20 от 19.03.2020). Критериями включения в исследование были возраст 30-65 лет, наличие гистологически верифицированного диагноза РМЖ и подписанное добровольное информированное согласие. Критериями невключения были наличие в анамнезе других ранее выявленных онкологических заболеваний, перенесенная ранее ХТ, вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (АГ), хронические соматические заболевания тяжелого течения и/или в стадии декомпенсации. Критериями исключения являлись отказ от дальнейшего участия в исследовании, выявление в процессе наблюдения любых отдаленных метастазов.

Всем пациенткам, включенным в исследование, была назначена комбинированная АСХТ: 4 курса доксорубицин 60 мг/м² + циклофосамид 600 мг/м² каждые 2-3 нед., затем 12 еженедельных либо 4 введения с интервалом в 3 нед. препарата из группы таксанов (паклитаксел — 33 человека/доцетаксел — 17 человек). Периодичность контрольных визитов для динамического наблюдения определялась в соответствии с получаемыми схемами терапии: *визит 1* — включение, до начала ХТ; *визит 2* — по окончании 4-х курсов доксорубицина (8-12 нед. от включения); *визит 3* — по окончании таксанового компонента (20-24 нед. от включения); *визит 4* — через 48 нед. от визита включения. Кроме клинического и лабораторного исследований, проводимых в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России от 2021г по ведению больных РМЖ¹,

на каждом из 4-х визитов всем пациентам проводилась оценка АЖ, а также трансторакальная эхокардиография для мониторинга потенциальных кардиотоксических осложнений согласно рекомендациям 2019г [7].

В качестве метода "золотого стандарта" определялась скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном сегменте (кфСПВ) (Pulse Trace PWV, Micromedical, Великобритания): параллельно с записью I отведения электрокардиограммы (ЭКГ) последовательно регистрировалась пульсовая волна в течение 10 сек.: в точке проекции общей сонной артерии — уровень нижнего края щитовидного хряща по передней поверхности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы с ориентацией датчика по направлению к сердцу, затем в точке проекции бедренной артерии — отступ медиальнее середины паховой складки. Расстояние между точками измерялось сантиметровой лентой и умножалось на коэффициент 0,8 [6], данные вводились в прибор, на основании чего после окончания регистрации пульсовых волн в двух точках, автоматически рассчитывалась кфСПВ по формуле $V=0,8 \times D/\Delta t$, где t — время запаздывания между появлением основания волны в первой точке регистрации и во второй, D — расстояние в миллиметрах между точками регистрации. В качестве методик сравнения проводилась объемная сфигмография (VaSera 1500, Fukuda Denshi, Япония) с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI (Cardio-ankle vascular index) и сердечно-лодыжечной СПВ (слСПВ) для правой (R) и левой сторон (L). При проведении объемной сфигмографии пациенткам накладывались пневматические манжеты для регистрации артериального давления (АД) и записи плетизмограмм — 2 манжеты на верхние конечности в области плеч и 2 на нижние конечности в области лодыжек, для записи акустических феноменов на аортальном клапане устанавливался фонокардиографический датчик во 2-ом межреберье справа парастерально, электроды стандартных отведений ЭКГ располагались в области запястий. Индекс жесткости β , отражающий способность артериальной стенки противостоять деформации, рассчитывался на основании уравнения $\ln(Ps/Pd) \times Dd/(Ds-Dd)$ [8], где $\ln$ — натуральный логарифм, Ps и Pd — систолическое и диастолическое АД, Ds и Dd — систолический и диастолический диаметры общей сонной артерии, измерявшиеся в трех последовательных циклах при ультразвуковом сканировании брахиоцефальных артерий в М-режиме с синхронной регистрацией ЭКГ (Vivid 7, General Electric, США). Наряду с этим были рассчитаны новые отечественные индексы жесткости Stelari и haStart, использующиеся для коррекции влияния повышенного АД на получаемые результаты, оцениваемые по СПВ. Для расчета этих индексов за основу применяются формулы индекса жесткости β и произведенного от него с помощью уравнения Браунвелла-Хилла индекса CAVI, которые были скорректированы авторами методики с учетом известных недостатков, основными из которых являются влияние АД в момент измерения для индекса жесткости β и наличие эмпирических коэффициентов a и b для индекса CAVI [9]. Для расчета значения индекса Stelari использовался показатель кфСПВ, полученный на приборе Pulse Trace PWV, а для получения индекса haStart использовалась СПВ на сердечно-лодыжечном сегменте (прибор VaSera 1500).

¹ Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021.

Таблица 1

Клиническая характеристика группы обследованных пациенток

Показатель	Количество n, (%) n=50
ИМТ, кг/м ²	Нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9)
	Избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9)
	Ожирение I ст. (ИМТ от 30 до 34,9)
	Ожирение II ст. (ИМТ от 35 до 39,9)
	Ожирение III ст. (ИМТ ≥ 40)
Курение	Некурящие
	Курящие
	Курение в анамнезе
Отягощенный семейный анамнез	По онкологическим заболеваниям
	По ранним ССЗ
Дислипидемия	
АГ	Установленная ранее
	Впервые выявленная

Примечание: АГ — артериальная гипертензия (установленная ранее — по данным анамнеза; впервые выявленная — при повышении систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. как минимум на двух разных визитах и/или по результатам суточного мониторингирования АД), ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия (уровень общего холестерина ≥ 5 ммоль/л и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности ≥ 3 ммоль/л и/или гипертриглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л и/или уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,2$ ммоль/л).

Значения индексов Stelari и haStart рассчитывались с использованием онлайн калькулятора².

Все запланированные методики оценки АЖ проводились в один день: объемная сфигмография, затем ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий и доплерография в точках каротидно-феморального сегмента; в одном кабинете, с соблюдением температурного режима 20–24 °С, без источников холодного воздуха, после 5–10 мин отдыха пациента перед проведением исследований. Обследуемые принимали положение лежа на спине, без дальнейшего перемещения в другое положение. Все пациентки предупреждались о необходимости воздерживаться от курения, употребления кофеин-содержащих напитков и интенсивной физической нагрузки за 30 мин до исследования. Индексы Stelari и haStart рассчитывали после получения показателей кфСПВ и слСПВ в рамках пост-обработки данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 26 [Rus]. Для оценки характера распределения использовался Z-критерий Колмогорова-Смирнова. При нормально распределенных величинах рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных рассчитывали частоты (%). При отклонении распределения от нормального для переменной использовались непараметрические критерии статистики, при описании использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). При нормальном распределении статистическая значимость различий в зависимых выборках оценивалась с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями и применением t-критерия Стьюдента. Для определения значимости различий в зависимых выборках при распределении, отличном от нормального, использовали χ^2 Фридмана и T-критерий Уилкоксона.

² Stelari Start. Национальный индекс артериальной жесткости. <https://stelari-start.com/> (19 декабря 2024).

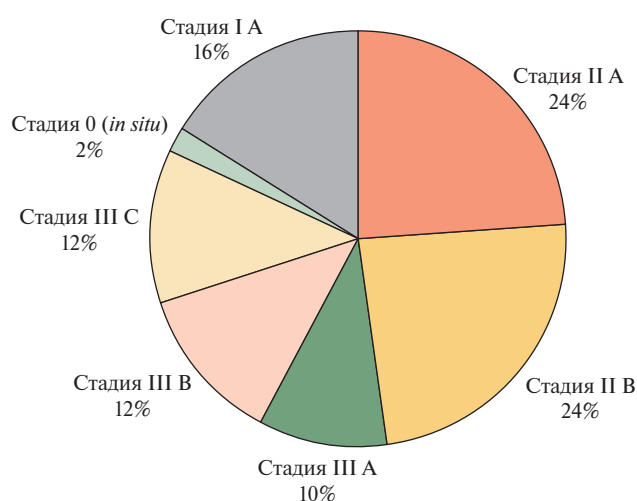


Рис. 1 Стадии PMЖ при включении в исследование. Примечание: PMЖ — рак молочной железы.

Результаты

Обследовано 50 женщин, средний возраст которых составил $46,7 \pm 7$ лет. Неoadъювантная ХТ была назначена 33 (66,0%), а адъювантная ХТ — 17 (34,0%) пациенткам. Все пациентки ($n=50$) имели отрицательный статус HER2-рецептора. BRCA-ассоциированный PMЖ был выявлен у 6 (12,0%), положительный статус рецепторов к эстрогену (ER+) у 29 (58,0%) пациенток. Распределение по стадиям PMЖ представлено на рисунке 1. Наиболее часто регистрируемым клиническим подтипом PMЖ являлся люминальный тип B (рисунок 2).

По данным клинического осмотра средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 24,0

Таблица 2

Динамика АД и ЧСС

Показатель, Ме (Q25; Q75)	Визит 1, включение	Визит 2, 8-12 нед.	Визит 3, 20-24 нед.	Визит 4, 48 нед.
САД, мм рт.ст.	125 (115; 140)	120 (110; 134,3)*	125 (114,3; 138)^	122 (115; 135)^
ДАД, мм рт.ст.	82 (75; 90)	77,5 (70; 85)*	80 (72; 88)*^	80 (73; 85)^
ЧСС, уд./мин	67 (61; 71,5)	74 (68; 78,5)*	73 (67; 81,5)*	64 (61; 71,5)^#

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$): * — по сравнению с визитом 1, ^ — по сравнению с визитом 2, # — по сравнению с визитом 3. АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Показатели АЖ на различных этапах наблюдения

Показатель	Визит 1, включение	Визит 2, 8-12 нед.	Визит 3, 20-24 нед.	Визит 4, 48 нед.
CAVI (R), $M \pm SD$	$6,86 \pm 0,97$	$6,53 \pm 0,97^*$	$6,67 \pm 1,24$	$6,84 \pm 0,92$
CAVI (L), $M \pm SD$	$6,94 \pm 0,94$	$6,53 \pm 0,98^*$	$6,55 \pm 1,07^*$	$6,86 \pm 0,9^*$
слСПВ (R), м/с, Ме (Q25; Q75)	6,90 (6,44; 7,24)	6,54 (6,14; 6,95)*	6,50 (6,17; 7,37)*	6,87 (6,37; 7,31)
слСПВ (L), м/с, $M \pm SD$	$7,18 \pm 0,72$	$6,54 \pm 0,8^*$	$6,78 \pm 0,65^{*^{\wedge}}$	$6,94 \pm 0,67^{\wedge}$
кфСПВ, м/с, $M \pm SD$	$8,31 \pm 1,31$	$7,48 \pm 1,51^*$	$8,34 \pm 1,67^{\wedge}$	$9,26 \pm 2,21^{*^{\wedge\#}}$
Индекс Stelari, Ме (Q25; Q75)	8,55 (6,58; 12,35)	7,80 (5,9; 10,48)	9,85 (7,85; 12,03)^	10,90 (6,8; 17,2)*^#
Индекс haStart, Ме (Q25; Q75)	6,6 (6,0; 7,7)	6,0 (4,9; 7,0)	6,1 (5,4; 7,0)	6,6 (5,3; 7,5)
SI b (R), Ме (Q25; Q75)	3,85 (3,01; 5,10)		3,63 (3,21; 4,83)	4,16 (3,51; 5,23)
SI b (L), Ме (Q25; Q75)	3,83 (2,79; 4,72)		3,97 (3,13; 4,96)	4,1 (3,3; 5,27)

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$): * — по сравнению с визитом 1, ^ — по сравнению с визитом 2, # — по сравнению с визитом 3. АЖ — артериальная жесткость, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), слСПВ — сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс, SI b — индекс жесткости (R) — справа и (L) — слева, Stelari и haStart — новые отечественные индексы жесткости.

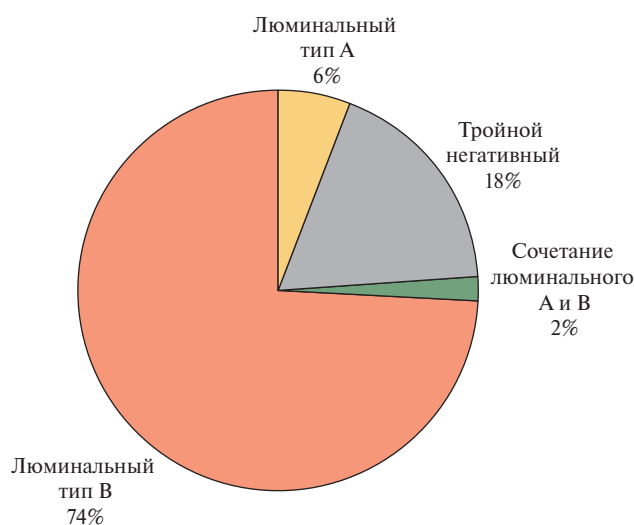


Рис. 2 Клинические подтипы РМЖ при включении в исследование. Примечание: РМЖ — рак молочной железы.

(21,2; 29,3) кг/м^2 (таблица 1). Пациенток, страдающих сахарным диабетом 1 или 2 типов, в выборке не было.

Среднее систолическое АД составило 125,0 (115,0; 140,0) мм рт.ст., диастолическое АД 82,0 (75,0; 90,0) мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 67,0 (61,0; 71,5) уд./мин. У 14 (28,0%) пациенток имела АГ. Антигипертензивная терапия назначалась согласно рекомендациям Российского

кардиологического общества (РКО) 2020г, актуальным на момент включения пациенток в исследование [10]. При включении в исследование значимых отклонений от нормы показателей клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, а также стандартной ЭКГ не выявлено.

Динамика показателей АД и ЧСС (таблица 2), влияние которых нельзя исключить при оценке некоторых показателей АЖ, показала значимое снижение систолического и диастолического АД и значимое увеличение ЧСС на визите 2, которые не сохранялись к визиту 4: при сравнении значений визита 4 с визитом 1 достоверные различия показателей отсутствовали.

Анализ динамики показателей АЖ выявил значимые различия таких параметров, как кфСПВ и индекс Stelari, CAVI для правой (R-CAVI) и левой сторон (L-CAVI), слСПВ для R и L (таблица 3).

Динамическое наблюдение за индексом CAVI выявило его достоверное снижение по сравнению с исходными данными на этапе завершения применения доксорубина (визит 2), с сохранением данного тренда на этапе использования таксанового компонента (визит 3) с последующим достоверным ростом данного показателя. Значение CAVI на 4 визите достоверно превышало его значение на этапе завершения таксана (визит 3), при этом достоверно не отличалось от визита включения.

Показатели, отражающие слСПВ (R) и слСПВ (L), достоверно снижались на визите 2 (завершение

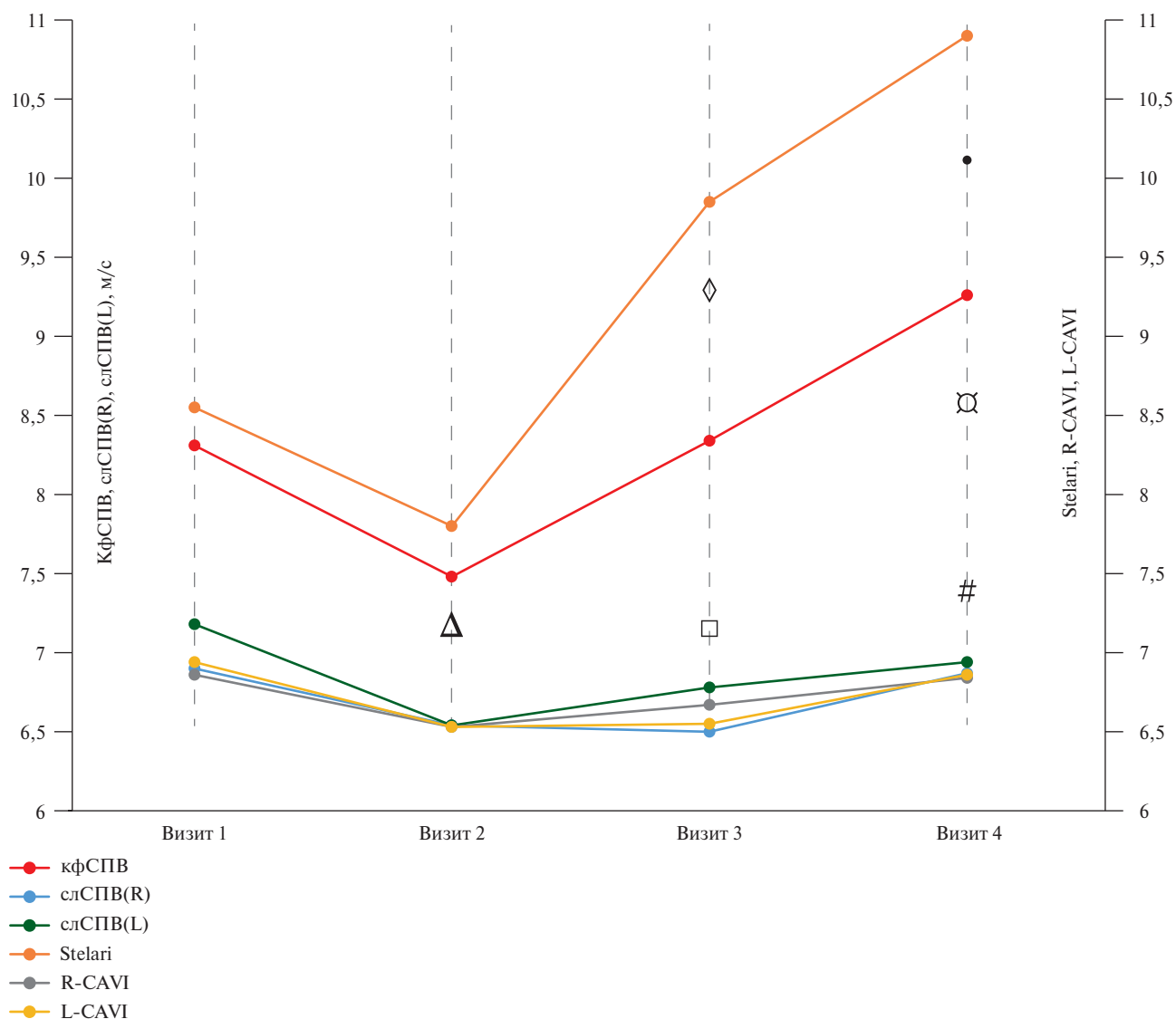


Рис. 3 Динамика показателей АЖ на всех этапах наблюдения.

Примечание: различия достоверны: Δ — между визитами 1 и 2 для всех показателей, кроме Stelari; □ — между визитами 1 и 3 для L-CAVI, слСПВ (R) и слСПВ (L); ◇ — между визитами 2 и 3 для кфСПВ и Stelari; • — между визитами 1 и 4 для кфСПВ и Stelari; □ — между визитами 2 и 4 для кфСПВ, Stelari, слСПВ (L); # — между визитами 3 и 4 для кфСПВ, Stelari, L-CAVI.

АЖ — артериальная жесткость, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс, слСПВ — сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны: (R) — справа и (L) — слева, Stelari — новый отечественный индекс жесткости. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

введения доксорубина) и визите 3 (введение таксанового компонента) при сравнении с исходными значениями до начала ХТ (визит 1). При динамическом анализе на визите 3 и визите 4 выявлен тренд к увеличению показателя слСПВ (L) в виде достоверно более высоких значений, чем на визите 2.

При анализе кфСПВ, выявлена статистически значимая динамика в виде ее увеличения от визита 1 к визиту 4 (рисунок 3). Также обнаружено промежуточное достоверное снижение кфСПВ на визите 2 по сравнению с результатами и 1-го и 3-го визитов, которое являлось обратимым. Схожую динамику обнаружил новый отечественный показатель Stelari: его значение на визите 4 было значимо выше, чем на

визите 1 до начала ХТ, с аналогичным промежуточным достоверным его снижением на визите 2 (окончание антрациклинового компонента ХТ).

Для таких показателей, как индекс haStart и индекс жесткости β значимых различий между визитами обнаружено не было. Вышеописанные тренды динамических изменений показателей жесткости наглядно представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Имеющиеся немногочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что определение особенностей реагирования сосудистой стенки на противоопухолевое лечение является перспектив-

ным направлением, требующим детального изучения. Так, в исследовании случай-контроль выборка больных РМЖ ($n=52$) наблюдалась на протяжении 15 мес. от начала ХТ и проходила оценку на предмет изменения эндотелиальной функции и АЖ [11]. Исходно достоверных различий между исследуемой группой РМЖ и практически здоровыми добровольцами ($n=104$) не отмечалось, а в конечной точке наблюдения у исследуемой группы в сравнении с контролем значительно ухудшились показатели кфСПВ и поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии, что отмечалось и при сравнении данных показателей внутри самой группы РМЖ в динамике между точками Т0 (до начала ХТ) и Т3 (15 мес. от начала ХТ): для СПВ с $7,43 \pm 1,68$ м/с в точке Т0 до $8,18 \pm 2,00$ м/с в точке Т3 ($p=0,01$), для поток-опосредованной дилатации с $6,95 \pm 2,86\%$ в точке Т0 до $5,03 \pm 2,83\%$ в точке Т3 ($p=0,006$).

В систематическом обзоре [12] проанализированы 16 исследований с участием больных РМЖ, которым проводились ХТ (в т.ч. и АСХТ), таргетная, лучевая и гормонотерапия, а также в нескольких точках оценивались различные показатели, отражающие артериальное ремоделирование. Сравнение показателей проводилось как внутри самой группы РМЖ (сравнение до/после лечения), так и с группами контроля. Была выявлена связь между противоопухолевым лечением (за исключением гормонотерапии тамоксифеном) и негативным сосудистым ремоделированием (рост СПВ, увеличение толщины комплекса интима-медиа, ухудшение эндотелий-зависимой и поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии).

Полученные нами данные дополняют результаты собственной ранее опубликованной работы, в которой было выявлено промежуточное снижение показателя кфСПВ (сопровождавшееся достоверным снижением показателей АД и ростом ЧСС), на визите соответствовавшем завершению введения доксорубина [13]. Дальнейшее отслеживание динамики изменения сосудистой жесткости привело к выявлению достоверного увеличения кфСПВ в точке визита 4 через 48 нед. от начала ХТ при возвращении показателей АД и ЧСС к исходным значениям до начала ХТ (отсутствие достоверной разницы между визитом 1 и визитом 4), что может отражать как кумулятивный васкулотоксический эффект ХТ, так и возможную репаративную реакцию сосудистой стенки на воздействие агрессивного ХТ-компонента и свидетельствует об истинном повышении АЖ, а не об изменениях СПВ, обусловленных возможными изменениями АД. Отмеченное ранее промежуточное снижение показателей АЖ может быть обусловлено как влиянием достоверного снижения АД, так и возможным изменением сосудистой стенки в результате повреждения и частичной гибели клеток сосудистого матрикса под

воздействием химиотерапевтического агента, что было показано в единичных экспериментальных исследованиях [14]. Для обоих классов препаратов характерно негативное воздействие на эндотелиальные клетки, провоцирующее их дисфункцию, что подтверждается исследованием, описывающим снижение показателей поток-опосредованной и нитрат-опосредованной вазодилатации у пациентов, получавших терапию паклитакселом [15]. Рассматривая отдельно каждую группу препаратов, важно упомянуть, что антрациклины помимо прямого повреждающего воздействия на эндотелий и активации механизмов апоптоза и слищивания эндотелиальных клеток, провоцируют снижение пролиферативного потенциала оставшихся, "выживших" клеток [16], угнетают функцию сосудистых гладкомышечных клеток, важных участников матрикса сосудистой стенки, в т.ч. имеющих разные фенотипы и участвующих в регуляции АЖ [14]. Препараты группы таксанов способны индуцировать экспрессию генов, отвечающих за выработку провоспалительных цитокинов, которые также участвуют в каскаде эндотелиальной дисфункции [17]. Экспериментальные работы зарубежных коллег демонстрируют негативные последствия введения антрациклинов лабораторным животным, выражающиеся в виде повышения проницаемости сосудистой стенки, нарушении NO (оксид азота)-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, усиления фенилэфрин-опосредованной вазоконстрикции [14, 18]. В контексте обнаруженных изменений нельзя не упомянуть и о липофильных свойствах как антрациклинов так и таксанов, способности антрациклинов накапливаться в миокарде, печени и костном мозге, таксанов — в жировой ткани и в органах с высоким ее содержанием (а также в ткани печени, легких, костном мозге) и сохраняться в организме дольше плазменного периода выведения — до нескольких недель при многократном применении, даже несмотря на снижение плазменной концентрации. Данные кумулятивные свойства способствуют замедленному высвобождению метаболитов препаратов и, соответственно, некоторому пролонгированию токсических эффектов [19, 20]. Таким образом, пациенты, имеющие более высокие значения ИМТ, и, соответственно, большее содержание жировой ткани, получали большую нагрузочную дозу обоих препаратов, рассчитывавшуюся по площади поверхности тела, и имели больший субстрат для накопления препарата, пролонгации его высвобождения и реализации токсических эффектов. В настоящем исследовании каждая вторая пациентка при включении в исследование имела избыточную массу тела или ожирение, что также может объяснять полученные нами тренды динамики АЖ со снижением ряда показателей на этапах введения ХТ и последующим ускоренным их ростом.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с приведенными выше работами коллег, несмотря на наличие некоторой разнородности в выборках пациентов с точки зрения сердечно-сосудистого анамнеза, режимов ХТ и периодичности оценки показателей АЖ.

Согласно литературным данным, среднее увеличение показателя кфСПВ в популяции составляет $\sim 0,1$ м/с в год, что эквивалентно увеличению на 1 м/с каждые 10 лет [21, 22]. Рост кфСПВ на 1 м/с соответствует увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и событий на $\sim 15\%$ [23]. Это подчеркивает важность обнаруженного нами ускорения роста СПВ на $0,95 \pm 2,57$ м/с за 48 нед. наблюдения, т.е. на ~ 1 м/с в год. Соответственно, в данной категории больных в сравнении с сопоставимыми по возрасту, полу и факторам риска представителями популяции будет иметь место ускоренное сосудистое старение и более высокие риски развития сердечно-сосудистых осложнений в результате получения ими ранее АСХТ.

В работе зарубежных коллег [24], оценивающей прогностическую ценность определения АЖ для выявления ассоциированной с ХТ кардиотоксичности на выборке из 67 больных РМЖ, получивших антрациклин-содержащую и анти-HER2-терапию, на основании ROC-анализа приводятся следующие данные: значение кфСПВ 9,2 м/с предсказывало ассоциированную с ХТ кардиотоксичность с чувствительностью 94% и специфичностью 73% (положительная прогностическая ценность 67% (95% доверительный интервал: 0,56-0,77) и отрицательная прогностическая ценность 95,2% (95% доверительный интервал: 0,76-0,97)). Этот результат представляет большой интерес, т.к. скрининг популяции пациентов, получавших АСХТ, и выявление лиц, имеющих и/или пересекающих указанное в исследовании пороговое значение кфСПВ, позволит более прицельно отслеживать их после завершения противоопухолевого лечения в периоде ремиссии и своевременно проводить углубленные диагностические и лечебные мероприятия.

Существует понятие субклинической кардиотоксичности, соответствующей снижению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 10\%$ от исходного уровня или $< 53\%$ и/или снижению показателя глобальной продольной деформации (GLS) $> 15\%$ [25] от исходного уровня без сопутствующих клинических признаков. Вероятно, можно предположить и наличие субклинического поражения артериальной стенки как органа-мишени на фоне ХТ, эквивалентом которой могло бы являться выявление повышения показателей АЖ при сравнении с исходными их значениями до начала противоопухолевого лечения и/или превышения показателями установленного порогового уровня в течение года от начала лечения. Так, полученная нами динамика ФВ ЛЖ,

оценка которой проводилась у всех обследованных пациенток, не обнаружила статистически значимого различия на всех этапах наблюдения. Выявлена лишь тенденция к снижению данного показателя при сравнении исходных значений визита 1 — 64,5% и визита 4 через 48 нед. — 62,6%, которая, однако, не достигла статистической значимости ($p=0,06$). Полученные нами результаты в совокупности с результатами коллег [24], подчеркивающими важность оценки АЖ в отношении риска развития сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ, свидетельствуют о значимости реагирования артериальной стенки и возможности с ее помощью выявления пациентов группы риска.

Определение АЖ у группы пациентов, получавших ХТ и не проявивших признаки кардиотоксичности, т.е. имеющих низкий риск ее развития, также представляет собой особую зону интереса ввиду потенциального ухода этих "пациентов из поля зрения" терапевта/врача общей практики в периоде ремиссии онкозаболевания.

Ограничения исследования. Малый размер выборки обследованных пациентов.

Заключение

Динамическое наблюдение за состоянием АЖ у больных РМЖ на фоне комбинированной АСХТ позволило выявить увеличение кфСПВ на 0,95 м/с в год, что превышает средние значения данного показателя в популяции и свидетельствует об ускорении сосудистого старения и возрастании сердечно-сосудистого риска. Учитывая схожую динамику и сопоставимость трендов изменения различных показателей АЖ, оптимально ее оценку следует проводить исходно с дальнейшим ежегодным анализом. Все представленные в исследовании методы оценки АЖ продемонстрировали свою информативность у больных РМЖ после курса комбинированной АСХТ. Выбор метода в большей степени будет определяться возможностями и технической оснащенностью лечебного учреждения. Однако в качестве предпочтительного метода в соответствии с рекомендациями, по-прежнему, остается определение кфСПВ, динамика которой имела наиболее выраженный тренд и в нашем исследовании. Контроль состояния АЖ у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в особенности препараты антрациклинового ряда, может явиться перспективным методом обнаружения бессимптомного поражения сосудистой стенки и позволит оптимизировать протоколы ведения данной группы больных для эффективной профилактики развития сердечно-сосудистых последствий противоопухолевого лечения.

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

Литература/References

1. Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komiakhov AV, et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). Tumors of the Female Reproductive System. 2023;19(3):16-24. (In Russ.) Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(3):16-24. doi:10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74:229-63. doi:10.3322/caac.21834.
3. Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV, et al. Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology. 2023;22(5):5-13. (In Russ.) Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5-13. doi:10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
4. Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, et al. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. JCO. 2012;30:2232-9. doi:10.1200/JCO.2011.40.1273.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43:4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
6. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
7. Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). Eurasian Heart Journal. 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.
8. Zhirnova OA, Tkachenko SB, Pestovskaya OR. Qualitative and quantitative analysis of arterial wall movement using tissue Doppler imaging. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2010;(9):25-31. (In Russ.) Жирнова О.А., Ткаченко С.Б., Пестовская О.Р. Качественный и количественный анализ движения артериальной стенки методом тканевой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;(9):25-31. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-25-31.
9. Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, et al. Stelari Start index — a new promising indicator of vascular stiffness. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2022;21:96-103. (In Russ.) Бахолдин И.Б., Миягин В.А., Талов А.В. и др. Индекс Stelari Start — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022;21:96-103. doi:10.37903/vsgma.2022.311.
10. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines. 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Anastasiou M, Oikonomou E, Theofilis P, et al. Prolonged impact of anti-cancer therapy on endothelial function and arterial stiffness in breast cancer patients. Vascu Pharmacol. 2023;152:107195. doi:10.1016/j.vph.2023.107195.
12. Bonsignore A, Brahmabhatt P, Mina DS, et al. Adverse vascular functional and structural changes secondary to breast cancer and its treatments with adjuvant therapy: A systematic review. SN Compr Clin Med. 2021;3:1561-74. doi:10.1007/s42399-021-00859-7.
13. Yushchuk EN, Medvedeva EG, Filonenko DA, et al. Features of arterial stiffness dynamics during chemotherapy for breast cancer. Therapeutic Archive. 2023;95(8):621-6. (In Russ.) Ющук Е.Н., Медведева Е.Г., Филоненко Д.А. и др. Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы. Терапевтический Архив. 2023;95(8):621-6. doi:10.26442/00403660.2023.08.202327.
14. Vassilakopoulou M, Mountzios G, Papamechal C, et al. Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. Vascu Pharmacol. 2010;53:115-21. doi:10.1016/j.vph.2010.05.002.
15. Narezkina A, Narayan HK, Zemljic-Harpe AE. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity. Clin Sci (Lond). 2021;135:1311-32. doi:10.1042/cs20200301.
16. Bosman M, Favere K, Neutel CHG, et al. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice. Toxicol Lett. 2021;346:23-33. doi:10.1016/j.toxlet.2021.04.015.
17. Fitzpatrick FA, Wheeler R. The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents. Int Immunopharmacol. 2003;3:1699-714. doi:10.1016/j.intimp.2003.08.007.
18. Ivanova GT. Effect of doxorubicin on the reactivity of rat mesenteric arteries. J Evol Biochem Phys. 2022;58:1914-25. doi:10.1134/s0022093022060205.
19. Nicoletto RE, Ofner CM. Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. Cancer Chemother Pharmacol. 2022;89:285-311. doi:10.1007/s00280-022-04400-y.
20. Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel monotherapy: An updated literature review. Clin Pharmacokinet. 2018;57:7-19. doi:10.1007/s40262-017-0563-z.
21. Parikh JD, Hollingsworth KG, Kunadian V, et al. Measurement of pulse wave velocity in normal ageing: Comparison of vicorder and magnetic resonance phase contrast imaging. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:50. doi:10.1186/s12872-016-0224-4.
22. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP, et al. Cumulative muscle mass and blood pressure but not fat mass drives arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression in the young population and is unrelated to vascular organ damage. Hypertens Res. 2023;46:984-99. doi:10.1038/s41440-022-01065-1.
23. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
24. Şahin M, Kazaz SN, Kartaler F, et al. Arterial stiffness may predict subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients. Cardiovasc Toxicol. 2024;24:375-84. doi:10.1007/s12012-024-09841-w.
25. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, et al. BSE and BCOS guideline for thoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. JACC Cardio Oncol. 2021;3:1-16. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.011.

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024 "Достижения российской детской ревматологии"

Драпкина О.М.^{1,2}, Алексеева Е.И.^{3,4,5}, Никишина И.П.⁶, Дворяковская Т.М.^{3,4,5}, Кабанова А.И.⁴, Салугина С.О.⁶, Крехова Е.А.^{3,4}, Кокина М.Ю.^{3,4}, Каледа М.И.⁶, Кriuлин И.А.^{4,5}, Гарбузова Е.В.¹, Ливзан М.А.⁷, Ершова А.И.¹, Насонов Е.Л.^{6,8}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГАУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ⁴ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России. Москва; ⁵Ассоциация детских ревматологов. Москва; ⁶ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой". Москва; ⁷ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ⁸Общероссийская общественная организация "Ассоциация ревматологов России". Москва, Россия

Ключевые слова: совет по терапевтическим наукам РАН, ревматология, ревматические заболевания, таргетная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/02-2025

Принята к публикации 15/04-2025



Для цитирования: Драпкина О.М., Алексеева Е.И., Никишина И.П., Дворяковская Т.М., Кабанова А.И., Салугина С.О., Крехова Е.А., Кокина М.Ю., Каледа М.И., Кriuлин И.А., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И., Насонов Е.Л. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024 "Достижения российской детской ревматологии". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4371. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4371. EDN OPHMZY



Achievements in Russian Pediatric Rheumatology: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences

Drapkina O.M.^{1,2}, Alexeeva E.I.^{3,4,5}, Nikishina I.P.⁶, Dvoryakovskaya T.M.^{3,4,5}, Kabanova A.I.⁴, Salugina S.O.⁶, Krekhova E.A.^{3,4}, Kokina M.Yu.^{3,4}, Kaleda M.I.⁶, Kriuulin I.A.^{4,5}, Garbuzova E.V.¹, Livzan M.A.⁷, Ershova A.I.¹, Nasonov E.L.^{6,8}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian University of Medicine. Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow; ⁴National Medical Research Center for Children's Health. Moscow; ⁵Paediatric Rheumatology Society. Moscow; ⁶V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Moscow; ⁷Omsk State Medical University. Omsk; ⁸Russian Public Organization "Association of rheumatologists of Russia". Moscow, Russia

Keywords: Internal Medicine Sciences' Council of the Russian Academy of Sciences, rheumatology, rheumatic diseases, targeted therapy.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Alexeeva E.I. ORCID: 0000-0002-3874-4721, Nikishina I.P. ORCID: 0000-0003-1842-0348, Dvorya-

kovskaya T.M. ORCID: 0000-0002-8165-6401, Kabanova A.I. ORCID: 0009-0005-0577-3605, Salugina S.O. ORCID: 0000-0003-3689-431X, Krekhova E.A. ORCID: 0000-0001-5732-8873, Kokina M.Yu. ORCID: 0000-0002-3466-2868, Kaleda M.I. ORCID: 0000-0002-0513-6826, Kriuulin I.A. ORCID: 0000-0003-2370-3182, Garbuzova E.V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M.A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Nasonov E.L. ORCID: 0000-0002-1598-8360.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Алексеева Е.И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, НИИ детской ревматологии, руководитель, зав. ревматологическим отделением; директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент "Ассоциации детских ревматологов", ORCID: 0000-0002-3874-4721, Никишина И.П. — к.м.н., зав. лабораторией ревматических заболеваний детского возраста, ORCID: 0000-0003-1842-0348, Дворяковская Т.М. — д.м.н., зав. лабораторией иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии; кафедра педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, профессор, ORCID: 0000-0002-8165-6401, Кабанова А.И. — аспирант, ORCID: 0009-0005-0577-3605, Салугина С.О. — д.м.н., лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, в.н.с., ORCID: 0000-0003-3689-431X, Крехова Е.А. — к.м.н., ревматологическое отделение НИИ детской ревматологии, врач-ревматолог, кафедра педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров, доцент, индустриальная лаборатория поддержки принятия врачебных решений на базе технологий искусственного интеллекта, н.с., ORCID: 0000-0001-5732-8873, Кокина М.Ю. — аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, лаборатория иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии, м.н.с., ORCID: 0000-0002-3466-2868, Каледа М.И. — к.м.н., лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, с.н.с., ORCID: 0000-0002-0513-6826, Кriuлин И.А. — к.м.н., лаборатория иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии, с.н.с., ORCID: 0000-0003-2370-3182, Гарбузова Е.В.* — лаборатория клиникоми, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М.А. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиникоми, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Насонов Е.Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, н.с., президент "Ассоциации ревматологов России", заслуженный деятель науки Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-1598-8360].

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 26/02-2025

Accepted: 15/04-2025

For citation: Drapkina O. M., Alexeeva E. I., Nikishina I. P., Dvoryakovskaya T. M., Kabanova A. I., Salugina S. O., Krekhova E. A., Kokina M. Yu.,

Kaleda M. I., Kriulin I. A., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I., Nasonov E. L. Achievements in Russian Pediatric Rheumatology: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4371. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4371. EDN OPHMZY

AB3 — аутовоспалительные заболевания, вГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, РЗ — ревматические заболевания, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ЮА — ювенильные артриты.

25.11.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное достижениям российской детской ревматологии. Целью данного Заседания стало обсуждение актуальных вопросов педиатрической ревматологической практики. 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 (РФ) Драпкина О. М. и академик РАН, д.м.н., профессор, президент Общероссийской общественной организации "Ассоциация Ревматологов России", научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заслуженный деятель науки РФ Насонов Е. Л. В ходе заседания были заслушаны доклады Алексеевой Е. И., Никишиной И. П., Дворяковской Т. М., Салугиной С. О., Креховой Е. А., Каледы М. И., а также Криулина И. А. За докладами следовало активное обсуждение участниками Совета.

Тема доклада: Инновационные возможности таргетной терапии в лечении иммуновоспалительных заболеваний у детей.

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) — тяжелые заболевания мультифакторной природы, характеризующиеся генерализованным поражением всех органов и систем, развитием полиорганной недостаточности, приводящие к инвалидизации, снижению качества жизни детей и их семей, а в ряде случаев — к преждевременной смерти пациентов. Лечение РЗ — это одна из сложнейших и актуальных задач детской ревматологии. Парадигма лечения РЗ — "Лечение до цели" (Treat to target), цель — это ремиссия, которая должна

быть достигнута в короткие сроки, до развития необратимых изменений [1].

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России в течение 20 лет проводится когортное открытое исследование эффективности и безопасности "таргетной" терапии РЗ у детей с целью разработки концепции персонализированного лечения и ее внедрения в реальную клиническую практику. К "таргетным" препаратам в ревматологии относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к широкому спектру "провоспалительных" цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и др., мАТ, индуцирующие деплецию В-клеток или блокирующих ко-стимуляцию Т-клеток, а также низкомолекулярные синтетические препараты, блокирующий JAK (Janus kinase).

В исследование включено 2764 ребенка, получавших таргетные препараты с различным механизмом действия. Результаты исследования показали, что персонифицированное применение таргетных препаратов при первичном назначении индуцирует ремиссию более чем у 70% пациентов с РЗ. Переключение на препарат с другим механизмом действия при первичной/вторичной неэффективности и/или непереносимости проводимой терапии в соответствии с современной парадигмой обеспечивает достижение ремиссии в 97% случаев без назначения глюкокортикоидов [2-5].

Внедрение секвенирования нового поколения генов при моногенных аутовоспалительных синдромах (АВС) позволяют на ранних стадиях болезни инициировать патогенетическую терапию и индукцию ремиссии у 85% пациентов.

Для обеспечения доступности все "таргетные" препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)¹; пациенты с юношеским артритом с системным началом — в программу "14 высокочастотных нозологий", дети с 4-мя АВС обеспечиваются канакинумабом фондом "Круг Добра"; в программе

¹ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 16.04.2024) "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

Государственных гарантий, в части оказания помощи детям с иммуновоспалительными заболеваниями, проведена перекалькуляции стоимости всех видов высокотехнологичной медицинской помощи с учетом применяемых "таргетных" препаратов и включены 4 ABC; все РЗ включены в Перечень заболеваний или состояний, при которых допускается применение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции².

Таким образом, таргетная, персонализированная терапия иммуновоспалительных РЗ в соответствии с парадигмой "лечение до цели" обеспечивает достижение ремиссии, полное восстановление функций и возвращение детей к полноценной жизни.

Тема доклада: Континуум хронических воспалительных заболеваний суставов — "родом из детства".

Никишина Ирина Петровна — к.м.н., заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой"

Хронические воспалительные заболевания суставов, имеющие дебют в детском возрасте, относятся к спектру наиболее распространенных РЗ и являются одной из частых причин развития функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата как транзиторного на фоне активного воспаления, так и необратимого характера. Ювенильные артриты (ЮА) не ограничиваются рамками детского возраста и сопровождают пациента всю его жизнь [6]. Большинство клинических вариантов ЮА имеют свои эквиваленты у взрослых, но существенно отличаются по своим частотным характеристикам. Так, например, серопозитивный по ревматоидному фактору ревматоидный артрит (РА), являющийся одним из наиболее распространенных РЗ у взрослых, составляет не более 5% от всех вариантов ЮА. И, напротив, ассоциированный с наличием антинуклеарного фактора субтип ЮА, сопряженный с высоким риском развития увеита, считается казуистической редкостью при начале заболевания во взрослом возрасте [6, 7]. Несмотря на бесспорные доказательства единого континуума воспалительных заболеваний суставов у детей и взрослых, ни одна из нозологических форм артрита не носит одного и того же названия в педиатрических классификациях и у взрослых. Наличие терминологических разногласий между педиатрами и ревматологами-интернистами для обозначения определенных клинических вариантов артрита могут выступать в качестве существенно-

го ограничения для обеспечения успешной преемственности между детской и взрослой ревматологической службами, что обуславливает необходимость сближения классификационных подходов [7, 8].

Ювенильное начало артрита диктует необходимость более агрессивной по сравнению с лечением взрослых пациентов тактики фармакотерапии, что позволит не только купировать активность заболевания, но и создать условия для нормального роста, гармоничного развития, эффективной социализации ребенка в будущем [9]. Тактика раннего использования "таргетных" препаратов, опережающей развитие необратимых повреждений, стала особенно актуальной в последние годы в связи с прослеживаемой тревожной тенденцией к быстрому прогрессированию структурных изменений суставов, хронологически совпавшей с пандемией новой коронавирусной инфекции [10].

Назревшая необходимость внесения коррективов в существующие схемы лечения ЮА и создание эффективной системы преемственности при переходе пациентов из-под опеки педиатров во взрослую ревматологическую службу следует рассматривать в числе наиболее актуальных задач современной медицины [7, 8].

Тема доклада: Вакцинопрофилактика инфекционных осложнений при ревматических заболеваниях у детей.

Дворяковская Татьяна Маратовна — д.м.н., заведующая лабораторией иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Кабанова Анна Игоревна — аспирант ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Пациенты с РЗ чаще болеют инфекциями, чем их здоровые сверстники [11]. Это связано со сложным многофакторным воздействием на организм ребенка врожденной иммунной дисфункции, активности РЗ, сопутствующей патологии и иммуносупрессивной терапии [12]. Пневмококковая и гемофильная инфекции — одни из самых частых причин инфекционных осложнений у пациентов с РЗ, получающих иммунодепрессанты и ГИБП [13]. Вопросы, связанные с вакцинацией и влиянием противоревматической терапии на иммунную эффективность вакцин, мало изучены [14].

² Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-Р "О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению".

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности персонифицированной иммунизации 608 пациентов с ЮА против пневмококковой и гемофильной инфекций в условиях лечения иммунодепрессантами и ГИБП с целью повышения эффективности противоревматической терапии и достижения ремиссии заболевания с минимальным риском развития инфекционных осложнений.

Результаты исследования показали, что вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций через 4 недели обеспечивает адекватный иммуногенный ответ — достижение защитного титра специфических антимикробных антител более чем у 80% детей с ЮА независимо от применяемой иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии и активности болезни (обострение/ремиссия). Частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков у пациентов с ЮА значительно снижается после вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки, что повышает приверженность противоревматической терапии, о чем свидетельствует статистически достоверное уменьшение частоты отмен метотрексата или ГИБП.

Вакцинация против пневмококка и гемофильной палочки не сопровождается повышением активности основного заболевания, предикторов обострения — высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и кальпротектина в сыворотке крови; безопасна, хорошо переносится и не сопровождается развитием вакцинальных реакций и побочных явлений у 80% пациентов с ЮА. Местные реакции (боль или гиперемия в месте введения вакцины) зарегистрированы у 17%, общие — 3% пациентов.

Учитывая высокую иммуногенную и клиническую эффективность и безопасность, отсутствие негативного влияния на активность основного заболевания, вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций может быть рекомендована пациентам с ЮА с целью повышения эффективности противоревматической терапии с минимальным риском развития инфекционных осложнений.

Тема доклада: Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — достижения, проблемы и перспективы.

Салугина Светлана Олеговна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой"

Более 20-ти лет назад в мире сформулирована концепция аутовоспаления, развивающегося в организме вследствие аномальной активации клеток врожденного иммунитета, которое возникает "само по себе" при отсутствии повреждения или инфек-

ции. Выделена группа аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), характеризующихся повторяющимися эпизодами лихорадки и другими проявлениями системного воспаления, при этом исключены инфекции, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния и другие известные возможные причины [15-17]. У части пациентов обнаружены генетические мутации (моногенные АВЗ). Наиболее изученными из них являются 4 периодических лихорадочных синдрома, включая FMF (Familial Mediterranean fever), CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome), TRAPS (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), HIDS/MKD (Hyper IgD Syndrome/Mevalonate kinase deficiency), для которых разработаны классификационные критерии, клинические рекомендации, включая утвержденные в РФ в 2023г [18, 19]^{3,4,5}. В рамках международного проекта EUROFEVER, основанного педиатрами ревматологами, с 2008г в мире ведется регистр АВЗ, который включает к 2024г 5800 пациентов. АВЗ стали неотъемлемой частью как детской, так и взрослой ревматологии. За последнее десятилетие в базу данных федерального ревматологического центра (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) включены 444 пациента с АВЗ, из них 240 с классическими периодическими лихорадками. Охарактеризованы их клиничко-лабораторные проявления, выделены маркеры воспаления как в активный период болезни, так и во время ремиссии. Большое внимание при изучении моногенных АВЗ отводится генетическому тестированию. Наличие современных технологий секвенирования экзосом/генома позволяют вовремя установить диагноз и начать "таргетную" терапию чтобы избежать развития потенциально опасных осложнений. Среди ряда осложнений, развивающихся при данных заболеваниях, АА-амилоидоз занимает ведущее место и обуславливает неблагоприятный прогноз вплоть до летального исхода. Наличие персистирующего системного воспаления в сочетании с прогностически неблагоприятными признаками являются основанием для как можно более раннего начала таргетной терапии. Таргетной мишенью при моногенных АВЗ является ИЛ-1 β , который в избытке вырабатывается при моногенных АВЗ, а ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб,

³ Клинические рекомендации Минздрава России "Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)", 2023г.

⁴ Клинические рекомендации Минздрава России "Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)", 2023г.

⁵ Клинические рекомендации Минздрава России "Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз)", 2023г.

анакинра) в течение уже более 15 лет применяются в мире и в России и зарегистрированы в качестве эффективных средств как при основных моногенных АВЗ (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD), так и при мультифакториальных АВЗ (ЮА с системным началом, болезнь Стилла взрослых) [20, 21]. Данные федерального центра показывают, что 41,9–44,9% больных с CAPS и TRAPS, а также 14,3% больных FMF получают терапию канакинумабом с хорошим эффектом. Также с успехом используется и препарат короткого действия — анакинра у 22,6% больных. Разработана маршрутизация пациентов с подозрением на АВЗ, а также определены возможности продолжения дорогостоящей терапии, назначенной в стационаре. Большую помощь в обеспечении дорогостоящим лечением пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе с моногенными АВЗ, оказывает фонд "Круг добра", созданный в 2021 г по указу президента РФ. Дальнейшее изучение проблемы АВЗ будет способствовать лучшей диагностике и курации пациентов не только с хорошо изученными моногенными АВЗ, но и с более редкими генетически обусловленными формами, а также с рядом мультифакториальных АВЗ, которые встречаются в практике ревматолога.

Тема доклада: Ревматические заболевания у детей в эпоху COVID-19.

Крехова Елизавета Антоновна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Кокина Мария Юрьевна — аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), младший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

Воздействие коронавируса на организм может вызвать иммунопатологические состояния, связанные с дисрегуляцией иммунной системы, вторич-

ный гемофагоцитарный синдром (вГФС). Общие патогенетические механизмы аутоиммунных заболеваний и COVID-19 позволяют предположить, что SARS-CoV-2 может являться триггером развития аутоиммунных РЗ [22].

В ревматологическом отделении ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (Центр) наблюдаются 250 пациентов, у которых РЗ дебютировало после COVID-19, у 115/250 (46%) известна дата перенесенной COVID-19, у 135/250 (54%) пациентов — неизвестна, однако выявлены антитела к вирусу в высоком титре. После COVID-19 зафиксирован дебют: ЮА, (169/250, 67,6%, в т.ч. системного варианта — 72/250, 28,8%), системной красной волчанки, (26/250, 10,4%), юношеского дерматомиозита (15/250, 6%), системного склероза (3/250, 1,2%), некротизирующих васкулитов (28/250, 11,2%), синдрома Кавасаки (9/250, 3,6%). В дебюте заболевания вГФС развился у 45/250 (18%) пациентов и характеризовался более тяжелым течением, чем у пациентов перенесших вГФС до пандемии. Достоверно чаще развивалось поражение почек, легких и печени, достоверно более высокой была активность трансаминаз и лактатдегидрогеназы, концентрация прокальцитонина [23].

SARS-CoV-2 явился триггерным фактором обострения РЗ у 60% пациентов в нашей когорте. В Центре проводится исследование эффективности и безопасности доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к вирусу SARS-CoV-2 тикагевимабом в комбинации с цилгавимабом с участием 300 пациентов со всеми РЗ в возрасте от 12 до 18 лет⁶. Негативного влияния пассивной иммунизации на течение РЗ не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии индексы активности снижались в контрольных точках [24].

Частота развития COVID-19 после проведения доконтактной профилактики составила 3,2/100 пациенто-лет (6/300 (2%) пациентов). Побочных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, пассивная иммунизация обеспечивает высокую степень защиты от COVID-19, не сопровождается обострением/нарастанием активности РЗ, обеспечивает приверженность противоревматической терапии и снижение бремени COVID-19.

Тема доклада: Системные заболевания соединительной ткани у детей: современное состояние вопроса.

Каледа Мария Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматических забо-

⁶ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)" (утв. Минздравом России).

леваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой"

Актуальность изучения системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) у детей связана с их ростом в популяции, трудностью ранней диагностики и неблагоприятным жизненным прогнозом [25, 26]. Особенности формирования СЗСТ обусловлены патопластическим влиянием физиологической эволюции детского организма, возрастной перестройкой иммунной системы [25, 26].

25% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) дебютируют в детском возрасте, чаще возникает гемолитическая анемия, люпус-нефрит, поражение ЦНС, выше частота повреждений органов и риск летальных исходов [26]. Только 13% пациентов имеют безмедикаментозную ремиссию после достижения совершеннолетия [25, 26].

Специфической проблемой детского возраста является моногенная СКВ (до 7%) [26]. Ювенильный дерматомиозит также нередко имеет торпидное течение, часто развивается васкулит, до 52% пациентов могут иметь поражение легких, 18-47% формируют кальциноз [26, 27]. К ведущим факторам неблагоприятного прогноза при системной склеродермии у детей относят развитие легочного фиброза (10-72,7%), легочной артериальной гипертензии (2-10%), поражение желудочно-кишечного тракта (30-64%), тяжелые аритмии (1,5-22,7%) [26, 28]. Отличительной особенностью этого заболевания у детей является инвалидизирующее нарушение пропорций тела с учетом развития болезни в период активного роста [28]. Существенная проблема детского возраста — развитие полиаутоиммунных состояний с большой долей синдрома Шегрена в структуре патологии, формирование перекрестных синдромов на стыке аутоиммунитета и аутовоспаления, аутоиммунитета и первичных иммунодефицитов [26].

В основе ведения пациентов с СЗСТ лежит разработка клинических рекомендаций с созданием персонифицированных программ лечения, основанных на индивидуальных особенностях течения заболевания и направленных на достижение ремиссии/низкой активности как залога для минимизации необратимого повреждения органов и улучшения отдаленного прогноза. Особенностью современной терапии СЗСТ является использование в педиатрии большинства препаратов "off-label" с экстраполяцией схем лечения взрослых на педиатрическую популяцию, что, однако, успешно оправдывает себя в реальной клинической практике. На сегодняшний день педиатрами-ревматологами в РФ накоплен большой опыт применения ГИБП и ингибиторов JAK у детей с СЗСТ, в первую очередь при СКВ с ювенильным началом, в том числе на ранних сроках заболевания [26, 29],

что позволяет оптимистичнее оценивать перспективы лечения подобных пациентов в будущем.

Тема доклада: Вторичный гемофагоцитарный синдром: достижения и перспективы.

Криулин Иван Алексеевич — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) — жизнеугрожающее осложнение инфекционных и аутоиммунных заболеваний, неконтролируемая, фатальная активация врожденного иммунитета с экспансией Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток и макрофагов [30].

Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих ГИБП, особенности течения вГФС у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) на фоне терапии ГИБП мало изучены, летальность по-прежнему остается высокой и колеблется от 8% до 20% [31].

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России проводится исследование особенностей течения вГФС, влияния ГИБП, ответа на различные схемы терапии с целью разработки прогностической модели ранней диагностики, повышения эффективности лечения у детей при РЗ.

В исследование включены 100 пациентов с сЮИА, получавших ("биологически не наивные") и не получавших ("биологически наивные") ГИБП, у которых зарегистрировано 114 случаев вГФС [32].

Результаты исследования показали, что у "биологически не наивных" пациентов такие клинические проявления как сыпь, лимфаденопатия и миалгии встречались достоверно реже, а основные показатели гипервоспаления (концентрация СРБ и ферритина в сыворотке крови) были значимо ниже, чем у "биологически наивных пациентов".

Методом множественного логистического регрессионного анализа разработана прогностическая модель вГФС у пациентов с сЮИА, согласно которой статистически значимыми ранними маркерами развития вГФС являлись лимфаденопатия, сниже-

ние числа эритроцитов, тромбоцитов в крови, концентрации хлоридов и повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Достоверность модели оставляет 95,6%, специфичность — 98%.

Анализ эффективности терапии показал, что в случаях вГФС у пациентов, получавших ГИБП по поводу сЮИА, ответ на одни и те же схемы лечения достигался в достоверно более поздние сроки, чем у не получавших. вГФС удавалось контролировать в 97% случаев, летальный исход наблюдался у трех пациентов.

Применение современных "таргетных" препаратов (анакинры), а также ингибиторов JAK (руксолитиниб) и МАТ к интерферону γ (эмапалумаба) — путь к спасению жизни пациентов с вГФС.

Заключение

РЗ у детей имеют тяжелое течение, зачастую приводят к инвалидизации, а в некоторых случаях — к преждевременной смерти пациентов. В связи с этим лечение этой категории заболеваний является сложной, однако актуальной задачей детской ревматологии и терапии. Таргетная, персонифицированная терапия иммуновоспалительных РЗ в соответствии с парадигмой "лечение до цели" обеспе-

чивает достижение ремиссии, полное восстановление функций и возвращение детей к полноценной жизни. Высокая эффективность терапевтических возможностей, а также взаимное обогащение взрослых и детских ревматологов знаниями, достижениями, опытом позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с РЗ и АВЗ, повысить качество их жизни, обеспечить полноценное социальное функционирование в обществе. Перспективным представляется разработка алгоритма маршрутизации пациентов детского возраста с РЗ при переходе во взрослую ревматологическую службу, внедрение опыта активной и пассивной иммунизации пациентов детского возраста с РЗ в реальную клиническую практику и создание перечня мероприятий по ранней диагностике ауто-воспалительных заболеваний у пациентов детского и взрослого возраста. Также необходимо повышать осведомленность врачей различных специальностей о передовых достижениях в области детской ревматологии.

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

Литература/References

- Rosina S, Rebollo-Giménez AI, Consolaro A, et al. Treat-to-Target in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(11):226-35. doi:10.1007/s11926-023-01112-x.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163-72. doi:10.1007/s10067-011-1720-7.
- Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):381-8. (In Russ.) Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б. и др. Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(5):381-8. doi:10.15690/vsp.v17i5.1954.
- Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: Prospective Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2019;18(1):31-40. (In Russ.) Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б. и др. Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(1):31-40. doi:10.15690/vsp.v18i1.1989.
- Krekhova EA, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, et al. Predictors of Remission in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologicals (Tocilizumab and Canakinumab): A Cohort Study. *Clinical practice in pediatrics*. 2022;17(1):95-112. (In Russ.) Крехова Е. А., Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М. и др. Предикторы достижения ремиссии при терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: когортное исследование. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):95-112. doi:10.20953/1817-7646-2022-7-95-112.
- Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(1):7-17. doi:10.1002/art.40350.
- Nikishina IP, Kostereva OM. Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2018;56(2):138-43. (In Russ.) Никишина И. П., Костарева О. М. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе — проблема преемственности в ведении пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):138-43. doi:10.14412/1995-4484-2018-138-143.
- Nasonov EL, Lila AM, Kriulina TYu, et al. Problems of providing medical care to the population in the profile of rheumatology: results of the all-Russian survey. *Clinical practice in pediatrics*. 2024;19(3):8-22. (In Russ.) Насонов Е. Л., Лиля А. М., Кriuлина Т. Ю. и др. Проблемы оказания медицинской помощи населению по профилю "ревматология": результаты всероссийского опроса. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(3):8-22. doi:10.20953/1817-7646-2024-3-8-22.
- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030.
- Kolkhidova ZA, Nikishina IP, Glukhova SI. Assessment of the damage index and its dynamics in patients with non-systemic variants of juvenile arthritis during the treatment with biologics. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):309-18. (In Russ.) Колхидова З. А., Никишина И. П., Глухова С. И. Оценка индекса

- повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):309-18. doi:10.47360/1995-4484-2024-309-318.
11. Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers, and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:826-31. doi:10.1002/art.40448.
12. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300. doi:10.1002/art.10529.
13. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024. doi:10.1093/ofid/ofu024.
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):449-64. doi:10.1002/acr.25045.
15. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer, 2019. p.820. ISBN: 978-3-319-98604-3, ISBN: 978-3-319-98605-0 (eBook). doi:10.1007/978-3-319-98605-0.
16. Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:5-18. (In Russ.) Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56:5-18. doi:10.14412/1995-4484-2018-5-18.
17. Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):125-32. (In Russ.) Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):125-32. doi:10.14412/1995-4484-2019-125-132.
18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048.
19. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546.
20. Federici S, Martini A, Gattorno M. The Central Role of Anti-IL-1 Blockade in the Treatment of Monogenic and Multi-Factorial Auto-inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2013;4:351. doi:10.3389/fimmu.2013.00351.
21. Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):24-30. (In Russ.) Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике. Современная ревматология. 2021;15(4):24-30. doi:10.14412/1996-7012-2021-4-24-30.
22. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062.
23. Kokina MYu, Fomina DS, Isaeva KB, et al. Features of Clinical and Laboratory Manifestations of Secondary Hemophagocytic Syndrome in Children with Rheumatic Diseases Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19). *Clinical practice in pediatrics.* 2024;19(4):7-16. (In Russ.) Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Исаева К.Б. и др. Особенности клинических и лабораторных проявлений вторичного гемофагоцитарного синдрома у детей с ревматическими заболеваниями, развившимися после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вопросы практической педиатрии. 2024;19(4):7-16. doi:10.20953/1817-7646-2024-4-7-16.
24. Alexeeva EI, Kokina MYu, Fomina DS, et al. Assessment of the safety of the two-component drug of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 (tixagevimab cilgavimab) for pre-exposure prophylaxis of the new coronavirus infection in children with rheumatic diseases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2024;103(5):8-28. (In Russ.) Алексеева Е.И., Кокина М.Ю., Фомина Д.С. и др. Безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(5):8-28. doi:10.24110/0031-403X-2024-103-5-8-28.
25. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents, *Pediatric Clinics of North America.* 2018;65(4):711-37. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.001.
26. Kaleda MI, Nikishina IP. Problems of systemic connective tissue diseases of childhood in historical perspective. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(6):639-49. (In Russ.) Каледа М.И., Никишина И.П. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):639-49. doi:10.47360/1995-4484-2023-639-649.
27. Kobayashi I. Advances in Juvenile Dermatomyositis: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Interstitial Lung Diseases-A Narrative Review. *Children (Basel).* 2024;11(9):1046. doi:10.3390/children11091046.
28. Osminina MK, Geppe NA. Classification, Clinical Picture, and Therapy of Juvenile Scleroderma. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):214-9. (In Russ.) Осминина М.К., Геппе Н.А. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):214-9. doi:10.14412/1995-4484-2015-214-219.
29. Kaleda MI, Nikishina IP. Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(4):99-105. (In Russ.) Каледа М.И., Никишина И.П. Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(4):99-105. doi:10.14412/1996-7012-2024-4-99-105.
30. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
31. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs.* 2020;22(1):29-44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1.
32. Kriulin IA, Alexeeva EI, Shilkrot IYu, et al. Treatment of Secondary Hemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Results of a Cohort Retrospective Study. *Clinical practice in pediatrics.* 2022;17(5):7-19. (In Russ.) Криюлин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю. и др. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(5):7-19. doi:10.20953/1817-7646-2022-5-7-19.

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 19.12.2024 "Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года"

Драпкина О.М.^{1,2}, Маев И.В.², Бордин Д.С.^{2,3,4}, Бакулин И.Г.⁵, Гарбузова Е.В.¹,
Ершова А.И.¹, Ливзан М.А.⁶

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; ⁴ГБУЗ "Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; ⁵ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

Ключевые слова: совет по терапевтическим наукам РАН, гастроэнтерология, хронический гастрит, рак желудка, заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/03-2025

Принята к публикации 15/04-2025



Для цитирования: Драпкина О.М., Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Гарбузова Е.В., Ершова А.И., Ливзан М.А. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 19.12.2024 "Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4386. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4386. EDN ZJSXRV



Key Scientific Achievements in Gastroenterology in 2024: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences

Drapkina O. M.^{1,2}, Maev I. V.², Bordin D. S.^{2,3,4}, Bakulin I. G.⁵, Garbuzova E. V.¹, Ershova A. I.¹, Livzan M. A.⁶

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian University of Medicine. Moscow; ³Tver State Medical University. Tver; ⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Moscow; ⁵I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg;

⁶Omsk State Medical University. Omsk, Russia

Keywords: Internal Medicine Sciences' Council of the Russian Academy of Sciences, gastroenterology, chronic gastritis, stomach cancer, intestinal diseases, non-alcoholic fatty liver disease.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Maev I. V. ORCID: 0000-0001-6114-564X, Bordin D. S. ORCID: 0000-0003-2815-3992, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017.

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 11/03-2025

Accepted: 15/04-2025

For citation: Drapkina O. M., Maev I. V., Bordin D. S., Bakulin I. G., Garbuzova E. V., Ershova A. I., Livzan M. A. Key Scientific Achievements in Gastroenterology in 2024: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4386. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4386. EDN ZJSXRV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заслуженный врач Российской Федерации; зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Маев И.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, проректор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-6114-564X, Бордин Д.С. — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор, кафедра общей врачебной практики и семейной медицины факультета последипломного образования, профессор, ORCID: 0000-0003-2815-3992, Бакулин И.Г. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса, главный внештатный специалист по терапии Северо-западного федерального округа, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Гарбузова Е.В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ливзан М.А. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа, ORCID: 0000-0002-6581-7017].

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЛПС — липополисахарид, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, РЖ — рак желудка, СРК — синдром раздраженного кишечника, ЦП — цирроз печени, ЭНС — энтеральная нервная система, HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, *H. pylori* — *Helicobacter pylori*.

19.12.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное ключевым научным достижениям гастроэнтерологии в 2024г. Целью данного заседания стало обсуждение актуальных вопросов гастроэнтерологической практики, включая проблемы профилактики рака желудка у пациентов с хроническим гастритом, а также приоритетные направления в диагностике и лечении патологии печени и различных заболеваний кишечника. Заседание приветственным словом открыла 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 (РФ), заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России Драпкина О. М. В ходе заседания были заслушаны доклады Бордина Д. С., Ливзан М. А., Маева И. В., Бакулина И. Г. За докладами следовало активное обсуждение участниками Совета.

Тема доклада: Хронический гастрит и профилактика рака желудка.

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последиplomного образования ФГБОУ ВО "Тверской ГМУ" Минздрава России, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ "МКНПЦ им. А. С. Логинова"

В соответствии с современными представлениями диагностика хронического гастрита направлена на уточнение его этиологии и стратификацию риска развития рака желудка (РЖ) у конкретного пациента [1-3]. В международных консенсусах и отечественных клинических рекомендациях подчеркивается, что именно этиология и стадия хронического гастрита определяют дальнейший прогноз, необходимость и кратность динамического наблюдения за больным.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее значимым фактором, вызывающим хронический гастрит, который может прогрессировать до таких тяжелых осложнений как язвенная болезнь, РЖ и MALT-лимфома [1]. При этом у подавляющего большинства пациентов наличие структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудка, обусловленных персистенцией активного

воспалительного процесса, не сопровождается развитием каких-либо специфических клинических проявлений, а у части больных симптомы могут отсутствовать [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о снижении распространенности инфекции в популяции [5]. В исследованиях, выполненных в Санкт-Петербурге, показано уменьшение распространенности *H. pylori* среди населения с 51,4% в 2015г до 32,7% в 2023г [6]. Сопоставимые данные получены в Москве и Московской области, где инфицированность *H. pylori* в 2022-2024гг составила 37,06% населения [7], что оказалось значительно ниже показателя в 2006г — 60,7% [8].

По данным GLOBOCAN IARC 2022г, РЖ среди мужчин занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре онкологической смертности, среди женщин — 7-е и 4-е места, соответственно¹. Вместе с тем важно подчеркнуть, что РЖ — это потенциально предотвратимое заболевание, поскольку в 90% случаев его развитие связано с устранимым причинным фактором — бактерией *H. pylori* [9].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие в РФ отмечается тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от РЖ, остается проблема поздней диагностики и, следовательно, низкой выживаемости больных с момента выявления заболевания. По статистическим данным заболеваемость РЖ за период с 2013г по 2023г снизилась на 16,16%, а смертность — на 27,66%. Вместе с тем в 2023г 40% больных с установленным диагнозом РЖ погибли в течение 1 года наблюдения [10].

В метаанализ Chen YC, et al., объединившем данные 1748 статей из 111 стран мира, продемонстрировано снижение глобальной распространенности *H. pylori* среди взрослых на 15,9% за последние три десятилетия, что сопровождалось снижением заболеваемости РЖ [11]. Однако эксперты сделали акцент на том, что около 35,1% детей и подростков остаются инфицированными *H. pylori*, что в дальнейшем может привести к появлению новых случаев РЖ. Исследование Morgan E, et al., основанное на популяционном моделировании, предполагает рост числа случаев РЖ на 62% в течение последующего 20-летнего периода [12].

В настоящее время в качестве первичной профилактики РЖ рассматривается выявление и эрадикация инфекции *H. pylori*, тогда как под вторич-

¹ Globocan 2022 https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?types=0_1&mode=cancer&cancers=39&sort_by=value1&populations=&group_populations=1 (20 January 2025).

ной профилактикой подразумевается проведение эндоскопического скрининга, задачами которого является диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка и верификация стадии хронического гастрита, а также обнаружение РЖ на ранних стадиях.

Говоря о первичной профилактике РЖ, следует подчеркнуть, что проведение эрадикации необходимо на любой стадии хронического гастрита [2, 3]. Метаанализ Sugano К демонстрирует, что эрадикация *H. pylori* связана со снижением риска развития РЖ с отношением шансов (ОШ) 0,46 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,39-0,55) [13]. Имеются исследования, подтверждающие эффективность эрадикационной терапии как меры канцеропревенции, на основе семейного анамнеза по РЖ. В одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в Южной Корее с участием 1838 родственников первой линии родства больных РЖ установлено, что эрадикационная терапия снижает частоту РЖ на 55% в среднем за 9,2 года наблюдения (ОШ 0,45; ДИ 95%, 0,21-0,94) [14]. Кроме того, эрадикация *H. pylori* приводила к снижению смертности от РЖ у лиц с уже развившимся РЖ на I стадии и перенесших эндоскопическую резекцию опухоли (ОШ 0,61; 95% ДИ, 0,40-0,92) [15]. Самым известным в этом отношении исследованием считается крупномасштабное проспективное исследование, которое проводилось в Тайване на островах Мацзу, где в период с 2004г по 2018г при выявлении инфекции *H. pylori* эрадикационную терапию прошли все жители в возрасте 30 лет и старше [16]. Данная стратегия привела к снижению распространенности *H. pylori* с 64,2% до 15,0%, к снижению числа случаев активной язвенной болезни до 3,0% к 2018г, а также показателей заболеваемости и смертности РЖ на 53% и 25%, соответственно.

Необходимо отметить, что подобная популяционная стратегия эрадикации *H. pylori* является более эффективной мерой профилактики РЖ с точки зрения финансовых затрат, чем эндоскопический скрининг. Например, данные японских исследователей демонстрируют, что стратегия эрадикации *H. pylori* предотвращает развитие 4,47 миллионов случаев РЖ и экономит 28,07 млрд долларов США на их лечение [17].

В условиях растущей антибиотикорезистентности *H. pylori* крайне важным является подбор высокоэффективных схем антибактериальной терапии [18]. На сегодняшний день эффективность трехкомпонентной терапии с амоксициллином и кларитромицином не достигает 90%, и, следовательно, не рекомендуется в качестве терапии первой линии в странах Европы и России. Напротив, четырехкомпонентные режимы, включающие препараты солей висмута, метронидазол или тинидазол, демонстрируют эффективность выше 90% [19].

Поэтому согласно клиническим рекомендациям, предложенным Российской гастроэнтерологической ассоциацией, на территории РФ в качестве терапии первой линии рекомендуется один из следующих режимов эрадикации [2]:

1) Стандартная тройная терапия: ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), усиленная висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день), в течение 14 дней.

2) Классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ингибитором протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

3) Квадротерапия без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию: ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), усиленная метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

Для достижения эффективной терапии немаловажную роль играет комплаенс со стороны пациента. Однако по данным европейского регистра не установлена связь между количеством принимаемых препаратов и степенью комплаенса пациента, что подчеркивает значимость рекомендаций врача и разъяснений в ходе беседы с пациентом пользы и рисков проводимой терапии [20].

Среди других мер по повышению эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* рассматривается включение в схемы лечения ребамипида — препарата с эпителий-протективным действием. Опубликованный в 2014г метаанализ Nishizawa T, et al. показал, что ребамипид повышает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,19-2,53) и снижает частоту развития побочных эффектов от приема антибактериальных препаратов (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376-1,300) [21]. Более поздний метаанализ отечественных авторов подтвердил полученные результаты — ОШ для успешной эрадикации при включении в схему эрадикации ребамипида достигло 1,753 (95% ДИ 1,312-2,343; $p < 0,001$) [22]. По последним данным Европейского регистра ребамипид повышает эффективность эрадикационной терапии в той же степени, что и висмута трикалия децитрат — 93,7% и 93,9%, соответственно [23].

Для стратификации риска развития РЖ у конкретного пациента необходимо определение стадии хронического гастрита, что подразумевает проведение эндоскопического исследования с забором гастробиоптатов с последующей их морфологической оценкой по системе OLGA. Также материал должен быть получен из любых подозрительных участков слизистой оболочки желудка. В настоящее

время при оценке изменений слизистой оболочки желудка у пациента с подозрением на хронический гастрит рекомендуется получить не менее двух биоптатов из антрума и двух биоптатов из тела желудка, тогда как забор биопсийного материала из угла желудка не является обязательным [3].

Динамическое наблюдение требуется пациентам, у которых по данным гистологического исследования выставлена III-IV стадия OLGA/OLGIM и/или имеется распространенная неполная кишечная метаплазия. Кратность наблюдения определяется в соответствии с локальными рекомендациями [2, 3, 24].

Безусловно, в качестве эффективного метода профилактики РЖ может рассматриваться проведение эндоскопического исследования. Так, в Южной Корее благодаря проведению эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта удалось снизить смертность от РЖ на 47%. Кроме того, установлено, что риск смерти от РЖ уменьшался по мере увеличения количества эндоскопических скрининговых исследований, проводимых на одного гражданина: ОШ при однократном исследовании 0,60 (95% ДИ, 0,57-0,63), ОШ при проведении 2-х исследований — 0,32 (95% ДИ, 0,57-0,63), ОШ при проведении 3-х и более исследований — 0,19 (95% ДИ, 0,57-0,63) [25]. Выявление пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка также относится к мерам вторичной профилактики РЖ. Согласно большому количеству исследований, при выявлении локализованного РЖ 5-летняя выживаемость пациентов превышает 90%, при распространенном РЖ 5-летняя выживаемость не превышает 6% [15]. В России по состоянию на 2020г РЖ на I стадии выявлялся в 13% случаев, в 2022г — 17,1%, на 2023г — 18,6% [10]. Наличие таких низких показателей требует проведения модернизации эндоскопической службы. Например, по опыту г. Москвы и Московской области проведение эндоскопии под седацией может повысить обнаружение РЖ на I стадии до 36,0%.

Таким образом, РЖ является следствием длительного течения хронического гастрита и как минимум 90% РЖ обусловлены инфекцией *H. pylori*. Снижение заболеваемости и смертности от РЖ достижимо при успешной реализации мер первичной (выявление и эрадикация *H. pylori*) и вторичной (эндоскопический скрининг пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка и РЖ на I стадии) профилактики.

Тема доклада: Профилактика, диагностика и лечение заболеваний кишечника: дайджест научных исследований 2024.

Ливзан Мария Анатольевна — член-корреспондент РАН, профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО "Омский ГМУ" Минздрава России, главный внештатный терапевт по СФО Минздрава России

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, проректор, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России

Интерес к изучению патологии кишечника и кишечной микробиоты сохранялся среди исследователей и в 2024г. По ключевым словам, включая различные заболевания кишечника и собственно "кишечная микробиота", только в поисковой системе PubMed значится более 5000 работ, опубликованных в течение года. При этом необходимо отметить, что если ранее кишечная микробиота изучалась исключительно в аспекте заболеваний пищеварительного тракта, то на сегодняшний день огромное количество работ посвящено оценке вклада состава и метаболической активности бактерий кишечника на течение других хронических неинфекционных заболеваний, включая хронические нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), кардиоваскулярную патологию, ожирение и сахарный диабет 2 типа [26, 27].

В частности, имеются интересные данные по влиянию модуляции кишечной микробиоты в условиях синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на процесс фиброгенеза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Так, описано, что на фоне повышенной эпителиальной проницаемости происходит транслокация бактериального липополисахарида (ЛПС) из просвета кишки в порталный кровоток [28], после чего ЛПС связывается с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) на иммунных клетках и посредством индукции пути ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB) способствует высвобождению воспалительных цитокинов и активации звездчатых клеток [29].

Важно подчеркнуть, что в исследованиях последних лет вклад микробиоценоза в формирование здоровья макроорганизма оценивается не только на уровне бактериома, но также на уровне вириома и микобиома [30]. Отдельные вирусы могут потенциально оказывать влияние на функционирование оси "микробиота-кишечник-мозг", изменяя качественный состав и численность бактериальных популяций [31], а также взаимодействуя с иммунными и эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника [32]. Микобиом кишечника изучен гораздо меньше, однако описано, что отдельные представители, такие как *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium chrysogenum* и *Candida albicans* могут синтезировать норадреналин и гистамин, участвующие в процессах центральной и периферической нейротрансмиссии [33].

Одним из направлений научного поиска в 2024г стало изучение роли штамма *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) как перспективного пробиотика в со-

ставе комплексной терапии для купирования системного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и регуляции метаболических нарушений при ожирении [34]. *A. muciniphila* — это симбиотическая бактерия, которая способна восстанавливать слой пристеночной слизи и поддерживать целостность эпителиального барьера кишечника [35] Zhang T, et al. установили, что численность *A. muciniphila* в общем составе микробиоты у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона значительно ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно) [36]. В эксперименте введение *A. muciniphila* при ВЗК сопровождалось снижением уровней воспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, уменьшением гистологических показателей воспаления слизистой оболочки кишечника, а также значительными изменениями в составе кишечной микробиоты в виде увеличения доли *Firmicutes* на фоне сокращения представительства *Bacteroidetes* [37].

Помимо этого, несколько исследований показали, что *A. muciniphila* является перспективным кандидатом для профилактики и лечения метаболических нарушений, связанных с ожирением [38-40]. В настоящее время полное понимание того, как *A. muciniphila* влияет на метаболизм, отсутствует. В качестве возможных механизмов обсуждается способность бактерии усиливать термогенез и секрецию глюкагоноподобного пептида-1, одновременно снижая экспрессию белков, связанных с дифференцировкой жировых клеток, и генов транспортеров глюкозы и фруктозы в тонкой кишке; повышать уровень эндоканнабиноидов в подвздошной кишке, которые выполняют функцию контроля воспаления, проницаемости кишечного барьера; снижать уровень ЛПС в плазме [34].

Второе место по частоте тех исследований, которые были проведены в 2024г следует отдать работам по профилактике, диагностике и терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Появились данные о влиянии хронического стресса во время беременности на эпигенетические изменения энтеральной нервной системы (ЭНС) плода, способствующие формированию СРК в будущем. Ключевым молекулярно-генетическим механизмом в данном случае является метилирование ДНК, которое приводит к структурным изменениям в ЭНС и развитию феномена висцеральной гиперчувствительности, который сохраняется и после рождения ребенка, повышая риск развития СРК при воздействии внешних факторов [41]. Помимо этого, на фоне психологического стресса матери во время беременности посредством активации функциональной оси "гипоталамус-гипофиз-надпочечник" и избыточной продукции кортизола может происходить изменение состава кишечной микробиоты как у самой матери [42], так и у плода [43-45].

В 2024г продолжались исследования механизмов формирования СРК у лиц, перенесших COVID-19. Показано, что вирус SARS-CoV-2 изменяет не столько состав бактериома, сколько состав вириома кишечника. Zuo T, et al., установили, что состав вириома пациентов с COVID-19 отличается такового у здоровых лиц как во время острой фазы инфекции, так и после выздоровления [46]. В составе кишечного вириома у лиц, перенесших COVID-19, отмечено преобладание эукариотических вирусов, среди здоровых лиц — прокариотических вирусов. Кроме того, продемонстрировано, что, реплицируясь в эпителиальных клетках кишечника, вирус SARS-CoV-2 может вызывать повреждение эпителиального барьера с последующим развитием воспаления слизистой оболочки и связанную с ними серотонин-зависимую гиперчувствительность — основные патогенетические факторы, участвующие в развитии симптомов постинфекционного СРК [47].

Огромное количество работ посвящено изучению состава микробиоты у пациентов с СРК. В работе Aggeletopoulou I, et al. объединены данные систематических обзоров и метаанализов, согласно которым для пациентов с СРК характерно нарушение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, уменьшение доли полезных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*) и увеличение потенциально патогенных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*). Отмечено, что подобные изменения микробиома ассоциированы с развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, воспаления малой степени активности оказывает, что в свою очередь, оказывает существенное влияние на функционирование ЭНС и энтерохромафинных клеток. Все эти механизмы лежат в основе развития и персистенции симптомов при СРК [48].

Интересные данные получены в отношении эффективности физических упражнений через модуляцию кишечной микробиоты в достижении контроля над симптомами СРК. В частности, показано, что аэробные упражнения, такие как бег, езда на велосипеде и плавание, способствуют не только уменьшению выраженности гастроинтестинальных симптомов, но также приводят к увеличению разнообразия и численности полезных кишечных бактерий, включая роды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые обладают противовоспалительными свойствами и поддерживают целостность эпителиального кишечного барьера [49].

Появились новые исследования по медикаментозной коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с СРК. Согласно проведенному метаанализу Li J, et al., циклическая терапия рифаксиминем сопровождается улучшением клинического течения СРК посредством изменения количественного

и качественного состава кишечных бактерий независимо от подтипа заболевания [50].

Продолжаются клинические исследования новых лекарственных молекул при СРК. Так, по данным 3-х рандомизированных контролируемых исследований с участием 1372 пациентов с СРК с преобладанием запора, прием ингибитора натрий-водородного обменника 3 тенапанора в дозе 50 мг 2 раза в день сопровождался статистически значимо более выраженным снижением показателя выраженности гастроинтестинальных симптомов (абдоминальная боль, дискомфорт в животе, вздутие живота) по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$ во всех случаях). Однако следует отметить, что несмотря на достоверные различия между группами эффективность приема тенапанора лишь на 10–12% превосходит плацебо, и это подчеркивает целесообразность разработки индивидуализированных подходов к курации пациентов с СРК и таргетного назначения лекарственных препаратов с учетом ведущего патогенетического фактора развития и персистенции симптомов [51].

На сегодняшний день исследователи также предпринимают попытки к фенотипированию СРК. Согласно собственным данным, на основании оценки факторов генетики и эпигенетики, а также анализа различных механизмов формирования и персистенции симптомов СРК, помимо описанного ранее постинфекционного, были выделены отдельные фенотипы заболевания — фенотип с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный и эссенциальный фенотипы [52, 53]. Для каждого из фенотипов выделен доминирующий патогенетический фактор и предложены пациентоориентированные подходы к курации больных. Так, для постинфекционного фенотипа СРК характерна генетическая предрасположенность, которая касается повышенной экспрессией белка толл-подобного рецептора 9-го типа, что обуславливает стойкие изменение микробиоты кишечника после различных кишечных инфекций и развитие воспаления в слизистой оболочке. У пациентов с СРК с избыточной массой тела и ожирением наблюдается доминирование сахаролитических бактерий, которые требуют изменения пищевого поведения в сторону снижения продуктов с высоким гликемическим индексом, для пациентов данной группы характерны депрессивные эпизоды и дефицит дофамина, что также закрепляет сформировавшиеся нарушения пищевого поведения. Для коморбидного фенотипа СРК наиболее характерны максимальные значения уровня белка зонулина в кале, который является маркером повышенной эпителиальной проницаемости, и ведущим патогенетическим фактором при данном фенотипе.

Помимо этого, продолжаются геномные исследования при СРК, которые позволяют расширить представление о роли наследственного фак-

тора в развитии заболевания. Генетическое профилирование при СРК обнаруживает совпадение с сердечно-сосудистыми заболеваниями в более четверти случаев, что может способствовать стратификации пациентов с функциональной патологией в отношении сердечно-сосудистых рисков [54].

В 2024г вышел целый ряд международных консенсусов, в которых обсуждены вопросы диагностики и лечения ВЗК. В настоящее время наблюдается тенденция к росту спектра современных лекарственных средств для лечения язвенного колита и болезни Крона, в первую очередь относящихся к классу генно-инженерных биологических препаратов и позволяющих достичь стойкой ремиссии заболевания [55]. При этом подбор терапии определяется не только самой нозологической единицей и тяжестью течения заболевания, но и в зависимости от наличия внекишечных проявлений [56].

В настоящее время претерпевает изменение и фенотип пациентов с ВЗК. По данным собственных исследований установлено, что до 40% пациентов с ВЗК имеют артериальную гипертензию и избыточную массу тела, что ассоциировано с наличием таких факторов риска как низкая физическая активность, дефицит пищевых волокон в рационе, преобладание высококалорийных продуктов питания. Кроме того, на наличие кардиоваскулярных рисков у больных ВЗК существенное влияние оказывают такие феномены как динапения и саркопения. Установлено, что динапеническое ожирение связано с метавоспалением и повышенной проницаемостью эпителиального барьера, о чем свидетельствуют более высокие показатели С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, показатель индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и фекального зонулина. Кроме того, у пациентов с динапенией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением отмечаются более высокие показатели лептина в сыворотке крови. На основании полученных данных выделены дополнительные факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом — модуляция микробиоты, повышение эпителиальной проницаемости, повышение экспрессии проатерогенного метаболита микробиоты триметиламинооксида [57, 58].

Представленные результаты соответствуют данным опубликованного в ноябре 2024г Руководящего документа Испанской рабочей группы по болезни Крона и язвенному колиту (GETECCU) по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с ВЗК [59].

Успехи, достигнутые в изучении патофизиологии целиакии, способствовали расширению терапевтических возможностей при курации пациентов за пределы строгого соблюдения безглютеновой диеты и появлению новых фармакологических препаратов, что особенно важно в условиях увеличения

роста случаев заболевания в популяции, в том числе среди лиц пожилого и старческого возраста. Новые лечебные стратегии при целиакии, полученные в ходе клинических исследований фазы 2, условно можно разделить на две больших группы: количественные подходы, которые направлены на снижение нагрузки глютеном, вызывающим развитие иммунного ответа; качественные подходы, которые направлены на модуляцию иммунной системы и повышение толерантности к глютену [60]. Вместе с тем эксперты отмечают, что в связи с гетерогенностью клинических проявлений и отсутствием высоко специфичных маркеров сохраняются сложности с ранним выявлением целиакии, а как известно, заболевание ассоциировано с повышенным риском злокачественных новообразований тонкой кишки и других локализаций [61, 62].

Таким образом, профилактика, диагностика и лечение заболеваний кишечника остаются предметом активных научных исследований в настоящее время. Среди приоритетных направлений — оценка состава и метаболической активности кишечной микробиоты во взаимосвязи с факторами риска, особенностями питания, уровнем и типом физической активности, характером проводимой терапии. Новым трендом в разработке индивидуализированного подхода к ведению пациентов с патологией кишечника следует признать концепцию фенотипирования заболеваний.

Тема доклада: Новое в изучении патологии печени — подводим итоги 2024 года.

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, декан ФГБОУ ВО "Северо-западный ГМУ им. И. И. Мечникова" Минздрава России, главный внештатный терапевт по СЗФО Минздрава России

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее распространенный тип первичного рака печени. Чаще всего встречается в Восточной Азии, а самая высокая заболеваемость регистрируется в Монголии (2558,1 случаев в 2020г) [63]. Заболеваемость и смертность, связанные с ГЦК, свидетельствует о высоком уровне летальности. Ежегодно смертность от рака печени составляет 782000 смертей в мире [64, 65].

ГЦК обычно развивается у пациентов с циррозом печени (ЦП) и распространена в регионах с высокой частотой вирусного гепатита В (HBV) и С (HCV). Так, годовое число смертей от ГЦК в Индии на 2015г, связанных с HBV-инфекцией, составляет 17000; с HCV-инфекцией — 4500; для HBV- и/или HCV-инфекции — 18500 [64]. Также к наиболее важным факторам риска развития рака печени относятся афлатоксин, употребление алкоголя и курение сигарет.

В РФ рак печени по распространенности и смертности от онкопатологии у женщин находится на 10 месте, у мужчин — на 6. В 2019г в РФ было выявлено 5989 новых пациентов с ГЦК, на конец 2019г с ГЦК на учете состояло 9057 пациентов [66, 67]. Рак печени в России часто диагностируется на поздних стадиях (81,2% случаев — 3 и 4 стадии) и характеризуется высокой летальностью. Летальность в течение года с момента установления диагноза 66,5%, 5-летняя выживаемость больных — 34% [68].

Существует ряд проблем при диагностике ГЦК. Так, в 80% случаев ГЦК малых размеров не повышается уровень альфа-фетопротейна; при опухолях размером <3 см чувствительность теста на альфа-фетопротейн снижается на 25%. С другой стороны, чувствительность ультразвукового исследования для выявления ранней ГЦК составляет 32-65%, а эффективность серологических маркеров для скрининга ГЦК сомнительна в странах, где возможности УЗИ ограничены. В настоящее время для диагностики ГЦК во всем мире чаще всего используется комбинация измерения альфа-фетопротейна в сыворотке крови и УЗИ [69].

Согласно российским клиническим рекомендациям, кандидатами для скрининга и оценки риска ГЦК являются, в первую очередь, пациенты с ЦП, а также пациенты с прогрессирующим хроническим заболеванием печени любой этиологии [70]. Алгоритм и скрининга ГЦК у больных без ЦП не определен, за исключением пациентов с хронической HBV-инфекцией, для которой разработана и обоснована стратификация риска. Указывается, что отсутствие протоколов скрининга для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на доцирротической стадии приводит к поздней диагностике ГЦК, особенно с учетом того, что почти 50% случаев ГЦК развивается вне ЦП и 1/3 случаев ГЦК развивается вне рамок установленных факторов риска [71].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022), распространенность НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [68]. Схожие данные о распространенности НАЖБП в РФ и тенденции к ее росту были продемонстрированы и в недавнем метаанализе 5 исследований с общей выборкой 96680 пациентов [72]. В ряде западных и азиатских стран НАЖБП выходит на 1 место среди причин заболеваний печени у пациентов в листе ожидания трансплантации [73].

В настоящее время классификация НАЖБП претерпела изменения. Согласно рекомендациям международных и российских экспертов, рекомендовано использовать другую терминологию — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), предложены новые критерии диагностики [72, 74].

Проведен анализ частоты развития ГЦК в исследовании Биобанка Великобритании, в котором проанализированы данные 352911 человек (из них МАЖБП — у 37,2%), среди которых у 23345 развился рак печени [75]. Приводятся данные, что МАЖБП достоверно увеличивает риск 10 из 24 исследованных типов опухолей, включая (в обратном порядке риска): тела матки (отношение рисков (ОР) = 2,36, 95% ДИ 1,99-2,80), желчного пузыря (2,20, 1,14-4,23), печени (1,81, 1,43-2,28), почек (1,77, 1,49-2,11), щитовидной железы (1,69, 1,20-2,38), пищевода (1,48, 1,25-1,76), поджелудочной железы (1,31, 1,10-1,56), мочевого пузыря (1,26, 1,11-1,43), рака молочной железы (1,19, 1,11-1,27) и рака прямой кишки и толстой кишки (1,14, 1,06-1,23) [74]. Таким образом, сделан вывод, что МАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития ряда видов рака и лечение МАЖБП заслуживает более высокого приоритета с учетом профилактики онкопатологии.

Указывается, что рост заболеваемости ГЦК совпадает с ростом числа лиц с ожирением. По данным метаанализа 19 исследований с включением 168 571 пациента с НАЖБП, распространённость НАЖБП-ассоциированной ГЦК составляет 38% у пациентов со стеатогепатитом в отсутствие ЦП по сравнению с 14% при других заболеваниях печени.

Патогенез НАЖБП — мультифакторный, включающий параллельные процессы, такие как [75]:

- инсулинорезистентность,
- нарушение аутофагии,
- липотоксичность,
- воспаление,
- дисбаланс цитокинов и адипокинов,
- активация иннантного иммунитета и микробиоты,
- воздействие экологических и генетических факторов.

В последнее время активно обсуждается роль нарушения аутофагии в патогенезе МАЖБП. Аутофагия наряду с апоптозом и некрозом относится к основным типам программируемой гибели клеток, в том числе при хронических заболеваниях печени. В настоящее время известно, что аутофагия — это процесс прижизненной внутриклеточной деградации и утилизации измененного содержимого цитоплазмы путем образования аутофагосомы; играет ключевую роль в процессах адаптации и выживания клеток [76]. Накопление данных показало важность аутофагии при НАЖБП и ее тесную связь с прогрессированием НАЖБП. Таким образом, регуляция аутофагии оказывается полезной при лечении НАЖБП и может стать важной терапевтической стратегией [77].

С позиции доказательной медицины к методам профилактики ГЦК относятся вакцинация против гепатита В, противовирусная терапия ВГС, пред-

упреждение передачи ВГС/ВГВ, предупреждение хронического злоупотребления алкоголем, патогенетическая терапия НАЖБП, профилактика прогрессирования фиброза печени и декомпенсации ЦП, проведение которых способствует снижению заболеваемости ГЦК в ряде стран и регионов.

Кроме того, с учетом имеющихся данных к мероприятиям по профилактике НАЖБП и ГЦК можно отнести и фармакотерапию, направленную на нарушенную аутофагию при НАЖБП, что будет стимулировать выведение липидов из гепатоцитов. В настоящее время доказано, что мероприятия по снижению веса и физическая активность способны индуцировать аутофагию через 5-аденозинмногофосфат-активированную протеинкиназу [78]. Получены данные, что такие фармакоагенты, как урсодезоксихолевая кислота, глифлазины (эмплаглифлазин), гормоны щитовидной железы (например, ресметером — селективный агонист бета-рецептора гормонов щитовидной железы) опосредуют терапевтические эффекты через стимулирование аутофагии [79]. Так, показано, что урсодезоксихолевая кислота участвует на всех этапах аутофагии: запуск аутофагии, формирование аутофагосомы, способствует заключению аутофагосомы в лизосомой [80-82].

Таким образом, рак печени — наиболее частое первичное злокачественное новообразование печени, занимающее 6-е место у мужчин и 9-е место у женщин по смертности среди всех онкологических заболеваний. Группы риска по ГЦК: цирроз печени, прогрессирующее хроническое заболевание печени любой этиологии, HBV-инфекция, МАЖБП. Учитывая, что мероприятия по скринингу ГЦК у больных без ЦП, в том числе и при МАЖБП, в настоящее время не регламентированы, важное значение приобретает патогенетическая фармакотерапия МАЖБП с применением препаратов, стимулирующих аутофагию, что не только приводит к выведению избытка липидов из гепатоцитов, но может рассматриваться как профилактика ГЦК.

Заключение

Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения — значимая терапевтическая проблема, требующая междисциплинарного подхода, в том числе с оценкой рисков формирования злокачественных новообразований и сердечно-сосудистой патологии. Поскольку ведущим этиологическим фактором РЖ является бактерия *H. pylori* необходим системный анализ и оценка лучших практик по диагностике и лечению инфекции, а также разработки рекомендательных документов с акцентом на раннее выявление преднеопластических изменений слизистой оболочки желудка, эффективные программы диспансерного наблюдения больных для профилактики РЖ.

Перспективным представляется создание на основе экспертной оценки ведущих научных достижений методических рекомендаций для врачей первичного звена по ведению пациентов с предраковыми заболеваниями пищеварительного тракта, с различными фенотипами СРК, а также обновление клинических рекомендаций по диагностике и лечению

целиакии. Также необходимо повышать осведомленность врачей различных специальностей о передовых достижениях в области гастроэнтерологии.

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

Литература/References

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):70-99. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации "Эндоскопическое общество РЭНДО" по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70-99. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
3. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. Gut. 2024; 73(3):407-41. doi:10.1136/gutjnl-2023-331164.
4. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8.
5. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. Helicobacter. 2022;27(5):e12924. doi:10.1111/hel.12924.
6. Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV et al. Dynamics of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection from 2015 to 2023. I.I. Mechnikov Herald of North-Western State Medical University. 2023;15(3):41-51. (In Russ.) Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В. и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* с 2015 по 2023 годы. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023;15(3):41-51. doi:10.17816/mechnikov623259.
7. Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various diseases and in cohort studies conducted in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. Effective Pharmacotherapy. 2024;20(30):24-33. (In Russ.) Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(30):24-33. doi:10.33978/2307-3586-2024-20-30-24-33.
8. Lazebnik LB, Vasiliev YuV, Shcherbakov PL, et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;2:3-7. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;2:3-7.
9. Plummer M, Franceschi S, Vignat J. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. Int J Cancer. 2015;136: 487-90. doi:10.1002/ijc.28999.
10. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMTs of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. p. 276. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. p. 252. ISBN 978-5-85502-298-8.
11. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024;166(4):605-19. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.022.
12. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine. 2022; 47:101404. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101404.
13. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2019;22(3):435-45. doi:10.1007/s10120-018-0876-0.
14. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. N Engl J Med. 2020;382(5): 427-36. doi:10.1056/NEJMoa1909666.
15. Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, et al. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(10):2218-28.e2. doi:10.1016/j.cgh.2021.09.039.
16. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut. 2021;70(2):243-50. doi:10.1136/gutjnl-2020-322200.
17. Kowada AA. Population-Based *Helicobacter pylori* Eradication Strategy Is More Cost-Effective than Endoscopic Screening. Dig Dis Sci. 2023;68(5):1735-46. doi:10.1007/s10620-022-07795-z.
18. Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* Treatments According to Antibiotic Resistance. Am J Gastroenterol. 2024;119(4):646-54. doi:10.14309/ajg.0000000000002600.
19. Jonaitis P, Nyssen OP, Saracino IM, et al. Comparison of the management of *Helicobacter pylori* infection between the older and younger European populations. Sci Rep. 2023;13(1):17235. doi:10.1038/s41598-023-43287-4.
20. Pabon-Carrasco M, Keco-Huerga A, Castro-Fernández M, et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: Results from the European Registry on *H. pylori* management. United European Gastroenterol J. 2024;12(1):122-38. doi:10.1002/ueg2.12476.
21. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29 Suppl 4:20-4. doi:10.1111/jgh.12769.

22. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. doi:10.3390/jcm8091498.
23. Bordin DS, Abdulkhakov SR, Andreev DN et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: results from the european registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG). *European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) Abstracts Microb Health Dis*. 2024;6:75-6. doi:10.26355/mhd_20249_1023.
24. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-88. doi:10.1055/a-0859-1883.
25. Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1319-28.e7. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.029.
26. Alexandrescu L, Suceveanu AP, Stanigut AM, et al. Intestinal Insights: The Gut Microbiome's Role in Atherosclerotic Disease: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2024;12(11):2341. doi:10.3390/microorganisms12112341.
27. Luqman A, Hassan A, Ullah M, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol*. 2024;15:1321395. doi:10.3389/fimmu.2024.1321395.
28. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12:1082. doi:10.3390/nu12041082.
29. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, et al. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2010;4(4):659-72. doi:10.1007/s12072-010-9219-x.
30. Malan-Müller S, Martín-Hernández D, Caso JR, et al. Metagenomic symphony of the intestinal ecosystem: How the composition affects the mind. *Brain Behav Immun*. 2025;123:510-23. doi:10.1016/j.bbi.2024.09.033.
31. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195-209. doi:10.1016/j.chom.2019.01.017.
32. Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14(7):654-9. doi:10.1038/ni.2614.
33. Liu T, Huang Z. Evidence-based analysis of neurotransmitter modulation by gut microbiota: 8th International Conference on Health Information Science, HIS 2019. *Health Information Science*. 2019;238-49. doi:10.1007/978-3-030-32962-4_22.
34. Zhao Y, Yang H, Wu P, et al. *Akkermansia muciniphila*: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. *Virulence*. 2024;15(1):2375555. doi:10.1080/21505594.2024.2375555.
35. Alam A, Leoni G, Quirós M, et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota. *Nat Microbiol*. 2016;1:15021. doi:10.1038/nmicrobiol.2015.21.
36. Zhang T, Li P, Wu X, et al. Alterations of *Akkermansia muciniphila* in the inflammatory bowel disease patients with washed microbiota transplantation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):10203-15. doi:10.1007/s00253-020-10948-7.
37. Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Front Microbiol*. 2019;10:2259. doi:10.3389/fmicb.2019.02259.
38. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-71. doi:10.1073/pnas.1219451110.
39. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 2017;8:1765. doi:10.3389/fmicb.2017.01765.
40. Regnier M, Rastelli M, Morissette A, et al. Rhubarb Supplementation Prevents Diet-Induced Obesity and Diabetes in Association with Increased *Akkermansia muciniphila* in Mice. *Nutrients*. 2020;12(10):2932. doi:10.3390/nu12102932.
41. Noemi CN, Bob P, Bókkon I. Long-Term Implicit Epigenetic Stress Information in the Enteric Nervous System and its Contribution to Developing and Perpetuating IBS. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(13):2100-12. doi:10.2174/1570159X22666240507095700.
42. Sulkowska SEM. The impact of maternal gut microbiota during pregnancy on fetal gut-brain axis development and life-long health outcomes. *Microorganisms*. 2023;11(9):2199. doi:10.3390/microorganisms11092199.
43. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689. doi:10.3389/fendo.2023.1130689.
44. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;102:109951. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109951.
45. Turroni F, Rizzo SM, Ventura M, Bernasconi S. Cross-talk between the infant/maternal gut microbiota and the endocrine system: a promising topic of research. *Microbiome Res Rep*. 2022;1(2):14. doi:10.20517/mrr.2021.14.
46. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*. 2021;9(1):91. doi:10.1186/s40168-021-01008-x.
47. Yu LC. Gastrointestinal pathophysiology in long COVID: Exploring roles of microbiota dysbiosis and serotonin dysregulation in post-infectious bowel symptoms. *Life Sci*. 2024;358:123153. doi:10.1016/j.lfs.2024.123153.
48. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12395. doi:10.3390/ijms252212395.
49. Li C, Li J, Zhou Q, et al. Effects of Physical Exercise on the Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2024;16(16):2657. doi:10.3390/nu16162657.
50. Li J, Ghosh TS, Arendt E, et al. Cross-Cohort Gut Microbiome Signatures of Irritable Bowel Syndrome Presentation and Treatment. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(41):e2308313. doi:10.1002/adv.202308313.
51. Lembo AJ, Chey WD, Harris LA, et al. Abdominal Symptom Improvement During Clinical Trials of Tenapanor in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A Post Hoc Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):937-45. doi:10.14309/ajg.0000000000002685.
52. Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(2):164-72. (In Russ.) Гаус ОВ, Ливзан МА. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):164-72. doi:10.26442/00403660.2023.02.202111.
53. Gaus OV, Livzan MA. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. *Lechaschi*

- Vrach. 2023;7-8(26):36-44. (In Russ.) Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):36-44. doi:10.51793/OS.2023.26.8.006.
54. Camargo Tavares L, Lopera-Maya EA, Bonfiglio F, et al. Rome III Criteria Capture Higher Irritable Bowel Syndrome SNP-Heritability and Highlight a Novel Genetic Link With Cardiovascular Traits. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(2):101345. doi:10.1016/j.jcmgh.2024.04.002.
 55. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):790-800. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad203.
 56. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-39. doi:10.1056/NEJMr1909094.
 57. Bikhavova GR, Livzan MA, Lisyutenko NS, et al. Insulin resistance as a cardiovascular risk factor in patients with ulcerative colitis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(3):42-9. (In Russ.) Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С. и др. Инсулинорезистентность как фактор кардиоваскулярного риска у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(3):42-9. doi:10.17116/dokgastro20241303142.
 58. Livzan MA, Bikhavova GR, Lisyutenko NS, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Diseases-The Role of Endothelial Dysfunction. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1722. doi:10.3390/diagnostics14161722.
 59. Marín-Jiménez I, Carpio D, Hernández V, et al. Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) position paper on cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;502314. English, Spanish. doi:10.1016/j.gastrohep.2024.502314. Epub ahead of print.
 60. Massironi S, Franchina M, Elvevi A, Barisani D. Beyond the gluten-free diet: Innovations in celiac disease therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2024;30(38):4194-210. doi:10.3748/wjg.v30.i38.4194.
 61. Haider MB, Al Sbihi A, Reddy SN, Green P. Prevalence of malignant neoplasms in celiac disease patients — a nationwide United States population-based study. *World J Clin Oncol*. 2024;15(8):1048-60. doi:10.5306/wjco.v15.i8.1048.
 62. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):620-30. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.023.
 63. Batsaikhan O, Chimed-Ochir O, Kubo T, et al. The burden of liver cancer in Mongolia from 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol*. 2024;14:1381173. doi:10.3389/fonc.2024.1381173.
 64. Islami F, Dikshit R, Mallath MK, et al. Primary liver cancer deaths and related years of life lost attributable to hepatitis B and C viruses in India. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:79-86. doi:10.1016/j.canep.2015.11.012.
 65. Mohammadian M, Mahdavi N, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Liver cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ*. 2018;5(2):e1082. doi:10.32113/wcrj_20186_1082.
 66. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356.
 67. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy Yu A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. (In Russ.) Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. doi:10.26442/20751753.2023.5.202155.
 68. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. p. 252. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. p. 252. ISBN: 978-5-85502-260-5.
 69. Liu Z, Suo C, Mao X, et al. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017. *Cancer*. 2020;126(10):2267-78. doi:10.1002/cncr.32789.
 70. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. doi:10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
 71. Singal AG, El-Serag HB. Rational HCC screening approaches for patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2022;76(1):195-201. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.028.
 72. Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35-44. (In Russ.) Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44. doi:10.22416/1382-4376-2024-961.
 73. Krolevets TS, Livzan VA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2021;10(2):27-35. (In Russ.) Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):27-35. doi:10.17116/dokgastro20211002127.
 74. Ishchenko AY, Galushko MY, Bakulin IG. The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes. *Meditinskiy sovet*. 2024;(15):146-57. (In Russ.) Ищенко А.Ю., Галушко М.Ю., Бакулин И.Г. Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Медицинский Совет*. 2024;(15):146-57. doi:10.21518/ms2024-447.

75. Liu Z, Lin C, Suo C, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. doi:10.1016/j.metabol.2021.154955.
76. Onishchenko NA, Gonikova ZZ, Nikolskaya AO, et al. Programmed cell death and liver diseases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(1):72-88. (In Russ.) Онищенко Н.А., Гоникова З.З., Никольская А.О. и др. Программируемая гибель клеток и заболевания печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(1):72-88. doi:10.15825/1995-1191-2022-1-72-88.
77. An L, Wirth U, Koch D, et al. Metabolic Role of Autophagy in the Pathogenesis and Development of NAFLD. *Metabolites*. 2023;13(1):101. doi:10.3390/metabo13010101.
78. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol*. 2020;36:101635. doi:10.1016/j.redox.2020.101635.
79. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-69. doi:10.1038/nrendo.2018.10.
80. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(4):255-72. doi:10.1038/s41580-022-00547-x.
81. Al-Bari MAA, Xu P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1467(1):3-20. doi:10.1111/nyas.14305.
82. Jang M, Park R, Kim H, et al. AMPK contributes to autophagosome maturation and lysosomal fusion. *Sci Rep*. 2018;8(1):12637. doi:10.1038/s41598-018-30977-7.

