

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

Лучшие практики РФ в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбэмболических осложнений

Распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$  мс) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания

Кардиопротективный тип питания: распространенность, профилактика

Гемодинамические характеристики и факторы риска предгипертонии и АГ у молодых

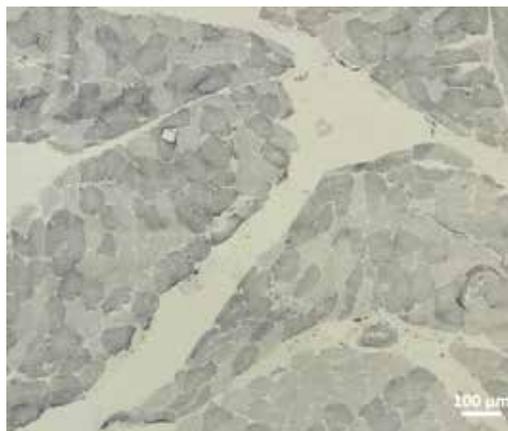
Частота АГ, липиды и глюкоза крови у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным проспективного исследования в Сибири

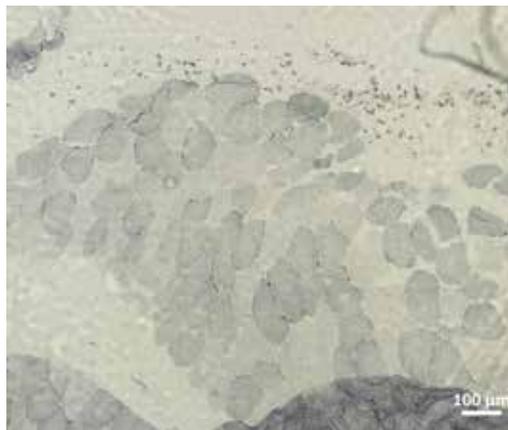
Распространенность МС в популяции Красноярского Края и его ассоциация с гиперурикемией

### В ФОКУСЕ:

Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний



Активность ЛДГ до ФР



Активность ЛДГ после ФР

**Рис. 1.** Уменьшение интенсивности окраски мышечного волокна на фоне физической реабилитации. См. на стр. 115.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

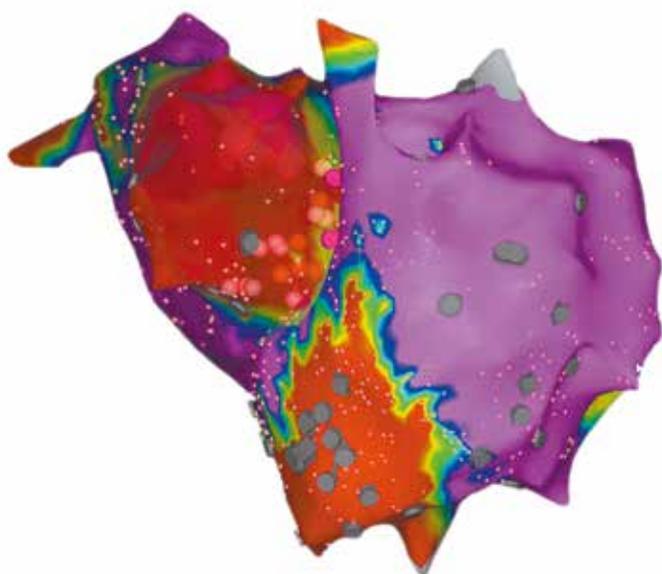


Национальный  
медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова



# III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:  
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**  
20–24 октября 2020 года



**Информация о форуме и онлайн регистрация участников:  
[scardio.ru](http://scardio.ru)  
[almazovcentre.ru](http://almazovcentre.ru)**

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ  
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

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

**Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ**

**Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2018) 3,054  
импакт-фактор (2018) 1,082**

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

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам и текущим  
номерам**

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

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография “OneBook”,  
ООО “Сам Полиграфист”,  
129090, Москва, Протопоповский пер., б.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 25 (6) 2020**

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Алекян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Беленков Ю. Н.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Бойцов С. А.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Васюк Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Воевода М. И.* (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Галявич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор

*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Каиталап В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Козилова Н. А.* (Пермь) д.м.н., профессор

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор

*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор

*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург) д.м.н.

*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

*Оганов Р. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Ревивили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Скибицкий В. В.* (Краснодар) д.м.н., профессор

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н.

*Чумакова Г. А.* (Барнаул) д.м.н., профессор

*Шальнова С. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Якушин С. С.* (Рязань) д.м.н., профессор

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Таратухин Е. О.* (Москва)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

*Трубачева И. А.* (Томск)

## Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комажда* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Попович* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)

*Адам Торбики* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панос Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Выпускающий редактор** *Рыжова Е. В.*

**Научный редактор** *Морозова Е. Ю.*

**Ответственный переводчик** *Клеценогов А. С.*

**Дизайн, верстка** *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Russian Society of Cardiology**

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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, EBSCO,  
DOAJ

Russian Citation Index:

SCIENCE INDEX (2018) 3,054

Impact-factor (2018) 1,082

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

Subscription: [www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

Open Access

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (6) 2020

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

*Evgeny V. Shlyakhto* (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yuri N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yuri A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St-Petersburg) Professor, Corresponding  
member of RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Eugeny N. Mikhaylov* (St-Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St-Petersburg) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St-Petersburg)

*Rafael G. Oganov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) MScD

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Trubacheva I. A.* (Tomsk)

## Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)

*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St-Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panos Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Assistant Managing Editor** *Elena V. Ryzhova*

**Science Editor** *Elena Yu. Morosova*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

**Distribution department** *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

Обращение к читателям

9 Address to the readers

## ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б.,  
Зубкова П. Ю., Воробьева Н. А., Воробьева А. И.,  
Мельничук Е. Ю., Хруслов М. В., Верейна Н. К.,  
Сафин Д. Д., Гальявич А. С., Sluiter M., Ендубаева Г. В.,  
Шляхто Е. В.*

Лучшие практики Российской Федерации в организации  
антикоагулянтной терапии у больных высокого риска  
тромбоэмболических осложнений

10 *Vavilova T. V., Solovyova L. V., Bekoeva A. B.,  
Zubkova P. Yu., Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I.,  
Melnichuk E. Yu., Khruslov M. V., Vereina N. K.,  
Safin D. D., Galyavich A. S., Sluiter M., Endubaeva G. V.,  
Shlyakhoto E. V.*

The best practices of the Russian Federation  
in the organization of anticoagulant therapy in patients  
with high risk of thromboembolic events

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Муромцева Г. А., Вилков В. Г., Шальнова С. А.,  
Константинов В. В., Деев А. Д., Евстифеева С. Е.,  
Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В.,  
Карамнова Н. С., Шляхто Е. В., Бойцов С. А.,  
Недогода С. В., Шабунова А. А., Черных Т. М., Белова О. А.,  
Индукеева Е. В., Гринштейн Ю. И., Трубачева И. А.,  
Ефанов А. Ю., Астахова З. Т., Кулакова Н. В., от имени  
участников исследования ЭССЕ-РФ*  
Распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$  мс) среди  
населения в зависимости от пола, возраста и места  
проживания

15 *Muromtseva G. A., Vilkov V. G., Shalnova S. A.,  
Konstantinov V. V., Deev A. D., Evstifeeva S. E.,  
Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V.,  
Karamnova N. S., Shlyakhoto E. V., Boytsov S. A.,  
Nedogoda S. V., Shabunova A. A., Chernykh T. M.,  
Belova O. A., Indukaeva E. V., Grinshteyn Yu. I.,  
Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Astakhova Z. T.,  
Kulakova N. V., on behalf of ESSE-RF study participants*  
The prevalence of wide QRS complex ( $\geq 110$  ms) among  
the population, depending on sex, age and place of residence

*Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В.,  
Колесова Е. П., Алиева А. С., Ротарь О. П., Баранова Е. И.,  
Шальнова С. А., Деев А. Д., Астахова З. Т., Болиева Л. З.,  
Толпаров Г. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.,  
Трубачева И. А., Карпов Р. С., Ефанов А. Ю.,  
Сторожок М. А., Медведева И. В., Шалаев С. В.,  
Рогоза А. Н., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляхто Е. В.*  
Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня  
артериального давления в популяционной выборке  
(по материалам ЭССЕ-РФ)

24 *Erina A. M., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V.,  
Kolesova E. P., Aliyeva A. S., Rotar O. P., Baranova E. I.,  
Shalnova S. A., Deev A. D., Astakhova Z. T., Bolieva L. Z.,  
Tolparov G. V., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N.,  
Trubacheva I. A., Karpov R. S., Efanov A. Yu., Storozhok M. A.,  
Medvedeva I. V., Shalaev S. V., Rogoza A. N., Konradi A. O.,  
Boytsov S. A., Shlyakhoto E. V.*  
Markers of vascular damage depending on the blood  
pressure level: data of the population study ESSE-RF

*Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А.,  
Швабская О. Б., Драпкина О. М.*  
Кардиопротективный тип питания: распространенность,  
ассоциации и резервы профилактики

32 *Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A.,  
Shvabskaya O. B., Drapkina O. M.*  
Cardioprotective diet: prevalence, associations and  
prevention reserves

*Викторова И. А., Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л.,  
Муромцева Г. А.*  
Распространенность традиционных факторов риска  
сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе  
по результатам исследования ЭССЕ-РФ2

39 *Viktorova I. A., Shirlina N. G., Stasenko V. L.,  
Muromtseva G. A.*  
The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular  
disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study

- Баланова Ю. А., Куценко В. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Карамнова Н. С., Максимов С. А., Яровая Е. Б., Драпкина О. М., Редько А. Н., Алексеенко С. Н., Губарев С. В., Викторова И. А., Ливзан М. А., Гришечкина И. А., Рожкова М. Ю., Прищепа Н. Н., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Якушин С. С., Филиппов Е. В., Добрынина Н. В., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Мосейчук К. А.*  
Взаимосвязь избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением (результаты исследования ЭССЕ) 47
- Balanova Yu. A., Kutsenko V. A., Shalnova S. A., Imaev A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Karamnova N. S., Maksimov S. A., Yarovaya E. B., Drapkina O. M., Redko A. N., Alekseenko S. N., Gubarev S. V., Viktorova I. A., Livzan M. A., Grishechkina I. A., Rozhkova M. Yu., Prishchepa N. N., Vezikova N. N., Skopets I. S., Yakushin S. S., Filippov E. V., Dobrynina N. V., Nikulina N. N., Pereverzeva K. G., Moseichuk K. A.*  
Correlation of excess salt intake identified by the survey with urine sodium level and blood pressure: data of ESSE-RF study
- Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А.*  
Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией 55
- Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Shalnova S. A.*  
The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia
- Акимов А. М.*  
Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований 61
- Akimov A. M.*  
Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies)
- Каюмова М. М., Акимов М. Ю., Гафаров В. В.*  
Популяционные характеристики враждебности среди населения среднеурбанизированного сибирского города: возрастные и гендерные аспекты 68
- Kayumova M. M., Akimov M. Yu., Gafarov V. V.*  
Population characteristics of hostility among the population of a medium urban Siberian city: age and sex aspects
- Антропова О. Н., Силкина С. Б., Полякова И. Г., Перевозчикова Т. В.*  
Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией 73
- Antropova O. N., Silkina S. B., Polyakova I. G., Perevozchikova T. V.*  
Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension
- Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. Л., Романова Т. И.*  
Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы 79
- Grigorieva I. N., Efimova O. V., Suvorova T. S., Tov N. L., Romanova T. I.*  
Prevalence of hypertension, levels of lipids and blood glucose in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer
- Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербаклова Л. В., Никитенко Т. М., Бобак М., Малютина С. К.*  
Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири 86
- Simonova G. I., Mustafina S. V., Rymar O. D., Shcherbakova L. V., Nikitenko T. M., Bobak M., Malyutina S. K.*  
Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia
- Сваровская А. В., Кужелева Е. А., Аржаник А. А., Федюнина В. А., Александренко В. А., Старченко А. Д., Гарганеева А. А.*  
Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство 95
- Svarovskaya A. V., Kuzheleva E. A., Arzhanik A. A., Fedyunina V. A., Aleksandrenko V. A., Starchenko A. D., Garganeeva A. A.*  
Predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention
- Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А.*  
Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста 102
- Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., Trubacheva I. A.*  
Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population
- Измозерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.*  
Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска 108
- Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M.*  
Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk

Галенко В. Л., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Юкина Г. Ю., Борцова М. А., Дмитриева Р. И.  
Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела

#### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А.  
Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин — рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

#### ОЦЕНКА РИСКА

Бериханова Р. Р., Миненко И. А., Бондарев С. А.  
Маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода на фоне применения мультимодальных нелекарственных терапевтических стратегий

Цуканова Е. И., Алексанин С. С.  
Результаты использования бережливых процессов в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе ультразвуковых маркеров атеросклероза

Garner D. M., Alves M., da Silva B. P., de Alcantara Sousa L. V., Valenti V. E.  
Анализ глобальных хаотических параметров variability сердечного ритма после корректировки спектральной плотности при воздействии шума от движения транспорта у здоровых женщин

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Жданюк А. Л., Бондаренко Н. Г., Захарьян Е. А.  
Случай успешной установки стент-графта у пациентки с острым нарушением спинального кровообращения на фоне расслоения посттравматической аневризмы нисходящего отдела грудной аорты

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С., Таркова А. Р., Найденов Р. А., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В.  
Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.  
Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности

112 Galenko V. L., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Yukina G. Yu., Bortsova M. A., Dmitrieva R. I.  
The effect of aerobic exercise on muscle tissue in patients with severe heart failure and normal body weight

#### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

117 Kobalava J. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A.  
Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine — a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL' STVO

#### RISK ASSESSMENT

125 Berikhanova R. R., Minenko I. A., Bondarev S. A.  
Cardiovascular risk markers in women with metabolic syndrome at the menopausal transition using multimodal non-drug therapies

135 Tsukanova E. I., Aleksanin S. S.  
The results of using lean technologies in assessing the cardiovascular risk based on ultrasound markers of atherosclerosis

143 Garner D. M., Alves M., da Silva B. P., de Alcantara Sousa L. V., Valenti V. E.  
Chaotic global analysis of heart rate variability following power spectral adjustments during exposure to traffic noise in healthy adult women

#### CLINICAL CASE

152 Zhdanyuk A. L., Bondarenko N. G., Zakharyan E. A.  
Successful stent graft placement in the patient with acute spinal cord circulatory impairment due to traumatic descending thoracic aortic dissection: a case report

#### LITERATURE REVIEWS

154 Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Tarkova A. R., Naydenov R. A., Kretov E. I., Lomivorotov V. V.  
Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use

161 Serezhina E. K., Obrezan A. G.  
The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

**ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Авторы из Соединённого Королевства (Vu, et al., 2020) изучали долгосрочные связи сердечно-сосудистых событий с фактором одиночества. Данные были получены из лонгитюдного Исследования старения по больничным записям о 4,6 тыс. событий и по 5,9 тыс. событий по опросу. Наблюдение продолжалось 9,6 лет. Средний возраст участников, чьи данные были исследованы, составил 64 года. Независимо от других факторов и от факторов риска сердечно-сосудистых событий одиночество показало взаимосвязь с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Отношение рисков было на 30% выше для установления диагноза сердечно-сосудистого заболевания и на 48% выше для госпитализаций — при сравнении максимального и минимального уровней одиночества. Одиночество подтвердило ещё раз свой статус серьёзного фактора риска развития кардиологической патологии.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Продолжается изучение связи инфекции SARS-CoV-2 и приёма препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Mancía, et al. (2020) в Италии, Ломбардии, провели исследование типа случай-контроль у 6,3 тыс. пациентов с подтверждённой инфекцией. сравнение проводилось с 30,7 тыс. контрольной группы. Группы были сопоставимы, средний возраст 68 лет, 37% женщин. Частота использования лекарственных препаратов вообще и средств, влияющих на РАС, в частности, была выше в группе инфекции. Среди случаев заболевания не было связи между применением блокаторов РАС и более высокой тяжестью течения. Авторы заключают, что более высокая частота приёма блокаторов РАС у больных COVID-19 связана не самими препаратами, а более высоким уровнем сопутствующей патологии.

(По данным: *NEJM*, 2020)

Международная группа авторов, Walli-Attaei, et al. (2020), изучали уровень медицинской помощи, получаемой мужчинами и женщинами. В проспективном исследовании PURE, проводимом в городах и сельской местности 27 стран, в период 2005-2019гг было включено 202 тыс. участников. Медиана наблюдения 9,5 лет, средний возраст женщин 50,8 лет, мужчин — 51,7 г. Показано, что женщины достоверно чаще получают лечение в рамках первичной сердечно-сосудистой профилактики, тогда как мужчины — вторичной. Частота развития заболеваний, смертность были ниже у женщин. У женщин также была ниже смертность в 30-дневный период после развития сердечно-сосудистого события. Исходы в целом также показаны у женщин более благоприятными.

(По данным: *Lancet*, 2020)

Американские авторы, Singh, et al. (2020), сравнивали прогностическую ценность показателей холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и концентрации частиц данных липопротеидов (Ч-ЛВП). Включены в общей сложности данные 15,8 тыс. пациентов из разных многоцентровых исследований. Показатель Ч-ЛВП был обратно связан с комбинированным исходом (инфаркт миокарда, инсульт) после коррекции на кардиометаболические факторы риска. Коррекция на ХС-ЛВП не нивелировала ни какие из показанных связей Ч-ЛВП. Напротив, при коррекции ХС-ЛВП взаимосвязей на Ч-ЛВП происходило ослабление связей. Авторы заключают, что Ч-ЛВП может иметь больше значения для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Исследователи из Сингапура, Коо, et al. (2020), рассматривали влияние синдрома апноэ во сне на исходы коронарного шунтирования. Было проведено проспективное когортное исследование в период с ноября 2013 по декабрь 2018гг. Пациенты, переведённые в учреждение третьего уровня для плановой операции коронарного шунтирования, проходили полисомнографию в одну из ночей перед вмешательством. Включено 1007 пациентов. Синдром ночного апноэ был диагностирован при индексе апноэ-гипопноэ 15 и выше в час, у 51% пациентов. Наблюдение после шунтирования длилось 2,1 года. Кумулятивная двухлетняя частота развития больших сердечно-сосудистых событий МАССЕ составила 11,3%. Умерло 2,5% пациентов от кардиологических причин, а также случилось 3,7% нефатальных инфарктов миокарда, 4,9% нефатальных инсультов. В группе апноэ частота событий оказалась почти в 2 раза выше, чем в группе без апноэ (14,7% vs 7,8%).

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Китайскими авторами показано поражение миокарда при COVID-19, которое вносит вклад в ухудшение прогноза заболевания. Wei, et al. (2020) проанализировали проспективно 101 случай инфекции в Sichuan, Китай. Средний возраст пациентов 49 лет. У 16% имелось острое повреждение миокарда, из которых у половины уровень тропонина Т был пятикратно превышен. Эти пациенты были старше, у них было больше сопутствующей патологии, им чаще требовалась интенсивная терапия, вазопрессорная поддержка и искусственная вентиляция лёгких. Уровень тропонина Т был ассоциирован с тяжестью заболевания.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

**Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!**

Приветствую вас на страницах очередного выпуска Российского кардиологического журнала. По уже сложившейся доброй традиции в шестой номер приоритетно вошли работы, посвященные проблеме эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии.

Самым емким разделом журнала являются “Оригинальные статьи”. Здесь представлен большой эпидемиологический блок работ с результатами теперь уже хорошо известного российского многоцентрового исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ)”, который стартовал в 2012г. Аналитический этап исследования набирает силу, и, неслучайно, 7 статей раздела посвящены данной тематике. В них отражены разнонаправленные параметры “эпидемиологического диагноза” российской популяции. В том числе, распространенность удлиненного интервала QRS среди населения с учетом пола, возраста и места проживания; маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления; встречаемость кардиопротективного типа питания, его ассоциации и резервы профилактики; взаимосвязи избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением; распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и его взаимосвязи с гиперурикемией; частота встречаемости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе; частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста (Томск). Эпидемиологическую тематику продолжают 2 работы тюменских авторов, которые характеризуют эпидемиологическую ситуацию в отношении психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири. В статье новосибирских исследователей обобщены данные длительного проспективного наблюдения по оценке роли метаболического синдрома в формировании риска общей и сердечно-сосудистой смертности у жителей сибирского мегаполиса. В другой работе новосибирских авторов предпринята попытка подступить к изучению проблемы коморбидности артериальной гипертензии и заболеваний поджелудочной железы. В публикации авторов из Барнаула рассмотрены ассоциации гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией. В статье томских специалистов обсуждаются предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами

в амбулаторных условиях у полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска проведен в работе специалистов из Екатеринбурга. Авторы из Санкт-Петербурга представили вниманию читателей результаты влияния аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела. Публикация иностранных авторов посвящена анализу глобальных хаотических параметров variability сердечного ритма после корректировки спектральной плотности при воздействии шума от движения транспорта у здоровых женщин. В разделе “Клиника и фармакотерапия” одна статья, в ней рассмотрено применение фиксированной тройной комбинации (амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин) в качестве рационального и безопасного выбора для контроля артериального давления в реальной клинической практике. Две статьи представляют раздел “Оценка риска”: авторы из Санкт-Петербурга обосновывают целесообразность использования ультразвуковых маркеров атеросклероза при массовых обследованиях пациентов в рамках сокращенного протокола УЗИ; московские специалисты обсуждают эффективность немедикаментозных программ коррекции с физиотерапией для снижения выраженности факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода.



Вниманию читательской аудитории представлены также два интересных обзора литературы и уникальный клинический случай. Открывает номер краткий обзор зарубежных новостей клинической медицины. Несомненно, привлечет внимание и исследователей, и практикующих врачей статья, в которой представлены лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Надеюсь, что опубликованные в номере работы послужат источником творческого вдохновения, новых идей и коллабораций, станут поводом для оживленных дискуссий и основанием для дальнейших научных поисков и совершенствования существующей клинической практики.

В заключение хочу поблагодарить всех авторов представленных публикаций, благодаря которым выпускаемый номер получился разнообразным по тематике и очень интересным по содержанию.

С уважением,  
д.м.н. Ирина Анатольевна Трубачева

**Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоземболических осложнений**Вавилова Т. В.<sup>1</sup>, Соловьева Л. В.<sup>2</sup>, Бекоева А. Б.<sup>3</sup>, Зубкова П. Ю.<sup>1</sup>, Воробьева Н. А.<sup>4,5</sup>, Воробьева А. И.<sup>4</sup>, Мельничук Е. Ю.<sup>4</sup>, Хруслов М. В.<sup>1,6</sup>, Вереина Н. К.<sup>7</sup>, Сафин Д. Д.<sup>8</sup>, Галевич А. С.<sup>9</sup>, Sluiter M.<sup>10</sup>, Ендубаева Г. В.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1</sup>

Организация контроля антикоагулянтной терапии играет ключевую роль в обеспечении эффективности и безопасности использования антикоагулянтов. В настоящее время в Российской Федерации успешно используются несколько моделей организации, которые охватывают >23 тыс. пациентов высокого риска тромбоземболических осложнений. Общие черты используемых моделей: максимальное сокращение сроков от момента тестирования крови на международное нормализованное отношение (МНО) с быстрым сообщением пациенту о необходимости коррекции дозы препарата, возможность сортировки больных по степени гипокоагуляции и рискам осложнений с формированием персонализированного подхода к лечению, организация единого информационного пространства и ведение регистра пациентов.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, антикоагулянтные кабинеты, антагонисты витамина К, время нахождения в терапевтическом интервале.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Отдел по организации амбулаторной медицинской помощи взрослому населению Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>СПб ГБУЗ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск; <sup>5</sup>Северный филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Архангельск; <sup>6</sup>БМУ Курская областная клиническая больница комитета здравоохранения Курской области, Курск; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; <sup>8</sup>ГАУЗ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; <sup>10</sup>ООО "Портавита Хелс", Казань, Россия.

Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Соловьева Л. В. — к.м.н., начальник, ORCID: нет, Бекоева А. Б. — врач-кардиолог, зав. кабинетом антитромботической терапии, ORCID: нет, Зубкова П. Ю. — врач-кардиолог, зав. кабинетом антитромботической терапии, ORCID: 0000-0001-8292-2903, Воробьева Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, директор Северного филиала, ORCID: 0000-0001-6613-

2485, Воробьева А. И. — н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4817-6884, Мельничук Е. Ю. — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7000-5451, Хруслов М. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9856-1284, Вереина Н. К. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0678-4224, Сафин Д. Д. — врач-кардиолог амбулаторно-поликлинического отделения, ORCID: 0000-0003-4412-9247, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sluiter M. — Chairman of the Board, ORCID: 0000-0002-6063-0181, Ендубаева Г. В.\* — врач-кардиолог, специалист службы анализа Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
endubaeva.galina@yandex.ru

АВК — антагонисты витамина К, АК — кабинеты антикоагулянтной терапии, АТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, МНО — международное нормализованное отношение, НМО — непрерывное медицинское образование, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоземболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий.

**Рукопись получена** 15.05.2020

**Рецензия получена** 25.05.2020

**Принята к публикации** 07.06.2020



**Для цитирования:** Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б., Зубкова П. Ю., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мельничук Е. Ю., Хруслов М. В., Вереина Н. К., Сафин Д. Д., Галевич А. С., Sluiter M., Ендубаева Г. В., Шляхто Е. В. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоземболических осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3945. doi:10.15829/1560-4071-2020-3945

**The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events**Vavilova T. V.<sup>1</sup>, Solovyova L. V.<sup>2</sup>, Bekoeva A. B.<sup>3</sup>, Zubkova P. Yu.<sup>1</sup>, Vorobyeva N. A.<sup>4,5</sup>, Vorobyeva A. I.<sup>4</sup>, Melnichuk E. Yu.<sup>4</sup>, Khruslov M. V.<sup>1,6</sup>, Vereina N. K.<sup>7</sup>, Safin D. D.<sup>8</sup>, Galyavich A. S.<sup>9</sup>, Sluiter M.<sup>10</sup>, Endubaeva G. V.<sup>1</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>

Organization of anticoagulant therapy control plays a key role in ensuring the effectiveness and safety of anticoagulant use. Currently, several models of organization are successfully used in the Russian Federation, which cover more than 23000 patients at high risk for thromboembolic events. There are following common features of the models used: the maximum reduction in the time from the moment of international normalized ratio (INR) testing with a quick communication with a patient for the need to

adjust the dose, the ability to sort patients depending on the degree of hypocoagulation and the risks of events with the creation of a personalized approach to treatment, the organization of a shared information space and maintaining a register of patients.

**Key words:** anticoagulant therapy, anticoagulant offices, vitamin K antagonists, time of the therapeutic margin.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Department of adult ambulatory care organization of the Health Committee of St. Petersburg, St. Petersburg; <sup>3</sup>City Consultative Diagnostic Center № 1, St. Petersburg; <sup>4</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk; <sup>5</sup>Northern branch of National Medical Research Center of Hematology, Arkhangelsk; <sup>6</sup>Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; <sup>7</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk; <sup>8</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan; <sup>9</sup>Kazan State Medical University, Kazan; <sup>10</sup>LLC Portavita Health, Kazan, Russia.

Vavilova T.V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Solovyova L.V. ORCID: none, Bekoeva A.B. ORCID: none, Zubkova P.Yu. ORCID: 0000-0001-8292-2903, Vorobyeva N.A. ORCID: 0000-0001-6613-2485, Vorobyeva A.I. ORCID: 0000-0003-4817-6884, Melnichuk E.Yu. ORCID: 0000-0002-7000-5451, Khurslov M.V.

ORCID: 0000-0001-9856-1284, Vereina N.K. ORCID: 0000-0003-0678-4224, Safin D.D. ORCID: 0000-0003-4412-9247, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sluiter M. ORCID: 0000-0002-6063-0181, Endubaeva G.V.\* ORCID: 0000-0001-8514-6436, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author: endubaeva.galina@yandex.ru

**Received:** 15.05.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 07.06.2020

**For citation:** Vavilova T.V., Solovyova L.V., Bekoeva A.B., Zubkova P.Yu., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Melnichuk E.Yu., Khurslov M.V., Vereina N.K., Safin D.D., Galyavich A.S., Sluiter M., Endubaeva G.V., Shlyakhto E.V. The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3945. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3945

Многие осложнения сердечно-сосудистых заболеваний связаны с формированием тромбоемболических осложнений (ТЭО): кардиоэмболические инсульты и системные эмболии при фибрилляции предсердий (ФП) и у пациентов с искусственными клапанами сердца, тромбозы глубоких вен и тромбоемболия легочной артерии. Основой этих осложнений являются нарушения в состоянии свертывания крови с формированием внутрисосудистых тромбозов. Существенного снижения риска ТЭО удастся добиться применением антикоагулянтной терапии (АТ), которая назначается на ограниченный срок или постоянно [1]. Более 50 лет используются антагонисты витамина К (АВК) препараты, уменьшающие активность витамин К-зависимых факторов свертывания. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает относительный риск развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [2]. В последние 10 лет стали использоваться новые ингибиторы факторов свертывания — прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), не уступающие АВК по эффективности, но требующие тщательного наблюдения за больным [3]. Особенностью применяемых антикоагулянтов являются риски развития геморрагических осложнений. Соотношение потенциальной пользы приема препаратов и вероятности кровотечений определяется у каждого пациента и служит основой выбора препарата для использования.

Лабораторная оценка и организация наблюдения за пациентом на амбулаторном этапе является ключевым условием успешной профилактики ТЭО с применением АВК. В мировой практике используются различные организационные клинико-лабораторные модели наблюдения за пациентами, получающими АВК и ПОАК [4]. В данном исследовании представлен опыт российских специалистов в организации мониторинга больных, имеющих высокий риск ТЭО и получающих антикоагулянты для их профилактики.

Цель исследования: анализ лучших практик субъектов Российской Федерации в организации АТ у больных высокого риска ТЭО.

### Материал и методы

В исследование включено описание опыта 5 регионов Российской Федерации по организации мониторинга АТ у больных высокого риска ТЭО на амбулаторном этапе: Санкт-Петербурга, Архангельска, Курска, Челябинска и Татарстана. В реализованные проекты включено >23 тыс. пациентов.

### Результаты

Одним из первых проектов по структурированию работы с пациентами, получающими варфарин, был проект организации кабинетов контроля антикоагулянтной терапии (АК) в Санкт-Петербурге. В качестве пилотного он стартовал в 2013г в Городском консультативно-диагностическом центре № 1. С самого начала в идеологию наблюдения за пациентами были заложены следующие принципы: максимально короткое время от момента сдачи крови на исследование международного нормализованного отношения (МНО) до консультации врача по его результатам, тщательное выявление рисков ТЭО и геморрагических осложнений, работа с модифицируемыми факторами риска, повышение мотивации пациентов для улучшения приверженности терапии, мультидисциплинарный командный подход к решению индивидуальных проблем. С 2015г положительный опыт был распространен на городские структуры здравоохранения и в Санкт-Петербурге была организована сеть кабинетов (в общей сложности — 8) в системе амбулаторной помощи и амбулаторно-консультативных отделений крупных стационаров и одного федерального учреждения — Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова. В лабораторном мониторинге акцент был сделан на использование портативных приборов измерения МНО в режиме тестирования по месту лечения, что существенно повы-

сило оперативность и обеспечило реализацию работы в режиме “одного окна”. Измерение МНО проводится во время приема врача в том же или специально выделенном кабинете. Пациент за один визит получает результат лабораторного исследования и консультацию врача с коррекцией, при необходимости, дозы препарата. С 2018г был сформирован тариф на исследование МНО из капиллярной крови на портативном коагулометре, что в совокупности с тарифом на прием врача позволило полностью обеспечить наблюдение в АК за счет средств фонда обязательного медицинского страхования. Пропускная способность одного кабинета контроля АТ составляет до 2 тыс. визитов в год. За время реализации проекта через сети кабинетов наблюдалось >8 тыс. пациентов. По мере накопления опыта врачами и увеличения количества пациентов с ПОАК, эти больные также стали направляться в кабинеты и составили в 2019г до 30%. Положительный эффект работы кабинетов контроля АТ состоит прежде всего в повышении времени нахождения МНО в терапевтическом интервале до 75% (выше терапевтического интервала — 8,5%; ниже — 16,5%, в основном за счет впервые обратившихся). Количество ТЭО составляет 0,6%, геморрагических (малых кровотечений) — 7%. Не зафиксировано смертельных геморрагических осложнений или фатальных ТЭО. Работа мультидисциплинарной команды, координация работы с Центром профилактики инсультов в составе ГБУЗ ГКДЦ № 1 позволила наблюдать наиболее сложных пациентов — с наследственными тромбофилиями и антифосфолипидным синдромом (2%), тромбозами полостей сердца (2%), нуждающихся в коррекции антиагрегантной терапии после стентирования артерий, но с явлениями кровоточивости (5%).

Активная и успешная работа по организации мониторинга пациентов, получающих продленную АТ, проводится в **Архангельске**, начатая в 2007г и к 2016г реализованная в региональном проекте по централизации мониторинга терапии АВК на базе 28 медицинских организаций Архангельской области с учетом наличия отдаленных и труднодоступных районов, плотности населения, потребности в проведении продленной АТ. В 2019г количество кабинетов увеличилось до 38 с наблюдением 6763 пациентов. Была создана и реализована в реальную клиническую практику всех ЦРБ области ИТ-структура на основе WEB сервера и координации работы сети Региональным Центром антитромботической терапии Архангельской области на базе антикоагулянтной клиники ГБУЗ Архангельской области “Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич”. Это позволило сформировать регистр пациентов, получающих продленную терапию АВК с персонифицированным подходом к каждому пациенту.

Стратегической целью организации сети кабинетов Архангельской области является повышение доступности, качества, безопасности и эффективности продленной терапии АВК, а с 2020г и ПОАК, с решением основных задач: определение показаний для терапии антикоагулянтами; выполнение лабораторных исследований МНО; коррекция терапии АВК и ПОАК индивидуально для каждого пациента; пациент-ориентированный подход. Большое внимание уделено образовательной активности с созданием авторских программ для пациентов (1 уровень), медицинского сообщества общей сети (врачи, медицинские сестры, фармацевты) (2 уровень) и для врачей специалистов в области АТ, сотрудников кабинетов (3 уровень). Были организованы Школы обучения пациентов, получающих АВК и ПОАК, подготовлены видеофильмы и аудио-презентации для среднего медицинского персонала в помощь для обучения пациентов, создано учебное пособие по обучению пациентов на основе вопросов и ответов, наглядные раздаточные пособия. На сайте кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета г. Архангельска и Регионального Центра антитромботической терапии создан раздел для врачей и пациентов по работе АК области.

По результатам анализа работы сети АК в Архангельской области за 2019г показатель времени нахождения в терапевтическом интервале достиг 73% (Ме 73 (65-82)). Выявлены и прошли проверку реальной клинической практикой преимущества WEB-сопровождения работы сети АК: доступность для большего числа пациентов в отдаленных районах области; внедрение системы управления качеством для медицинских работников; интеграция разных медицинских специалистов и медицинских организаций в единую систему; ведение регистра пациентов, получающих терапию АВК. В 2017г проект был удостоен премии им. М.В. Ломоносова как лучшая научно-внедренческая работа.

Оригинальная система централизованного мониторинга АВК создана в **Курске**, которая реализуется с 2012г. В основу модели заложены следующие принципы: обеспечение возможности качественного и достоверного определения МНО, создание условий оперативного получения информации пациентом и коррекции терапии в день сдачи крови на анализ, разработка программного комплекса, позволяющего под наблюдением врача-специалиста в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере в электронной истории болезни, графическим построением зависимости “доза-препарат” для каждого пациента. Для реализации проекта были созданы условия забора, транс-

портировки и исследования МНО из венозной крови в одной централизованной лаборатории — единый центр определения МНО. Для экстренного определения МНО и/или выполнения анализа в незапланированные дни дополнительно в каждое лечебное учреждение были поставлены портативные коагулометры. Был разработан программный комплекс “Warfarin manager” и “Warfarin manager 0.1.0” как центральный элемент системы централизованного мониторинга, отвечающий требованиям закона РФ “О персональных данных” № 152-ФЗ. Была выработана оптимальная схема взаимодействия между собой всех составляющих системы централизованного мониторинга МНО. Система наблюдения пациентов позволила снизить количество ишемических инсультов с 8,06% при стандартном наблюдении до 0,73% без летальных исходов ( $p < 0,001$ ), количество эпизодов больших кровотечений, потребовавших госпитализации, с 3,0% до 0,9% без статистической значимости; малых кровотечений — с 16,13% до 5,15% ( $p < 0,05$ ). Время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне было увеличено с 40,1% до 73,2% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, реализованная в Курской области клиничко-лабораторная модель мониторинга АТ препаратами АВК является новой формой взаимодействия врача и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основанная на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях и представляющая собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса. Авторами доказана экономическая эффективность использования модели за счет предупреждения ТЭО и геморрагий, являющихся затратными в лечении и последующей инвалидизации пациентов.

Централизованная сеть АК организована в **Челябинске** по приказу Управления здравоохранения администрации Челябинска от 11.04.2019г. Она включает 10 локальных кабинетов на базе медицинских организаций, имеющих городское подчинение, с единым координационным центром. Основной целью на этапе организации являлось улучшение контроля терапии АВК. Все кабинеты были оснащены портативными коагулометрами, расходными материалами и программным обеспечением за счет средств регионального бюджета. Это позволило начать формирование единой электронной базы данных для пациентов, принимающих АВК. В составе кабинетов работают 8 кардиологов и 2 терапевта, медицинские сестры, прошедшие специальную подготовку. Работа проходит под наблюдением координационного центра, функциями которого являются: консультация пациентов с трудностями подбора дозы на местах; формирование единого городского регистра; разра-

ботка и внедрение обучающих программ для пациентов и медицинского персонала, включая курсы тематического усовершенствования в рамках программы НМО; составление регулярных единых отчетов по итогам работы. В настоящее время в общем регистре состоит 1830 человек. Клиническим показанием для приема АВК в 74,9% случаев была неклапанная ФП, в 17,4% — механические протезы клапанов сердца и клапанная ФП; в 6,4% — вторичная профилактика венозных ТЭО (ВТЭО); другие причины (тромбозы полостей сердца, тромбозы артериальных сосудов) — в 1,3% случаев. За 8 мес. отмечен рост среднего времени поддержания МНО в терапевтическом диапазоне с 49% до 62% с долей пациентов, имеющих время  $\geq 65\%$  — 40%. В течение года среди пациентов включенных в регистр умерли 7 человек (0,38%); большие кровотечения были у 6 человек (0,32%), в 3 случаях — геморрагические инсульты; тромботические события, включая ишемические инсульты, инфаркты миокарда и ВТЭО — у 12 человек (0,7%). Отмечается высокая удовлетворенность и приверженность терапии в рамках реализации данной модели.

В **Республике Татарстан** решение о внедрении системы централизованного мониторинга пациентов, получающих АТ, было принято в 2018г (Распоряжение Кабинета министров РТ от 26.07.2018г № 1851-р). Для реализации данного проекта и решения ряда системных задач, была выбрана платформа компании “Портавита” (Нидерланды), как наиболее оптимальное и современное, научно-обоснованное и медицинское программное обеспечение. Большой опыт по его использованию был накоплен в Нидерландах; программное обеспечение было адаптировано для Российской Федерации совместно с ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” в Санкт-Петербурге и протестировано в реальных клинических условиях. Модуль “Антикоагуляция” не только формирует регистр для динамического наблюдения за включенными пациентами, но и является основой для принятия решений по дозировке АВК. Структура централизованного мониторинга основана на организации АК, в которых регистрируются и наблюдаются пациенты, со штатом 1 врач терапевтического профиля и 1 медицинская сестра, координирует работу экспертный центр со штатом 2 врача-кардиолога и 1 медицинская сестра, созданный на базе ГАУЗ МКДЦ. На сегодняшний день на территории РТ функционируют 27 кабинетов, в которых наблюдаются 4500 пациентов принимающих АВК; из них ФП — 2207 пациентов (51,6%), искусственные клапаны сердца — 1692 пациентов (39,5%), венозные тромбозы — 228 человек (5,3%), 17 пациентов с легочной гипертензией (0,4%). В модуле пациенты разделены на 3 списка дозирования на основании алгоритма с учетом ~40 параметров, основными из которых являются сведения о сте-

пени гипокоагуляции по уровню МНО и делегированию права выдачи рекомендаций специалисту соответствующего уровня. Программа сама подсказывает рекомендуемую дозу и срок следующего визита на основании комплексного анализа и заложенного алгоритма. Валидирует рекомендации соответствующий медицинский специалист. 46% больных относились к 3 списку, т.е. нуждались в помощи высококвалифицированного специалиста в связи с геморрагическими осложнениями, запланированной операцией, имевшие последние 3 значения МНО вне терапевтического интервала. В целом время нахождения в терапевтическом интервале МНО, которое легко отслеживается с помощью программы, выросло в регионе с 45% до 60% (используются жесткие критерии терапевтического окна, например, 2-2,5 или 2,5-3, в соответствии с индивидуальными потребностями пациента). За время функционирования кабинетов летальных исходов и необходимости в госпитализации не было. Во время пандемии всем желающим пациентам были созданы Личные кабинеты для дистанционной формы взаимодействия.

### Заключение

Система мониторинга АТ с помощью создания специализированных организационных моделей и программных комплексов позволяет существенно повысить эффективность и безопасность лечения у больных высокого риска ТЭО, снизить смертность и инвалидизацию населения от сердечно-

сосудистых событий, и является экономически оправданной.

Наличие такой модели в регионе оказывает поддержку врачам в системе первичной медицинской помощи и снижает риски кровотечений; врач “не боится” назначать антикоагулянты, делегируя полномочия наблюдения за пациентом в этом разделе лечения специально подготовленному медицинскому персоналу. Реализуется пациент-ориентированная составляющая в рамках проведения школ для пациентов. Использование программных комплексов дает возможность ведения регистров с полным и оперативным отслеживанием результатов мониторинга. Особое значение реализация моделей приобрела в период эпидемии COVID-19, позволив не снизить количество пациентов под патронажем.

Перспективной является адаптация программ по ПОАК; эта программа является составной частью модуля “Антикоагуляция” платформы Портавита, а также может стать дополнительным решением в “Warfarin manager” и “Warfarin manager 0.1.0”, что позволит полностью охватить группу пациентов, получающих антикоагулянтную защиту. Реализация мобильных приложений также является современным и эффективным дополнением к системе централизованного и дистанционного мониторинга.

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

### Литература/References

1. Damen NL, Van den Bemt B, Hersberger KE, on behalf of International Pharmacists for Anticoagulation Care Taskforce (iPACT). Creating an Interprofessional guideline to support patients receiving oral anticoagulation therapy: a Delphi exercise. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;41:1012-20. doi:10.1007/s11096-019-00844-0.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
3. Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):182-5. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002366.
4. Barnes GD, Kline-Rogers E, Graves C, et al. Structure and function of anticoagulation clinics in the United States: an AC forum membership survey. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(1):7-11. doi:10.1007/s11239-018-1652-z.

## Распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$ мс) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания

Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Вилков В. Г.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Константинов В. В.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Карамнова Н. С.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>, Недогода С. В.<sup>4</sup>, Шабунова А. А.<sup>5</sup>, Черных Т. М.<sup>6</sup>, Белова О. А.<sup>7</sup>, Индукаева Е. В.<sup>8</sup>, Гринштейн Ю. И.<sup>9</sup>, Трубачева И. А.<sup>10</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>11</sup>, Астахова З. Т.<sup>12</sup>, Кулакова Н. В.<sup>13</sup>, от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

**Цель.** Оценить распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$  мс) среди населения в зависимости от пола, возраста, места проживания (город или село), наличия ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** Анализ выполнен на материале исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ) ( $n=17364$ , 38% мужчин). Электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях из регионов-участников исследования проанализированы унифицировано по Миннесотскому коду. Выделены группы QRS  $< 110$  мс и удлиненного QRS  $\geq 110$  мс (удлQRS).

**Результаты.** Группы QRS не различались по частоте сердечных сокращений и возрасту. Распространенность удлQRS в популяции составила 17,2%, у мужчин показатель встречался чаще, чем у женщин (18,5% и 16,2%, соответственно,  $p < 0,0005$ ), за счет повышенной частоты “предблокадной” длительности QRS (110–119 мс; 12,3% vs 10,9%, соответственно,  $p < 0,025$ ). Частота QRS  $\geq 120$  мс в гендерных группах была одинакова, почти 7%. Распространенность удлQRS в популяции существенно превышала иные прогностически неблагоприятные ЭКГ показатели, такие как “мажорные” изменения ЭКГ, нарушения проводимости, патологический Q(QS). С возрастом частота удлQRS нарастала (в популяции от 11,1% до 19,2%,  $p < 0,001$ ). Наибольший прирост частоты удлQRS отмечен после 55 лет, периоды без динамики — у мужчин с 25, у женщин с 35 до 54 лет. В противовес женщинам, распространенность удлQRS у мужчин не зависела от места проживания (18,6% в городе и 18,3% в селе), у женщин в селе этот показатель отмечался так же часто, как у мужчин. Это может указывать на более тяжелую эпидемиологическую ситуацию по сердечно-сосудистым заболеваниям у сельских жителей. В группе лиц с удлQRS чаще встречались ожирение, повышенное артериальное давление, ишемическая болезнь сердца в анамнезе.

**Заключение.** Для удлQRS характерны те же возрастные и гендерные соотношения, что и для основных рутинных ЭКГ показателей. Распространенность удлQRS в популяции превышает частоту “мажорных” изменений ЭКГ, нарушений проводимости, патологического Q(QS). У сельских жителей повышенная частота удлQRS, вероятно, обусловлена большей распространенностью ожирения и артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** QRS  $\geq 110$  мс, распространенность удлиненного QRS, возрастные и гендерные особенности.

**Отношения и деятельность.** Материал данной статьи доложен на International Congress of Electrocardiology. Joint meeting of ISHNE and ISE, Belgrad, 2019 (ICE 2019) и X Международной научно-практической конференции “Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний”, Витебск, 2019.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем региональным исполнителям исследования ЭССЕ-РФ. Участники исследования ЭССЕ-РФ: **Волгоград:** Ледеява А. А., Чумачек Е. В.; **Вологда:** Ильин В. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В.; **Воронеж:** Бондарцов Л. В., Фурменко Г. И.; **Владикавказ:** Болиева Л. З., Тогузова З. А., Толпаров Г. В.; **Владивосток:** Мокшина М. В., Невзорова В. А., Родионова Л. В., Шестакова Н. В.; **Иваново:** Романчук С. В., Шутемова Е. А.; **Красноярск:** Байкова О. А., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Косинова А. А., Петрова М. М., Руф Р. Р., Шабалин В. В., Филошенко И. В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Конради А. О., Ротарь О. П.; **Томск:** Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Медве-

дева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.; **Кемерово:** Артамонова Г. В., Барбараш О. Л., Данильченко Я. В., Максимов С. А., Мулерова Т. А., Табакаев М. В.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; <sup>5</sup>ФГБУН Вологодский научный центр РАН, Вологда; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; <sup>7</sup>ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; <sup>8</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>10</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия.

Муромцева Г. А.\* — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Вилков В. Г. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Константинов В. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-2590-9144, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Шабунова А. А. — д.экон.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-3467-0921, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Белова О. А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии ССЗ, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Ефанов А. Ю. — к.м.н., руководитель Центра международного образования, доцент кафедры кардиологии, кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Астахова З. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 4, ORCID: 0000-

0001-7299-5607, Кулакова Н.В. — к.м.н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653.

Рукопись получена 02.09.2019  
Рецензия получена 10.11.2019  
Принята к публикации 04.12.2019



\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gmuromtseva@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НМИЦ ПМ — Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — исследование “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации”.

**Для цитирования:** Муромцева Г.А., Вилюков В.Г., Шальнова С.А., Константинов В.В., Деев А.Д., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Карамнова Н.С., Шлякто Е.В., Бойцов С.А., Недогода С.В., Шабуннова А.А., Черных Т.М., Белова О.А., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Астахова З.Т., Кулакова Н.В., от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$  ms) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3478. doi:10.15829/1560-4071-2020-3478

## The prevalence of wide QRS complex ( $\geq 110$ ms) among the population, depending on sex, age and place of residence

Muromtseva G.A.<sup>1</sup>, Vilkov V.G.<sup>1</sup>, Shalnova S.A.<sup>1</sup>, Konstantinov V.V.<sup>1</sup>, Deev A.D.<sup>1</sup>, Evstifeeva S.E.<sup>1</sup>, Balanova Yu.A.<sup>1</sup>, Imaeva A.E.<sup>1</sup>, Kapustina A.V.<sup>1</sup>, Karamnova N.S.<sup>1</sup>, Shlyakhto E.V.<sup>2</sup>, Boytsov S.A.<sup>3</sup>, Nedogoda S.V.<sup>4</sup>, Shabunova A.A.<sup>5</sup>, Chernykh T.M.<sup>6</sup>, Belova O.A.<sup>7</sup>, Indukaeva E.V.<sup>8</sup>, Grinshteyn Yu.I.<sup>9</sup>, Trubacheva I.A.<sup>10</sup>, Efanov A.Yu.<sup>11</sup>, Astakhova Z.T.<sup>12</sup>, Kulakova N.V.<sup>13</sup>, on behalf of ESSE-RF study participants

**Aim.** To assess the prevalence of wide QRS complex ( $\geq 110$  ms) among the population, depending on sex, age, place of residence (urban or rural area), the presence of obesity and cardiovascular disease.

**Material and methods.** The analysis was based on the ESSE-RF study (n=17,364, men — 38%). Twelve-lead resting electrocardiography (ECG) data from the regions participating in the study were analyzed according to the Minnesota code manual. Patients were divided into groups of QRS  $< 110$  ms and  $\geq 110$  ms (wide QRS).

**Results.** QRS groups did not differ in heart rate and age. The prevalence of wide QRS complex in the population amounted to 17.2%. Men were likely to have wide QRS than women (18.5% and 16.2%, respectively,  $p < 0.0005$ ) due to the increased frequency of “preblock” QRS duration (110-119 ms; 12.3% vs 10.9%, respectively,  $p < 0.025$ ). The prevalence of QRS  $\geq 120$  ms in the sex groups was the same, almost 7%. The prevalence of widened QRS in the population significantly exceeded other unfavorable prognostic ECG indicators, such as major ECG abnormalities, conduction disorders, abnormal Q wave (QS). The prevalence of wide QRS complex increased with age from 11.1% to 19.2, ( $p < 0.001$ ). The highest increase in prevalence of wide QRS complex was observed after 55 years; nondynamic periods were recorded in men from 25, and in women from 35 to 54 years. In contrast to women, the prevalence of wide QRS in men did not depend on the place of residence (18.6% in urban and 18.3% in rural areas); in rural women this parameter was observed as often as in men. This may indicate a more severe epidemiological situation of cardiovascular disease in rural residents. Obesity, high blood pressure, and a history of coronary artery disease were more common in the group of wide QRS complex.

**Conclusion.** For wide QRS complex, the same age and sex relationships are characteristic as for the basic routine ECG indicators. The prevalence of wide QRS in the population exceeds major ECG abnormalities, conduction disorders, abnormal Q wave (QS). In rural residents, the increased prevalence of wide QRS is probably due to the greater prevalence of obesity and hypertension.

**Key words:** QRS  $\geq 110$  ms, prevalence of wide QRS complex, age and sex characteristics.

**Relationships and Activities.** The data of this paper was presented at the International Congress of Electrocardiology. Joint meeting of ISHNE and ISE, Belgrad, 2019 (ICE 2019) and the X International Conference “Arterial hypertension and cardiovascular disease prevention”, Vitebsk, 2019.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to all the regional performers of the ESSE-RF study. Participants of the ESSE-RF study: **Volgograd:** Ledyeva A.A., Chumachek E.V.; **Vologda:** Ilyin V.A., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Popov A.V.; **Voronezh:** Bondartsov L.V., Furmenko G.I.; **Vladikavkaz:** Bolieva L.Z., Toguzova Z.A., Tolparov G.V.; **Vladivostok:** Mokshina M.V., Nevzorova V.A., Rodionova L.V., Shestakova N.V.; **Ivanovo:** Romanchuk S.V., Shutemova E.A.; **Kras-**

**noyarsk:** Baykova O.A., Danilova L.K., Evsyukov A.A., Kosinova A.A., Petrova M.M., Ruf R.R., Shabalin V.V., Filonenko I.V.; **St. Petersburg:** Baranova E.I., Konradi A.O., Rotar O.P.; **Tomsk:** Karpov R.S., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N.; **Tyumen:** Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shalaev S.V.; **Kemerovo:** Artamonova G.V., Barbarash O.L., Danilchenko Ya. V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Tabakaev M.V.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>4</sup>Vologograd State Medical University, Volograd; <sup>5</sup>Vologda Research Center, Vologda; <sup>6</sup>Voronezh State Medical University, Voronezh; <sup>7</sup>Ivanovo Regional Cardiology Dispensary, Ivanovo; <sup>8</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>9</sup>Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>10</sup>Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Tomsk; <sup>11</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen; <sup>12</sup>North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz; <sup>13</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.

Muromtseva G.A.\* ORCID: 0000-0002-0240-3941, Vilkov V.G. ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Konstantinov V.V. ORCID: 0000-0002-2590-9144, Deev A.D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Evstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Karamnova N.S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Shabunova A.A. ORCID: 0000-0002-3467-0921, Chernykh T.M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Belova O.A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Indukaeva E.V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Grinshteyn Yu.I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Trubacheva I.A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Efanov A.Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Astakhova Z.T. ORCID: 0000-0001-7299-5607, Kulakova N.V. ORCID: 0000-0001-6473-5653.

\*Corresponding author: gmuromtseva@gnicpm.ru

**Received:** 02.09.2019 **Revision Received:** 10.11.2019 **Accepted:** 04.12.2019

**For citation:** Muromtseva G.A., Vilkov V.G., Shalnova S.A., Konstantinov V.V., Deev A.D., Evstifeeva S.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Karamnova N.S., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Nedogoda S.V., Shabunova A.A., Chernykh T.M., Belova O.A., Indukaeva E.V., Grinshteyn Yu.I., Trubacheva I.A., Efanov A.Yu., Astakhova Z.T., Kulakova N.V. The prevalence of wide QRS complex ( $\geq 110$  ms) among the population, depending on sex, age and place of residence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3478. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3478

Электрокардиографические (ЭКГ) предикторы фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по-прежнему вызывают большой интерес. Поиски новых прогностически значимых показателей ведутся постоянно. В последние годы к их числу относят удлинение комплекса QRS  $\geq 110$  мс.

Известно, что заболевания, приводящие к изменению размеров сердца и структурным изменениям в миокарде, такие как артериальная гипертензия (АГ), миокардиты, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нередко сопровождаются нарушением проведения и замедлением времени деполяризации желудочков [1, 2]. Последние, в свою очередь, ассоциированы с дисфункцией левого желудочка, заболеваемостью и смертностью. Например, у лиц с блокадой левой ножки пучка Гиса смерть как первое проявление сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) встречается в 10 раз чаще, чем без нее [3]. Длительность QRS в “предблокадных” интервалах 100-120 или 90-120 мс также ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском. Так, длительность QRS  $102 \pm 25$  vs  $97 \pm 20$  мс в исследовании Oregon Sudden Unexpected Death Study была независимо связана с внезапной сердечной смертью [4], а у пациентов с аортальным стенозом, но без полных блокад ножек пучка Гиса длительность QRS  $\geq 100$  мс относительно пациентов с QRS  $< 85$  мс — с повышением риска внезапной смерти в 5 раз, смерти от ССЗ в 2,5 раза [5]. Повышенный риск смерти и госпитализации выявлен и у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих QRS в пределах 90-119 мс [6]. Наиболее тесные

связи выявлены для “предблокадной” длительности QRS  $\geq 110$  мс. Пациенты с длительностью QRS  $\geq 110$  мс имеют в 2,5 раза выше риск внезапной сердечной смерти даже после коррекции на демографические и клинические факторы риска. По данным исследователей из Thomas Jefferson University, длительность QRS  $\geq 110$  мс при отсутствии блокад ножек является независимым предиктором смерти от инфаркта миокарда без подъема ST, а также возникновения желудочковых аритмий в течение 30 дней или 1 года после инцидента [7].

Несмотря на то, что в настоящее время собран большой клинический материал о прогностическом значении удлинения QRS различной степени ( $> 90$ , 100, 110, 120 мс и т.д.), эпидемиологические характеристики этого ЭКГ-показателя, включая предблокадный QRS, изучены недостаточно.

Цель — оценить распространенность удлиненного QRS ( $\geq 110$  мс) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания (город или село), а также наличия ожирения и некоторых ССЗ.

#### Материал и методы

В анализ включили ЭКГ 17364 мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет в составе случайных выборок из населения регионов-участников многоцентрового наблюдательного исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ), в 2012-2014 гг. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами трех научных центров: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ПМ); ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Все участники подписали информированное согласие.

Во всех регионах-участниках исследования регистрацию ЭКГ осуществляли на компьютерном ЭКГ-комплексе PadSy (фирмы MedSet, Германия) с последующей передачей оцифрованных ЭКГ в Единую федеральную базу данных, расположенную в НМИЦ ПМ (Москва). Регистрацию ЭКГ в 12 отведениях выполняли в положении лежа, в покое, с соблюдением стандартных методических требований. Анализ ЭКГ и кодирование по Миннесотскому коду осуществляли унифицированным образом двумя специалистами НМИЦ ПМ с привлечением третьего в спорных случаях. ЭКГ были классифицированы на две (QRS  $< 110$  мс, QRS  $\geq 110$  мс), а для более детального анализа — на 3 группы (QRS  $< 110$  мс, 110-119 мс и  $\geq 120$  мс). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали по RR интервалу ЭКГ покоя.

Распространенность QRS  $\geq 110$  мс оценивалась в половозрастных группах, по месту жительства (го-

Таблица 1

#### ЭКГ изменения, относящиеся к категории “мажорных” ЭКГ-нарушений

ЭКГ нарушения	Миннесотский код 2009
Определенно патологические зубцы Q(QS), называемые “Мажорные Q(QS)”	любой код с 1-1-1 по 1-2-7
Выраженные “ишемические” изменения STT, называемые “Мажорная ишемия миокарда”	коды 4-1 или 4-2 (изменения ST), 5-1 или 5-2 (изменения зубца T) при отсутствии кодов 3-1 и 3-3 (гипертрофия левого желудочка)
<b>Мажорные нарушения ритма и проводимости</b>	
Мерцание или трепетание предсердий	любой из кодов группы 8-3
Нарушение АВ-проводимости	код 6-1 или 6-2 (АВ-блокада III или II степени), 6-8 (электрокардиостимулятор)
Нарушение внутрисердечной проводимости	коды 7-1 или 7-2 (полные БЛНПГ или БПНПГ), 7-4 (неспецифическая блокада), 7-8 (бифасцикулярная блокада)

**Сокращения:** АВ — атрио-вентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиографический.

Таблица 2

## Характеристика обследованных

Показатели	Количество обследованных, n		
	Мужчины	Женщины	Всего в популяции
Всего обследовано в возрасте 25-64 лет,	6656	10708	17364
из них 25-34	1661	1861	3518
35-44	1423	2062	3478
45-54	1728	3158	4898
55-64	1844	3627	5470
Средний возраст, лет	45,0±11,8	47,6±11,3	46,3±11,5
Средний возраст (лет) в группе с QRS <110 мс	44,6±11,8	47,1±11,3	45,1±11,6
Средний возраст (лет) в группе с QRS ≥110 мс	47,2±12,0	50,1±10,7	48,6±11,3
Проживание:			
Город	5439	8566	14005
Село	1265	2233	3498
Ожирение, % (n)	27,8	32,0*	30,7 (5890)
Абдоминальное ожирение, % (n)	26,0	38,6*	34,0 (6613)
Повышенное АД, % (n)	45,0	37,0*	40,1 (8858)
ИБС в анамнезе, % (n)	23,2	33,2*	29,3 (2649)
Мажорные ЭКГ изменения, % (n)			6,8 (1176)

Примечание: \* — различия между мужчинами и женщинами при  $p < 0,0005$ .

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

род/село), а также среди лиц с ожирением, общим или абдоминальным, имеющих повышенное артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт.ст. в момент обследования или ИБС в анамнезе, а также среди лиц с так называемыми “мажорными” изменениями ЭКГ (табл. 1).

Наличие заболеваний в анамнезе выяснялось опросным методом при интервьюировании членов выборки. К лицам, имеющим в анамнезе заболевание, относили тех, кто на вопрос: “Говорил ли Вам когда-нибудь врач или другой медицинский работник, что у Вас инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца?” — отвечали утвердительно. Измерение уровня АД осуществлялось на правой руке троекратно с 5-минутным интервалом в положении сидя с помощью электронного автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония). У лиц с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  фиксировали ожирение; у мужчин, имеющих окружность талии  $\geq 102$  см (у женщин  $\geq 88$  см), — абдоминальное ожирение.

### Результаты

Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 2. Средний возраст в группах с различной продолжительностью QRS статистически не различался. Мужчины были несколько моложе женщин во всех изучаемых категориях. Распространенность ожирения и ИБС в анамнезе преобладала у женщин, а повышенное АД — у мужчин.

Принимая во внимание частотно-зависимый характер длительности интервалов ЭКГ, до начала анализа группы с нормальным и удлинённым ком-

плексом QRS (QRS <110 мс vs QRS  $\geq 110$  мс) сопоставили по ЧСС (табл. 3). Сравнимые контингенты с QRS <110 мс и QRS  $\geq 110$  мс не различались по ЧСС, ни в целом в популяции, ни в гендерных группах. Хотя у женщин в сравнении с мужчинами ЧСС была выше на 2-3 уд./мин, независимо от длительности QRS. При этом, женщины были в среднем на 2,6 года старше мужчин, но эти различия недостоверны (табл. 2).

**Распространенность, возрастные и гендерные различия.** Распространенность удлинённого QRS  $\geq 110$  мс среди всех обследованных составила 17,2%. У мужчин этот ЭКГ-признак встречался несколько чаще, чем у женщин, 18,5% и 16,2%, соответственно ( $p < 0,0005$ , рис. 1). Такое гендерное соотношение частоты удлинённого QRS было характерно для всех возрастных групп.

Увеличение с возрастом частоты случаев удлинённого QRS на ЭКГ отмечено независимо от пола обследованных (в популяции от 11,1% до 19,2%,  $p < 0,001$ ). Наибольший прирост частоты данного ЭКГ-нарушения (на 5%) зарегистрирован после 55 лет. При этом, рост частоты QRS  $\geq 110$  мс на ЭКГ у мужчин начинался только после 45 лет, тогда как у женщин увеличение распространенности показателя наблюдалось с 25-34 лет, оставаясь на плато в течение последующих 20 лет, от 35 до 54 лет. Кроме того, доля женщин с удлинённым QRS  $\geq 110$  мс на ЭКГ в последней возрастной группе в сравнении с самой молодой группой была выше более чем в 2 раза (18,6% в 55-64 года vs 8,9% в 25-34 года, рис. 1).

Таблица 3

## Средние значения ЧСС в группах с QRS &lt;110 мс и QRS ≥110 мс у мужчин, женщин и в популяции

Показатель — группы:	Мужчины		Женщины		p муж. vs жен.	В популяции	
	n	Ср.±Ст.ош.	n	Ср.±Ст.ош.		n	Ср.±Ст.ош.
1. QRS <110	5387	67,15±0,15	8830	69,33±0,11	<0,001	14217	68,50±0,09
2. QRS ≥110	1272	66,56±0,37	1879	69,79±0,27	<0,001	3151	68,49±0,22
Достоверность различий, p в группах 1 vs 2		>0,05		>0,05			>0,05
Всего	6659	67,03±0,14	10709	69,41±0,10	<0,001	17368	68,50±0,08

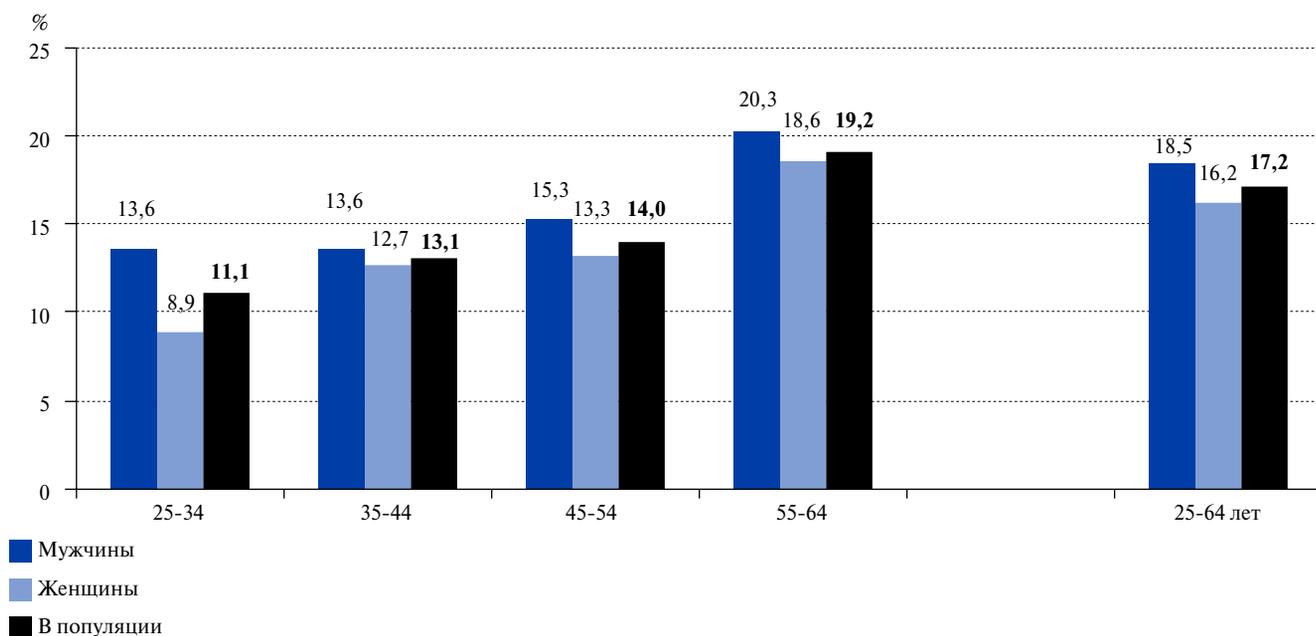


Рис. 1. Распространенность QRS ≥110 мс в популяции и гендерных группах в зависимости от возраста, в %.

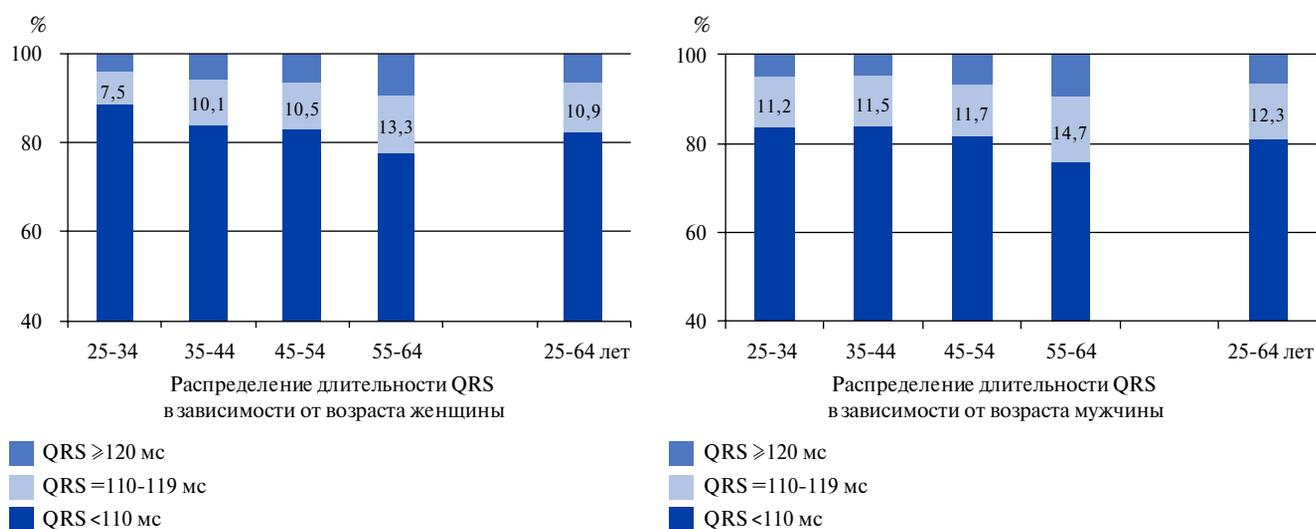


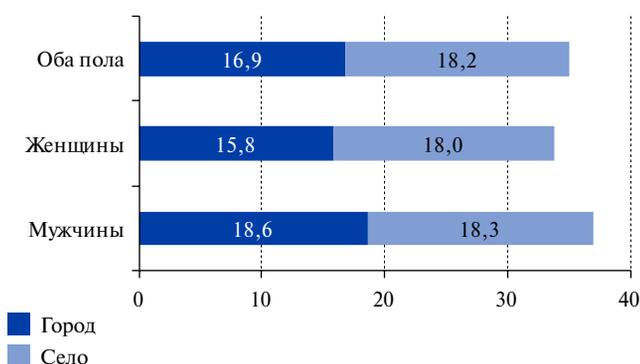
Рис. 2. Распределение длительности QRS среди женщин (левая диаграмма) и мужчин (правая диаграмма), в зависимости от возраста, в %.

Проведенный анализ возрастной динамики среди трех групп с длительностью QRS <110 мс, 110-119 мс и ≥120 мс, показал, что удлинение QRS с возрастом происходило не столько за счет внутрижелудочковых

блокад (QRS ≥120 мс), сколько за счет увеличения частоты предблокадной длительности QRS (110-119 мс) (рис. 2). Следует отметить, что удлинение QRS до предблокадных значений, от 110 до 119 мс, среди

мужчин встречалось чаще, чем среди женщин (12,3% vs 10,9%,  $p < 0,025$ ). Тогда как длительность QRS  $\geq 120$  мс, характерная для полных внутрижелудочковых блокад, в гендерных группах была практически одинакова, составляя 6,7% у женщин и 6,8% у мужчин. Таким образом, выявленная большая распространенность QRS  $\geq 110$  мс у мужчин в сравнении с женщинами обусловлена увеличением у мужчин частоты случаев предблокадной длительности QRS, равной 110-119 мс.

**Город-село.** У мужчин, проживающих в городе и селе, удлинение QRS  $\geq 110$  мс на ЭКГ встречалось с одинаковой частотой (18,6% в городе и 18,3% в селе,  $p > 0,05$ ), тогда как у женщин распространенность этого показателя в городе была достоверно ниже, чем в селе и чем у мужчин, независимо от места проживания (рис. 3).

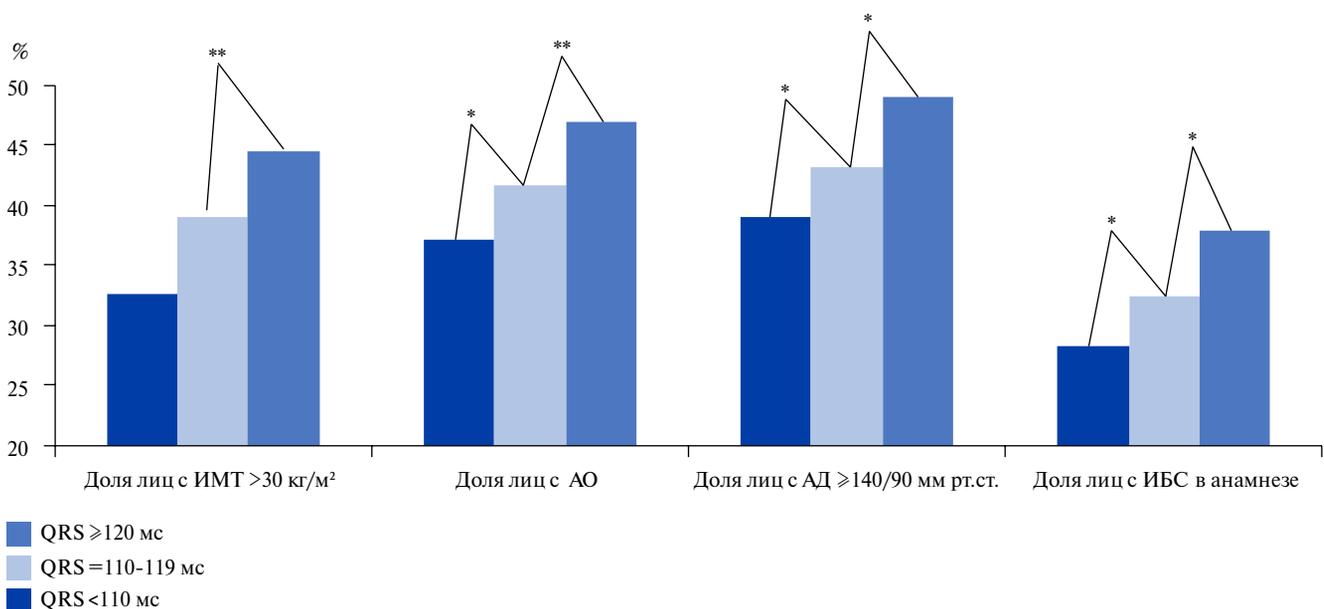


**Рис. 3.** Распространенность QRS  $\geq 110$  мс у мужчин и женщин в зависимости от места проживания, в %.

**Длительность QRS и заболевания.** В поисках причины выявленных частотных соотношений удлиненного QRS в различных контингентах обследованных и принимая во внимание более высокую распространенность некоторых ССЗ и метаболических отклонений у жителей села в сравнении с горожанами [8, 9], была проанализирована связь данного ЭКГ-нарушения с ожирением, повышенным АД и ИБС.

Результаты показали, что частоты ожирения, независимо от его типа (общего или абдоминального), повышенного АД, ИБС в анамнезе в группах с большей длительностью QRS выше как в популяции (рис. 4), так и в гендерных группах. Среди лиц с “блокадными” QRS ( $\geq 120$  мс) на ЭКГ количество больных с перечисленными заболеваниями примерно на 10-12% выше, чем среди лиц с нормальной длительностью QRS. Различия в частоте указанных заболеваний у лиц с нормальной и блокадной длительностями QRS высокодостоверны, а между группами с пред- и блокадными QRS доли лиц с ожирением и ИБС различаются лишь на уровне тенденции ( $p < 0,1$ ). Это может свидетельствовать о том, что у лиц с данными заболеваниями уже предблокадная длительность деполяризации желудочков, 110-119 мс, указывает на наличие изменений в миокарде.

**Длительность QRS и изменения ЭКГ.** Удлинение QRS нередко сочеталось с другими изменениями ЭКГ. Так, среди лиц с QRS  $\geq 110$  мс “мажорные” изменения ЭКГ, характерные для лиц с ИБС, встречались чаще, составляя в популяции 14,3% vs 4,7% у лиц с нормальной длительностью QRS ( $p < 0,001$ ). При этом, гендерные различия в частоте измененной ЭКГ



**Рис. 4.** Доля лиц с общим (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) и абдоминальным ожирением, повышенным артериальным давлением ( $> 140/90$  мм рт.ст.) и ишемической болезнью сердца в группах с различной длительностью QRS, в %.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,1$ , в остальных случаях  $p < 0,0005$ .

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела.

отмечены только среди лиц с удлинённым QRS: 16,6% у мужчин vs 12,9% у женщин ( $p < 0,01$ ). Частоты “мажорных” изменений ЭКГ у мужчин и женщин с нормальной длительностью QRS не различались, составляя 4,6% и 4,9%, соответственно ( $p > 0,05$ ). После исключения из анализа лиц с полными внутрижелудочковыми блокадами, аналогичные соотношения между частотами “мажорных” изменений ЭКГ в группах с различной длительностью QRS сохранились, но гендерные различия исчезли и в группе удлинённого QRS: частота “мажорных” изменений ЭКГ составила 9,9% среди мужчин и 9,6% среди женщин, имевших QRS  $\geq 110$  мс на ЭКГ ( $p > 0,05$ ). Принимая во внимание одинаковую частоту полных блокад ножек в анализируемых гендерных группах, последнее кажется вполне логичным.

Несмотря на довольно высокую частоту повышенного АД у лиц с пред- и блокадными QRS (рис. 4), частоты ГЛЖ в анализируемых группах с различной длительностью QRS достоверно не различались, составив в популяции всего 1,7% в группе с нормальной длительностью QRS и 2,2% среди лиц с удлинённым QRS  $\geq 110$  мс ( $p > 0,05$ ). Хотя у мужчин частота ГЛЖ в сравнении с женщинами была ожидаемо выше (3,0% vs 0,9%,  $p < 0,0005$ ), достоверного различия в группах с различной длительностью QRS не получено ни в популяции, ни в гендерных группах.

### Обсуждение

В работе впервые представлена распространенность удлинённого QRS  $\geq 110$  мс в популяции российских мужчин и женщин, которая составила 18,5% и 16,2%, соответственно, и в целом в выборке 17,2%. В проанализированной литературе нам не удалось найти данных о распространенности QRS  $\geq 110$  мс в свободноживущих популяциях других регионов; чаще оценивается частота таких прогностически неблагоприятных ЭКГ-показателей, как “мажорные” изменения ЭКГ, включая широко используемые в рутинной практике Q(QS) критерии и нарушения желудочковой проводимости (блокады). Сравнение распространенности анализируемого показателя с другими прогностически неблагоприятными критериями ЭКГ показало, что полученная в настоящем анализе распространенность удлинённого QRS ( $\geq 110$  мс) выше распространенности выявленных в популяции нарушений проводимости и “мажорных” изменений ЭКГ (в популяции 6,5%, у мужчин 7,0% и у женщин 6,3%). Более высокая частота удлинённого QRS ( $\geq 110$  мс), полученная в нашем исследовании, позволяет ожидать в популяции несколько большее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем прогнозируется при анализе рутинных показателей ЭКГ. Однако, это предмет дальнейших исследований.

Полученные в работе гендерные соотношения и возрастная динамика удлинённого QRS согласуются с результатами других исследований [2]. Показано, что наличие связи длительности QRS с заболеваемостью и смертностью зависит от возраста [6]. Хотя практически все исследователи признают увеличение случаев удлинённого QRS с возрастом, наблюдение за 25-летними мужчинами и женщинами белой и черной расы исходно с нормальной длительностью QRS ( $n=2537$ ) через 20 лет не выявило модифицируемых факторов риска, приводящих к удлинению QRS  $> 100$  мс [10]. Исследователи отметили, что в среднем возрасте повышенный риск возникновения удлинённого QRS у белых мужчин, имевших в молодом возрасте увеличенные ЭКГ-индекс массы левого желудочка и длительность QRS. Наблюдаемый нами существенный прирост частоты случаев удлинённого QRS после 55 лет также соответствует опубликованным ранее данным по частоте нарушений проводимости, включая внутрижелудочковые блокады [11, 12].

Можно предположить, что выявленная в работе гендерная специфика в распространенности удлинённого QRS и зависимость ее от места проживания связаны с особенностями распространения ССЗ и метаболических нарушений в разных группах населения. Так, преобладание повышенного АД в популяции мужчин относительно популяции женщин показано в разных странах [13], в т.ч. это было характерно и для регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ [8]. Диссонанс может усиливаться еще и тем, что количество лечатся мужчин и тем более контролирующих уровень АД существенно меньше, чем среди женщин: по данным Бойцова С.А. и др. (2014), успешно контролируют уровень АД лишь 14,4% мужчин-гипертоников vs трети контролирующих АД женщин с тем же заболеванием [9]. У сельских жителей в сравнении с горожанами частота АГ, по данным того же исследования, была выше независимо от пола.

Распространенность ожирения в исследовании ЭССЕ-РФ, наоборот, была выше среди женского населения. Однако темпы роста частоты ожирения у мужчин, как оказалось, существенно опережают женщин: у мужчин прирост этого показателя с 2003г зафиксирован более чем вдвое, у женщин — лишь на несколько процентов [8]. Ожирение не только ассоциируется с повышением АД, но и с увеличением количества неэффективно лечатся больных [14], что неизбежно отражается на частоте АГ. Таким образом, полученная в настоящей работе довольно высокая частота удлинённого QRS на ЭКГ сельских жителей, может быть связана с большей распространенностью и худшим контролем ожирения и АГ у соответствующего контингента обследованных.

Наблюдаемый в популяции параллелизм изменений длительности QRS и частоты ожирения, повышенного АД и ИБС (рис. 4) наводит на мысль о взаи-

мосвязи этих явлений. Однако, связь данных заболеваний с замедлением деполяризации желудочков и/или нарушением проводимости в сердце, являющихся причиной удлинения QRS  $\geq 110$  мс на ЭКГ, требует уточнения в дальнейших исследованиях.

**Ограничения исследования.** Для оценки распространенности ГЛЖ в настоящем исследовании использованы традиционные для эпидемиологического анализа электрокардиографические критерии, а именно Миннесотские коды 3-1 и 3-3, соответствующие вольтажным критериям Соколова-Лайона, которые недостаточно чувствительны при необходимой для скрининга высокой специфичности.

### Заключение

Распространенность удлиненного QRS  $\geq 110$  мс, являющегося, по данным литературы, прогностически неблагоприятным ЭКГ показателем, составила 17,2% среди лиц 25-64 лет в исследовании ЭССЕ-РФ (18,5% у мужчин и 16,2% у женщин).

Частота QRS  $\geq 110$  мс, как и большинства других ЭКГ-нарушений (за исключением ST-T отклонений), преобладает у мужчин и увеличивается с возрастом.

Большая распространенность удлиненного QRS среди мужчин в сравнении с женщинами обусловлена преобладанием у первых длительности QRS, равной 110-119 мс, а не случаев блокады ножек.

Полученные результаты позволяют предположить, что большая распространенность удлиненного QRS на ЭКГ у сельских жителей обусловлена большей

распространенностью в селе ожирения, повышенного АД и ИБС. Однако данное предположение требует дальнейшей проверки.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем региональным исполнителям исследования ЭССЕ-РФ. Участники исследования ЭССЕ-РФ: **Волгоград:** Ледаева А.А., Чумачек Е.В.; **Вологда:** Ильин В.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В.; **Воронеж:** Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И.; **Владикавказ:** Болиева Л.З., Тогузова З.А., Толпаров Г.В.; **Владивосток:** Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; **Иваново:** Романчук С.В., Шутемова Е.А.; **Красноярск:** Байкова О.А., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Шабалин В.В., Филоненко И.В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И., Конради А.О., Ротарь О.П.; **Томск:** Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.; **Кемерово:** Артамонова Г.В., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Табакаев М.В.

**Отношения и деятельность.** Материал данной статьи доложен на International Congress of Electrocardiology. Joint meeting of ISHNE and ISE, Belgrad, 2019 (ICE 2019) и X Международной научно-практической конференции “Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний”, Витебск, 2019.

### Литература/References

- Clinical Electrocardiology. In: Functional diagnostics: National guidelines. Ed. Beresten NF, Sandrikov VA, Fedorova SI. M.: GEOTAR-Media, 2019:47-207. (In Russ.) Клиническая электрокардиология. В кн.: Функциональная диагностика: национальное руководство/под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:47-207. ISBN: 978-5-9704-4242-5.
- Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, et al. Comprehensive Electrocardiology. Springer-Verlag London Ltd. 2010. doi:10.1007/978-1-84882-046-3.
- Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in general population. *Circ Arrhythm. Electrophysiol.* 2011;4:704. doi:10.1161/CIRCEP.111.963561.
- Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged QRS duration on the resting ECG is associated with sudden death risk in coronary disease, independent of prolonged ventricular repolarization. *Heart Rhythm.* 2011;8(10):1562-7. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.011.
- Greve AM, Gerds E, Boman K, et al. Impact of QRS Duration and Morphology on the Risk of Sudden Cardiac Death in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. The SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1142-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.020.
- Whitbeck MG, Charnigo RJ, Shah J, et al. and the AFFIR Investigators. QRS duration predicts death and hospitalization among patients with atrial fibrillation irrespective of heart failure: evidence from the AFFIRM study. *Europace.* 2014;16(6):803-11. doi:10.1093/europace/eut335.
- Chinualumogu N, Bhaskar P, Vikas B, et al. Significance of QRS duration in non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2015;187:146-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.356.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. on behalf of the ESSE-RF participants. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov SA, Balanova JuA., Shalnova SA, et al. on behalf of the ESSE-RF participants. Arterial hypertension of persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. According to the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;14(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Ilkhanoff L, Soliman EZ, Ning H, et al. Factors associated with development of prolonged QRS duration over 20 years in healthy young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Journal of Electrocardiology.* 2012;45(2):178-84. doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.11.001.
- Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex Differences in Biological Markers of Health in the Study of Stress, Aging and Health in Russia. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0131691. doi:10.1371/journal.pone.0131691.
- Muromtseva G, Deev A, Konstantinov V, et al. The prevalence of electrocardiographic indicators among men and women of older ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):711-7. (In Russ.) Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В., и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):711-7. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717.
- WHO — Noncommunicable diseases country profiles 2018 <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/> (26 July 2019)
- Shalnova SA, Konrady AO, Balanova JuA., et al. on behalf of the ESSE-RF participants. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.

НОВИНКА

# АРИФАМ®

Индапамид\*

Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация#



1 таблетка в день

**Обоснованный выбор комбинации в одной таблетке, не содержащей блокатор РААС, у пациентов с АГ старше 55 лет**

МОЩНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ

## Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®.

**СОСТАВ\*\***. Арифам 5 мг/1,5 мг: амлодипин 5 мг и индапамид 1,5 мг. Арифам 10 мг/1,5 мг: амлодипин 10 мг и индапамид 1,5 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\*\***. Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом, **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*\***. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и заливая водой. *Дети и подростки*. Нет данных по безопасности и эффективности. *Пожилые пациенты*. Может назначаться с учетом функции почек. *Нарушения функции печени*. При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу подбирать с осторожностью, начиная с наименьшей дозы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\*\***. Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидами, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (креатинин <30 мкм/л). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемия. Период кормления грудью. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит модифицированную высвобождающую оболочку). *Детский возраст* до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\*\***. *Печеночная энцефалопатия*. Применение лекарственного препарата следует немедленно прекратить. *Фоточувствительность*. Прекратить лечение. *Гипертонический криз*. Безопасность и эффективность не установлены. *Водно-электролитный баланс*. Содержание ионов натрия в плазме крови: необходимо определить до начала лечения. Содержание ионов калия в плазме крови: необходимо предотвратить развитие гипокалиемии у пациентов с высоким риском ее развития: пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетание медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Содержание калия в плазме крови: до исследования функции паращитовидной железы лечение следует прекратить. *Содержание глюкозы в плазме крови*. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. *Сердечная недостаточность*. С осторожностью. *Функция почек*. В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. При нарушении функции почек дозу препарата следует подбирать с учетом содержания отдельных компонентов. *Мочевая кислота*. Может увеличиться риск развития приступов подагры. *Функция печени*. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. Терапию необходимо начать с наиболее низкой дозы. *Пациенты пожилого возраста*. С учетом функции почек. *Вспомогательные вещества*. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ\*\***. *Комбинация лекарственных препаратов*. Применение которых не рекомендуется: препараты лития, дантролен, трейфлуор или трейфлуорный сок. *Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности*: препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), другие препараты, вызывающие гипокалиемию (амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное назначение), тетракозактид, слабительные, стимулирующие моторику кишечника), сердечные гликозиды, беклофен, аллопуринол, ингибиторы цитохрома СYP3A4, индукторы цитохрома СYP3A4, симастатин. *Комбинации препаратов, требующие внимания*: калийсберегающие диуретики, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейрелептики, соли кальция, циклоспорин, такролимус, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), кортикостероиды, тетракозактид (системное применение). **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ\*\***. Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан во время кормления грудью. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ\*\***. Могут возникать различные реакции, связанные со снижением артериального давления. Если у пациентов наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реактивно может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*\***. *Очень часто*: отек. *Часто*: гипокалиемия, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, нарушение зрения, диплопия, приливы крови к коже лица, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, макулопапулезная сыпь, отек голеней, спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. *Нечасто*: ринит, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, тремор, изменение вкуса, обморок, снижение чувствительности, парестезии, звон в ушах, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), артериальная гипотензия, кашель, рвота, сухость во рту, пурпура, алопеция, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзантема, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, зрительная дисфункция, гинекомастия, боль в грудной клетке, боль, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. *Редко*: спутанность сознания, вертиго. *Очень редко*: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, реакция гиперчувствительности, тигерлинемия, гиперталькемия, гиперталькемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, васкулит, пемфигит, гастрит, гиперлипидемия, дислипидемия, головная боль, тошнота, нарушение функции печени, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность, повышение концентрации печеночных ферментов. *Частота неизвестна*: гипонатриемия с гиповолемией, экстрапирамидное расстройство (экстрапирамидный синдром), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, миопия, нечеткое зрение, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение концентрации мочевой кислоты и концентрации глюкозы в плазме крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\*\***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\*\***. Индапамид – это производное сульфонида с индольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА\*\***. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье». Франция.

\* Индапамид 1,5 мг в препарате Арифам модифицированного высвобождения распределен в специально матрикс-носителе, что позволяет постепенно высвобождать Индапамид

\*\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

# www.grfs.rosmindravl.ru, дата запроса 01.07.2020.

АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8-9. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов



**Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ)**Ерина А. М.<sup>1</sup>, Бояринова М. А.<sup>1</sup>, Могучая Е. В.<sup>1</sup>, Колесова Е. П.<sup>1</sup>, Алиева А. С.<sup>1</sup>, Ротарь О. П.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>1,2</sup>, Шальнова С. А.<sup>3</sup>, Деев А. Д.<sup>3</sup>, Астахова З. Т.<sup>4</sup>, Болиева Л. З.<sup>4</sup>, Толпаров Г. В.<sup>5</sup>, Кавешников В. С.<sup>6,7</sup>, Серебрякова В. Н.<sup>6,7</sup>, Трубочева И. А.<sup>7</sup>, Карпов Р. С.<sup>6,7</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>8</sup>, Сторожок М. А.<sup>8</sup>, Медведева И. В.<sup>8</sup>, Шалаев С. В.<sup>8</sup>, Рогоза А. Н.<sup>10</sup>, Конради А. О.<sup>1,9</sup>, Бойцов С. А.<sup>10</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1</sup>**Цель.** Оценка связи предгипертензии (ПГ) с поражением сосудистой стенки и снижением функции почек в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР) в репрезентативной выборке Российской Федерации (РФ).**Материал и методы.** В рамках исследования "ЭССЕ-РФ" в 4 регионах (Санкт-Петербург, Томск, Тюмень, Республика Северная Осетия) 7042 участника 25-64 лет выполнено дополнительное обследование состояния сосудов. Все участники подписали информированное согласие и заполнили утвержденные вопросники. Были выполнены антропометрия, забор крови натощак, измерение артериального давления (АД). АД измерялось аппаратом OMRON (Япония) дважды на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. Оптимальное АД соответствовало уровню АД 120/80 мм рт.ст., ПГ — АД = 120-139/80-89 мм рт.ст., артериальная гипертензия (АГ) — АД ≥ 140/90 мм рт.ст. или гипотензивная терапия. Определен 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле CKD EPI. Обследование сосудов выполнено на аппарате VaSera, Fukuda Denshi с определением CAVI и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 20.**Результаты.** В анализ были включены данные 6906 участников, среди которых преобладали женщины (4531, 65,6%). Повышение распространенности субклинического поражения сосудов по данным оценки CAVI выявлено при росте АД от оптимального к ПГ и АГ (данные в долях 0,06, 0,19 и 0,75, соответственно), по данным оценки ЛПИ такая закономерность не наблюдается (данные в долях 0,24, 0,22 и 0,54, соответственно). Распространенность ЛПИ < 0,9 наибольшая в группе АГ и значимо не различается между пациентами с ПГ и оптимальным АД. После исключения 1610 обследованных, относящихся к группам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), повторно оценена распространенность субклинического поражения сосудов. При увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ в группах невысокого риска ССО отмечается рост распространенности субклинического поражения сосудов также только по данным CAVI (данные в долях 0,11, 0,28 и 0,62, соответственно). Вследствие низкой распространенности хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции (n=7) анализ распространенности ХБП в группах по уровню АД не проводился. По данным линейного регрессионного анализа (с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, уровень общего холестерина) статистически значимые ассоциации систолического АД со СКФ, CAVI и ЛПИ в группах оптимального АД, ПГ и АГ не выявлены.**Заключение.** Независимо от степени ССР повышение распространенности субклинического поражения сосудов выявлено при росте АД от оптимального к ПГ и АГ только по данным оценки CAVI, а распространенность снижения ЛПИ значимо не различается между пациентами с ПГ и оптимальным АД. Ассоциация снижения СКФ с ПГ не выявлена.**Ключевые слова:** предгипертензия, поражение сосудов, сердечно-лодыжечный индекс, сосудистый индекс.**Отношения и деятельность.** Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019).<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ НМИЦ ТПММинздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ; <sup>5</sup>ФГБУ Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр Минздрава России, Беслан; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; <sup>7</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; <sup>9</sup>Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург; <sup>10</sup>ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ерина А. М.\* — н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0648-3421, ResearcherID: AAN-1857-2019, Бояринова М. А. — м.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAN-2738-2019, Могучая Е. В. — м.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAN-3802-2019, Колесова Е. П. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAN-2492-2019, Алиева А. С. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAN-2371-2019, Ротарь О. П. — д.м.н., зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний, зав. НИЛ Метаболического синдрома Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076, ResearcherID: P-9325-2015, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, ResearcherID: D-3824-2016, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714, ResearcherID: M-7754-2014, Астахова З. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 4, ORCID: 0000-0001-7299-5607, ResearcherID: AAI-2087-2019, Болиева Л. З. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, ORCID: 0000-0002-6977-7534, ResearcherID: AAN-3726-2019, Толпаров Г. В. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-3070-6728, ResearcherID: AAI-1890-2019, Кавешников В. С. — к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии, доцент кафедры гигиены, ORCID: 0000-0002-0211-4525, ResearcherID: Q-9168-2016, Серебрякова В. Н. — к.м.н., зав. лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, доцент кафедры гигиены, ORCID: 0000-0002-9265-708X, ResearcherID: G-5529-2014, Трубочева И. А. — д.м.н., зав. отделением популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, ResearcherID: F-5446-2014, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научного направления, научный руководитель, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7011-4316, ResearcherID: F-5406-2014, Ефанов А. Ю. — к.м.н., доцент кафедры восстановительной и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-3770-3725, ResearcherID: N-8887-2016, Сторожок М. А. — к.м.н., доцент кафедры восстановительной и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8400-0192, ResearcherID: AAN-2523-2019, Медведева И. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор, ORCID: 0000-0002-2656-6681, ResearcherID: I-6573-2016, Шалаев С. В. —

д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-6544-8231, ResearcherID: H-2707-2013, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-0543-3089, ResearcherID: B-2724-2014, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, ResearcherID: M-4486-2014, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Erina\_AM@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ПГ — предгипертензия, ПОМ — поражение органов-мишеней, РФ — Российская Федера-

ция, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Рукопись получена 07.12.2019

Рецензия получена 27.01.2020

Принята к публикации 03.02.2020



**Для цитирования:** Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Алиева А. С., Ротарь О. П., Баранова Е. И., Шальнова С. А., Деев А. Д., Астахова З. Т., Болиева Л. З., Толпаров Г. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А., Карпов Р. С., Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Медведева И. В., Шалаев С. В., Рогоза А. Н., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляхто Е. В. Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3652. doi:10.15829/1560-4071-2020-3652

## Markers of vascular damage depending on the blood pressure level: data of the population study ESSE-RF

Erina A. M.<sup>1</sup>, Boyarinova M. A.<sup>1</sup>, Moguchaya E. V.<sup>1</sup>, Kolesova E. P.<sup>1</sup>, Aliyeva A. S.<sup>1</sup>, Rotar O. P.<sup>1</sup>, Baranova E. I.<sup>1,2</sup>, Shalnova S. A.<sup>3</sup>, Deev A. D.<sup>3</sup>, Astakhova Z. T.<sup>4</sup>, Bolieva L. Z.<sup>4</sup>, Tolparov G. V.<sup>5</sup>, Kaveshnikov V. S.<sup>6,7</sup>, Serebryakova V. N.<sup>6,7</sup>, Trubacheva I. A.<sup>7</sup>, Karpov R. S.<sup>7</sup>, Efanov A. Yu.<sup>8</sup>, Storozhok M. A.<sup>8</sup>, Medvedeva I. V.<sup>8</sup>, Shalaev S. V.<sup>8</sup>, Rogoza A. N.<sup>10</sup>, Konradi A. O.<sup>10</sup>, Boytsov S. A.<sup>10</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>10</sup>

**Aim.** To evaluate the relationship of prehypertension (preHTN) with vascular wall damage and decreased renal function depending on cardiovascular risk in a representative sample of Russian population.

**Material and methods.** As a part the ESSE-RF study in 4 regions (St. Petersburg, Tomsk, Tyumen, the Republic of North Ossetia), 7042 participants aged 25-64 were additionally examined for state of vessels. All participants signed informed consent and completed the approved questionnaires. Anthropometry, fasting glucose and blood pressure (BP) levels were assessed. BP was measured by the OMRON monitor (Japan) twice on the right hand in a sitting position; average BP was calculated. The optimal BP was considered <120/80 mm Hg, preHTN — 120-139/80-89 mm Hg, HTN — ≥140/90 mm Hg or antihypertensive therapy. The 10-year risk of fatal cardiovascular diseases was determined according to the SCORE charts. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI equation. Investigation of vessels was performed using a vascular screening system VaSera, Fukuda Denshi. Cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) was determined. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 20.

**Results.** The analysis included data of 6906 participants, among which women predominated (n=4531; 65,6%). An increase in the prevalence of subclinical vascular lesion according to CAVI was detected with a BP increase from optimal to preHTN and HTN (0,06, 0,19 and 0,75, respectively). According to ABI, this pattern was not observed (0,24, 0,22 and 0,54, respectively). The prevalence of ABI <0,9 was greatest in the HTN group and did not significantly differ between patients with preHTN and optimal BP. After the exclusion of 1610 patients belonging to the groups of high and very high cardiovascular risk, the prevalence of subclinical vascular lesion was reevaluated. With a BP increase from optimal to preHTN and HTN in the low-risk groups of cardiovascular events, an increase in the prevalence of subclinical vascular lesions was also observed only according to CAVI (0,11, 0,28 and 0,62, respectively). Due to the low prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the general population (n=7), the analysis of CKD prevalence in groups by BP level was not carried out. According to linear regression analysis (adjusted for sex, age, body mass index, total cholesterol level), significant associations of systolic BP with GFR, CAVI, and ABI were not detected in the groups of optimal BP, preHTN, and HTN.

**Conclusion.** Regardless of cardiovascular risk grade, an increase in the prevalence of subclinical vascular lesions was detected with an increase in BP from optimal to preHTN and HTN only according to CAVI. The prevalence of decreased ABI did not significantly differ between patients with preHTN and optimal BP. No association of GFR reduction with preHTN has been identified.

**Key words:** prehypertension, vascular lesion, cardio-ankle vascular index, vascular index.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Grant of President of Russian Federation on state support of leading scientific schools of the Russian Federation NS-5508.2018.7 (agreement № 075-15-2019-161 dated 23.05.2019).

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>4</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz; <sup>5</sup>North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Beslan; <sup>6</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>7</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>8</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen; <sup>9</sup>St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg; <sup>10</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Erina A.M.\* ORCID: 0000-0003-0648-3421, ResearcherID: AAH-1857-2019, Boyarinova M.A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAH-2738-2019, Moguchaya E.V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAH-3802-2019, Kolesova E.P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAH-2492-2019, Aliyeva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAH-2371-2019, Rotar O.P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, ResearcherID: P-9325-2015, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, ResearcherID: D-3824-2016, Deev A.D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, ResearcherID: M-7754-2014, Astakhova Z.T. ORCID: 0000-0001-7299-5607, ResearcherID: AAH-2087-2019, Bolieva L.Z. ORCID: 0000-0002-6977-7534, ResearcherID: AAH-3726-2019, Tolparov G.V. ORCID: 0000-0003-3070-6728, ResearcherID: AAH-1890-2019, Kaveshnikov V.S. ORCID: 0000-0002-0211-4525, ResearcherID: Q-9168-2016, Serebryakova V.N. ORCID: 0000-0002-9265-708X, ResearcherID: G-5529-2014, Trubacheva I.A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, ResearcherID: F-5446-2014, Karpov R.S. ORCID: 0000-0002-7011-4316, ResearcherID: F-5406-2014, Efanov A.Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, ResearcherID: N-8887-2016, Storozhok M.A. ORCID: 0000-0002-8400-0192, ResearcherID: AAH-2523-2019, Medvedeva I.V. ORCID: 0000-0002-2656-6681, ResearcherID: I-6573-2016, Shalaev S.V. ORCID: 0000-0002-6544-8231, ResearcherID: H-2707-2013, Rogoza A.N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, ResearcherID: B-2724-2014, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, ResearcherID: M-4486-2014, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

\*Corresponding author: Erina\_AM@almazovcentre.ru

Received: 07.12.2019 Revision Received: 27.01.2020 Accepted: 03.02.2020

For citation: Erina A.M., Boyarinova M.A., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Aliyeva A.S., Rotar O.P., Baranova E.I., Shalnova S.A., Deev A.D., Astakhova Z.T., Bo-

lieva L.Z., Tolparov G.V., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Karpov R.S., Efanov A.Yu., Storozhok M.A., Medvedeva I.V., Shalaev S.V., Rogozza A.N., Konradi A.O., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V. Markers of vascular damage depending on the blood pressure level: data of the population study ESSE-RF. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3652. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3652

В 2003г Объединенный национальный комитет по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (АД) Joint National Committee for Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) ввел понятие “предгипертензия” (ПГ). ПГ включает диапазон систолического АД (САД) 120-139 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) 80-89 мм рт.ст. и рассматривается как фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ) [1]. Известно, что ассоциация уровня АД и сердечно-сосудистой смертности является значимой при АД 115/75 мм рт.ст. и более. При повышении АД на каждые 20/10 мм рт.ст. риск сердечно-сосудистой смерти удваивается [2].

В течение последних 15 лет с получением результатов новых исследований усиливалась позиция ПГ как состояния, ассоциированного с поражением органов-мишеней (ПОМ), сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В National Health and Nutrition Examination Survey ПГ определена как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, особенно, при наличии одного или нескольких других факторов риска (гиперхолестеринемии, ожирения, сахарного диабета (СД) и/или курения) [3]. Qureshi AI, et al. проанализировали данные Фрамингемского исследования и определили связь между ПГ и риском развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), и выявили отсутствие связи между ПГ и инсультом [4]. Однако результаты исследования The Women’s Health Initiative продемонстрировали взаимосвязь ПГ с фатальными сердечно-сосудистыми событиями и инсультами у женщин в постменопаузе [5].

При ПГ по сравнению с оптимальным АД повышается вероятность развития как хронической болезни почек (ХБП) [6], так и терминальной стадии почечной недостаточности [7]. Публикации по состоянию сосудистой стенки при ПГ противоречивы и неоднозначны. Анализ данных Фрамингемского исследования не выявил ассоциацию снижения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с вероятностью наличия ПГ [4]. В более поздних публикациях индийских и скандинавских авторов определена взаимосвязь ПГ как со снижением ЛПИ [8], так и с повышением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (САВИ — Cardio-Ankle Vascular Index) [9]. В российской популяции ассоциация ПГ с нарушением почечной функции и поражением сосудистой стенки ранее не анализировалась.

Целью нашей работы являлась оценка связи ПГ с поражением сосудистой стенки и снижением функции почек в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР) в репрезентативной выборке Российской Федерации (РФ).

### Материал и методы

В рамках многоцентрового наблюдательного исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ “ЭССЕ-РФ” в 2012-2013гг набрана стратифицированная по полу и возрасту, многоступенчатая, случайная выборка лиц 25-64 лет. В 4 регионах 7042 участникам выполнено дополнительное обследование состояния сосудов, для анализа данных были пригодны показатели репрезентативной выборки из 6906 участников (Санкт-Петербург — 1596 человек, Томск — 1560, Тюмень — 1631, Республика Северная Осетия — 2119). Каждый участник подписал письменное информированное согласие. Респонденты были опрошены по стандартному опроснику, состоящему из 12 модулей, которые содержат информацию об образе жизни, сопутствующей патологии и терапии.

АД измерялось автоматическим тонометром Omron (Япония) на правой руке обследуемого в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измеряли дважды с интервалом 2-3 мин; при анализе учитывалось среднее из двух измерений.

В зависимости от уровня АД и наличия гипотензивной терапии выделены следующие группы согласно рекомендациям по АГ Европейского общества кардиологов 2013г: оптимального АД (АД <120/80 мм рт.ст.), ПГ (120/80 ≤ АД <140/90 мм рт.ст.) и АГ (АД ≥140/90 мм рт.ст. и/или гипотензивная терапия) [10]. Использована данная классификация уровней АД для повышения статистической значимости расчетов за счет укрупнения групп. ПГ включает группы нормального АД и нормального высокого АД.

Всем участникам выполнена антропометрия, произведен забор крови натощак с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина (аппарат Abbott Architect 8000 (США), реактивы производства Roche-diagnostics). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кетле, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — по формуле СКД EPI.

На основании возраста, пола, уровней САД и общего холестерина, а также статуса курения определен 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE.

Таблица 1

## Характеристика обследованной выборки с учетом гендерных особенностей

Параметр	Все (n=6906)	Мужчины (n=2375)	Женщины (n=4531)	p (муж. vs жен.)
Возраст, годы	50,0 [38,0;57,0]	54,0 [42,0;57,0]	48,0 [36,0;58,0]	<0,0001
Курение, n (%)	2526 (36,7%)	1607 (67,7%)	919 (20,3%)	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±5,8	27,6±4,7	28,6±6,3	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 [24,4;33,7]	27,0 [23,4;36,7]	27,3 [24,5;34,0]	
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	2360 (34,3%)	660 (28,0%)	1700 (37,7%)	<0,0001
ОТ ≥102 см для муж. и ≥88 см для жен., n (%)	2638 (38,3%)	660 (27,9%)	1978 (43,8%)	<0,0001
САД, мм рт.ст.	132,5±19,6	135,6±18,3	130,8±20,0	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	81,8±11,2	83,8±11,7	80,8±10,8	<0,0001
Прием гипотензивной терапии, n (%)	2183 (31,6%)	575 (24,2%)	1608 (35,5%)	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,2	5,4±1,2	5,6±1,2	<0,0001
Общий холестерин >4,9 ммоль/л*, n (%)	4327 (69,4%)	1286 (65,1%)	3041 (71,4%)	<0,0001
Прием статинов, n (%)	208 (3,1%)	62 (2,7%)	146 (3,3%)	0,08
СД, n (%)**	470 (7,5%)	149 (7,5%)	321 (7,5%)	0,51
Креатинин, ммоль/л	66,5 [60,4;73,3]	72,6 [65,9;81,0]	63,4 [58,8;71,0]	
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	104,1 [91,7;115,3]	91,0 [81,5;101,2]	110,0 [97,4;117,9]	
СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	7 (0,1%)	5 (0,3%)	2 (0,04%)	<0,0001

Примечание: \* — гиполлипидемическая терапия, \*\* — глюкоза крови ≥7,1 ммоль/л и/или гипогликемическая терапия.

Сокращение: ОТ — окружность талии.

Таблица 2

## Распространенность пациентов высокого и очень высокого риска ССО при разных уровнях АД

Параметр	Оптимальное АД (n=1380)	ПГ (n=2098)	АГ (n=3428)	Все участники (n=6906)	P
СД, n	20 (1,6%)	65 (3,6%)	385 (12,3%)	470 (7,5%)	<0,0001
Инсульт в анамнезе, n	9 (0,7%)	18 (0,9%)	91 (2,7%)	118 (1,7%)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	6 (0,4%)	17 (0,8%)	90 (2,6%)	113 (1,6%)	<0,0001
SCORE ≥5%, n	28 (2,2%)	168 (9,1%)	987 (31,5)	1183 (18,9%)	<0,0001
Всего пациентов с высоким и очень высоким риском, n	62 (4,8%)	243 (13,2%)	1305 (41,3%)	1610 (25,7%)	<0,0001

Обследование сосудов выполнено на аппарате VaSera, Fukuda Denshi с определением CAVI и ЛПИ. Подробно методика обследования сосудов была описана в предыдущей публикации по результатам исследования ЭССЕ-РФ [11].

Для анализа данных использовались стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, 25 и 75 перцентили при асимметричном распределении). Для оценки ассоциаций применялись многофакторные модели бинарной логистической регрессии и множественный линейный регрессионный анализ. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., США).

Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019).

## Результаты

В анализ были включены данные 6906 участников, среди которых преобладали женщины (4531, 65,6%). Характеристика обследованной популяции с оценкой половых различий представлена в таблице 1.

Обследованные мужчины чаще курили и реже принимали гипотензивные препараты, среди них значимо чаще определялось снижение СКФ. В женской популяции значимо чаще диагностировались ожирение и гиперлипидемия.

Распространенность пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (СД, инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе или SCORE ≥5%) в зависимости от уровня АД представлена в таблице 2. Вследствие низкой распространенности ХБП в общей популяции (n=7) анализ распространенности ХБП в группах по уровню АД не проводился.

С увеличением АД от оптимального к ПГ и АГ растет распространенность СД, перенесенных инсульта

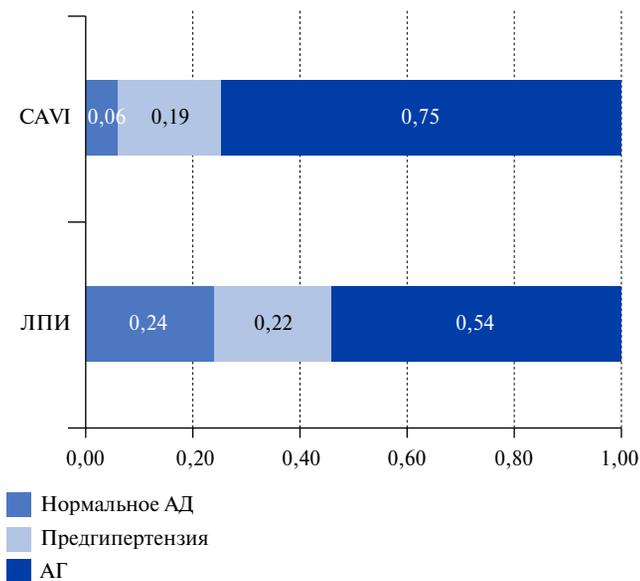


Рис. 1. Распространенность в долях субклинического поражения сосудов (CAVI ≥ 9 и ЛПИ < 0,9) в общей популяции при разных уровнях АД.

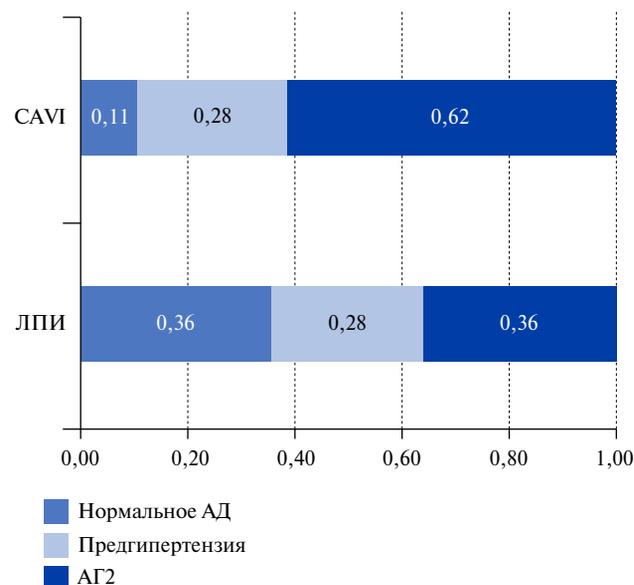


Рис. 2. Распространенность в долях субклинического поражения сосудов (CAVI ≥ 9 и ЛПИ < 0,9) у пациентов низкого и умеренного риска ССО при разных уровнях АД.

Таблица 3

**Ассоциация АГ с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и ПОМ (бинарный логистический регрессионный анализ, результаты представлены в виде отношения шансов [95% доверительный интервал])**

Параметр	АГ
SCORE ≥ 5	3,34 [2,72;4,10], p=0,0001
СД	2,30 [1,76;3,01], p=0,0001
Инсульт в анамнезе	1,97 [1,19;3,26], p=0,009
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,95 [1,1;3,40], p=0,02
CAVI ≥ 9	1,84 [1,51;2,25], p=0,0001
ЛПИ < 0,9	1,40 [0,98;2,01], p=0,07

и инфаркта миокарда, количество пациентов высокого риска ССО по шкале SCORE. У пациентов с ПГ высокий риск встречается примерно в 3 раза чаще, чем у участников с оптимальным АД.

Распространенность субклинического поражения сосудов в общей популяции в зависимости от уровня АД продемонстрирована рисунке 1.

Повышение распространенности субклинического поражения сосудов по данным оценки CAVI выявлено при росте АД от оптимального к ПГ и АГ, по данным оценки ЛПИ такая закономерность не наблюдается. Распространенность ЛПИ < 0,9 наибольшая в группе АГ и значимо не различается между пациентами с ПГ и оптимальным АД.

После исключения 1610 обследованных, относящихся к группам высокого и очень высокого риска ССО, повторно оценена распространенность субкли-

нического поражения сосудов. Результаты представлены на рисунке 2.

При увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ в группах невысокого риска ССО отмечается рост распространенности субклинического поражения сосудов только по данным CAVI.

По данным линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ИМТ, уровень общего холестерина, САД ассоциировано в группах ПГ и АГ с величиной риска по шкале SCORE ( $\beta=0,03 [0,02;0,04]$  и  $0,08 [0,07;0,08]$ , соответственно). Статистически значимые ассоциации САД со СКФ, CAVI и ЛПИ в группах оптимального АД, ПГ и АГ не выявлены.

В таблице 3 представлены результаты бинарного логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, курение, ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и гиперхолестеринемию (общий холестерин  $\geq 4,9$  ммоль/л).

При бинарном логистическом регрессионном анализе ассоциация оптимального АД и ПГ с ПОМ не выявлена. АГ значимо ассоциирована с высоким риском по шкале SCORE, СД, инсультом и/или инфарктом миокарда в анамнезе, субклиническим поражением сосудов по критерию CAVI.

**Обсуждение**

В российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ с увеличением АД от оптимального к ПГ и АГ увеличивается распространенность пациентов групп высокого и очень высокого ССР, субклинического поражения сосудов.

Определение и концепция ПГ были разработаны после продолжительных обсуждений и дебатов JNC 7.

Идея заключалась в том, чтобы рассмотреть ПГ в качестве фактора риска развития АГ и рекомендовать не инициацию медикаментозной терапии, а подчеркнуть необходимость модификации образа жизни [1].

Повышенное АД часто сопровождается нарушением углеводного обмена: эндотелиальная проницаемость и окислительный стресс способствуют развитию дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и резистентности к инсулину [12]. Khosravani A, et al. в Иране с 2009г по 2014г наблюдали за 2941 участниками без АГ и СД. Пятилетний уровень заболеваемости СД среди лиц с ПГ составил 12,7%, результаты же логистического регрессионного анализа статистически незначимые [13].

В нашем исследовании отмечался рост распространенности СД при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ. При логистическом регрессионном анализе статистически значимая связь между ПГ и СД также не выявлена, в то время как наличие АГ повышало риск развития СД в российской популяции.

Высокая распространенность ХБП в настоящее время признана актуальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. АГ является одной из основных причин развития ХБП. Garafallo C, et al. при метаанализе выявили связь ПГ и АГ с ХБП. При этом увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт.ст. повышает риск снижения СКФ [6]. По данным метаанализа 6 исследований с 1003793 участниками, выполненного Huang Y, et al., ПГ по сравнению с оптимальным АД значительно повышает вероятность развития терминальной стадии ХБП [7]. По нашим данным при оценке распространенности ХБП в зависимости от уровня АД и выполнении логистического регрессионного анализа результаты статистически незначимые. Возможно, это обусловлено низкой распространенностью ХБП в 0,1% в обследованной российской популяции.

В структуре сердечно-сосудистой смертности инсульт и инфаркт миокарда занимают лидирующие позиции. Huang Y, et al. при метаанализе 17 исследований с 591664 обследованными выявили, что ПГ повышает вероятность развития ИБС [14]. Результаты были более значимыми в исследованиях с продолжительностью наблюдения >10 лет. Важно, что риск ИБС, связанный с ПГ, был выше у западных, чем у азиатских участников. 8,4% случаев ИБС можно было бы предотвратить, если бы предрасположенность к АГ была устранена у азиатских пациентов, и эта доля увеличивается до 24,1% у западных паци-

ентов. Huang Y, et al. выполнили метаанализ 19 исследований с 762393 участниками, подтвердивший повышенный риск развития инсульта при наличии ПГ по сравнению с оптимальным АД [15]. Значимые различия между группами по полу и этнической принадлежности не выявлены. В нашем исследовании отмечается увеличение распространенности инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ. Ассоциация с инсультами и инфарктами в анамнезе выявлена только для респондентов с АГ.

У пациентов с ПГ отмечается эндотелиальная дисфункция. Thitiwuthikiat P, et al. в немногочисленном исследовании с 53 респондентами с оптимальным АД и 65 с ПГ выявил ассоциацию сочетания гиперурикемии и ПГ с субклиническим поражением сосудов по критерию САVI  $\geq 9$  [9]. Возможность же диагностики субклинического поражения сосудов по критерию ЛПИ  $< 0,9$  является спорной. В 2005г Qureshi AI, et al. опубликовали данные Фрамингемского исследования, согласно которым статистически значимая связь между ПГ и ЛПИ  $< 0,9$  не выявлена [4]. В более поздней публикации 2017г индийскими авторами Rubio-Guerra AF, et al. на маленькой выборке в 70 человек выявлена связь между ПГ и ЛПИ  $< 0,9$  [8].

### Заключение

1. В российской популяции при повышении АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается увеличение количества пациентов с высоким и очень высоким риском. У пациентов с ПГ маркеры высокого ССР встречаются примерно в 3 раза чаще, чем у субъектов с оптимальным АД.

2. Независимо от степени ССР повышение распространенности субклинического поражения сосудов выявлено при росте АД от оптимального к ПГ и АГ только по данным оценки САVI, а распространенность снижения ЛПИ значимо не различается между пациентами с ПГ и оптимальным АД.

3. Распространенность нарушения почечной функции в российской популяции низкая, ассоциация снижения СКФ с ПГ и АГ не выявлена.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019).

## Литература/References

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National High Blood Pressure Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13. doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
- Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113-8. doi:10.1001/archinte.164.19.2113.
- Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, et al. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke*. 2005;36:1859-63. doi:10.1161/01.STR.0000177495.45580.f1.
- Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2007;115:855-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.656850.
- Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):89-97. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.027.
- Huang Y, Cai X, Zhang J, et al. Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):76-83. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.024.
- Rubio-Guerra AF, Garro-Almendares AK, Lozano-Nuevo JJ, et al. Prehypertension is associated with peripheral arterial disease and low ankle-brachial index. *Indian Heart J*. 2018;70(4):502-5. doi:10.1016/j.ihj.2017.11.013.
- Thitiwuthikiat P, Siriwittayawan D, Nuamchit T, et al. Prehypertension and high serum uric acid increase risk of arterial stiffness *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017;77(8):673-8. doi:10.1080/00365513.2017.1397287.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubachev IA, et al. The state of the vascular wall in the adult population on the example of residents of the city of Tomsk according to a study of ESSE-RF. *Systemic hypertension*. 2014;4:42-8. (In Russ). Порога А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2014;4:42-8.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 291, 1978-1986 (2004). doi:10.1001/jama.291.16.1978.
- Khosravani A, Emamia MH, Hashemi H, et al. Pre-hypertension and the risk of diabetes mellitus incidence using a marginal structural model in an Iranian prospective cohort study. *Epidemiol. Health* 2018;40(0):e2018026-0. doi:10.1016/S0140-6736(11)61349-4.
- Huang Y, Xiaoya C, Chaghua L, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc*. 2015;19,4(2). doi:10.1161/JAHA.114.001519.
- Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: A meta-analysis. *Neurology*. 2014;82(13):1153-61. doi:10.1212/WNL.0000000000000268.

# ПРЕСТАНС®

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

## ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс®

**СОСТАВ.** Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно периндоприла аргинина (ПЕР) 5 мг/амлодипина (АМЛО) 5 мг, ПЕР 5 мг/АМЛО 10 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 5 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Артериальная гипертония и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.\*** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Таблетки пожилых возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия (К<sup>+</sup>) в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью. Поиск начальной и поддерживающей дозы проводить индивидуально, применяя амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети и подростки. Не назначать.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.\*** Повышенная чувствительность к действующим веществам, или другим ингибиторам АПФ, или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКОФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими вазодилатор и сакубитрил (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»); тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выходящего тракта левого желудка (например, выраженный стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет, наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.\*** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть прекращен, пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с ингибиторами пТОН повышается риск ангионевротического отека. Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил. Противопоказано. Применение одного препарата не ранее чем через 36 часов после прекращения приема другого. **Ангионевротическая реакция при проведении афереза ЛПНП.** В редких случаях могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникает снова. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.** С крайней осторожностью применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контролировать лейкоциты в крови. **Реноваскулярная гипертония.** У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерий единственной почки возрастает риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. **Двойная блокада РААС.** Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с двусторонней нефропатией. **Беременность.** Прекратить терапию. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. **Леченый гиперальдостеронизм.** Прием препарата не рекомендуется. **Артериальная гипотензия.** У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание К<sup>+</sup> в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. **Митральный стеноз/аортальный стеноз/митральная регургитация/кардиомиопатия.** С осторожностью. **Нарушение функции почек.** Пациентам с КК менее 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания К<sup>+</sup> и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. Наличие реноваскулярной гипертонии обуславливает повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа. **Леченая недостаточность.** В редких случаях на фоне ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения «печеночных» ферментов прекратить прием препарата. При тяжелой печеночной недостаточности повышать дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. **Этнические различия.** Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное действие у пациентов негроидной расы. У них чаще развивается ангионевротический отек. **Сухой кашель.** Хирургическое вмешательство/анестезия. Прекратить лечение за сутки до операции. **Гиперкалиемия.** Регулярный контроль К<sup>+</sup> в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением К<sup>+</sup>-сберегающих диуретиков, солей К<sup>+</sup>. **Содержимый диуретик.** В течение первого месяца терапии контролировать глюкозу в крови. **Сердечная недостаточность.** С осторожностью. **Гипотонический криз.** Эффективность и безопасность не установлены. **Ложные пациенты.** Увеличение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.\*** Совместное применение противопоказано. Алискирен: у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКОФ < 60 мл/мин). Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрил. **Нерекомендуемые комбинации:** алискирен; у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамути, кот-триамсозол (сульфаметоксазол + триметоприм), К<sup>+</sup>-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид, соли К<sup>+</sup>, препараты лития, дантролен (внутривенное введение), грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие особого внимания:** гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины), К<sup>+</sup>-сберегающие диуретики (спиронолактон), рашеквадол, ингибиторы пТОН (сиролимус, зверолимус, темозолимус), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут, антациды, индукторы и ингибиторы СYP3A4, баклофен. **Сочетания, требующие внимания:** гипотензивные препараты (дигиталин, салицилат, виагратин), симпатомиметики, препараты золота, аллопуринол, прокаинамид, торолимус, циклоспорин, симvastатин, гипотензивные средства, вазодилаторы, кардиостимуляторы, нитроглицерин, тетрациклин, ф-адеренгетики (проксимет, ацетилен, дексаметазон, тамбузолин, тербузолин), амидостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОСКРЕСИВАНИЯ.\*** Противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.\*** Возможно вследствие головокружения, сонливости и других побочных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.\*** Очень часто отек. Часте сонливости, головокружение, головная боль, диспепсия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), знон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзема, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. **Нечасто:** ринит, заложенность, гиперчувствительность, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, бессонница, лабильность настроения, депрессия, нарушение сна, тремор, гингивит, обморочные состояния, тахикардия, аритмия, васкулит, бронхоспазм, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артриты, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, нектрия, поджуркария, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гингивиты, паронихия, периферические отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. **Редко:** спутанность сознания, обострение псориаза, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. **Очень редко:** лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, пancytopenia, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипергликемия, гипотензия, периферическая нейропатия, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, зоонозная пневмония, гипералгезия десен, панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинке), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Нечастой частоте:** экстрапирамидальные расстройства, синдром Рейно, токсический эпидермальный некролиз. **Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона** можно считать очень редким осложнением, связанным с ингибитором АПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.\*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.\*** **ФАРМАКОДИНАМИКА.\*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ), Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов, производное дигидропиридина, ингибитор трансмембранной переносимости и гадрилового канала сосуда/стены. **ФОРМА ВЫПУСКА.\*** 29/30 таблеток x 1/3 (флакон + дозатор), 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000836/10.

125196, РД, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.  
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01  
www.servier.ru



**Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики**

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Драпкина О. М.

Большинство традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются алиментарно-зависимыми и обусловлены дисбалансом в характере питания. Рацион здорового питания и отдельные пищевые привычки обладают выраженной протективной направленностью в отношении ССЗ.

**Цель.** Изучить распространенность пищевых привычек, имеющих протективный характер в отношении ССЗ во взрослой популяции.

**Материал и методы.** Анализ выполнен на данных представительных выборок 13 регионов Российской Федерации неорганизованного мужского и женского населения 25-64 лет (19520 человек, 7329 мужчин и 12191 женщин). Отклик составил ~80%. Характер питания оценивался по частоте потребления основных продуктов. "Кардиопротективный тип питания" включал ежедневное потребление овощей и фруктов, еженедельное — рыбопродуктов, использование только растительных масел в приготовлении пищи и потребление молочных продуктов низкой жирности. Наличие всех четырех пищевых привычек отнесены к "Идеальному варианту" (ИдВ) кардиопротективного типа питания, наличие 1-3 привычек — к "Промежуточному варианту" (ПрВ), а их отсутствие к — "Плохому варианту" (ПлВ).

**Результаты.** Наибольшую распространенность имеет ПрВ питания (85,8%) с небольшими региональными отличиями — от 80,1% в Ивановской области до 91,0% в — Тюменской ( $p < 0,001$ ). Распространенность ИдВ в популяции составила 7,0%, чаще встречается среди женщин ( $p < 0,001$ ), городских жителей ( $p < 0,001$ ), лиц с высшим образованием ( $p < 0,001$ ) и неработающих граждан ( $p = 0,016$ ). Частота его увеличивается с возрастом,  $p < 0,001$ . Наиболее высокий показатель отмечен в г. Санкт-Петербурге (13,8%) и Приморском крае (10,5%), наименьший — в Волгоградской (3,6%) и Тюменской областях (3,5%), в Республике Северная Осетия (3,4%). ПлВ чаще встречается у мужчин ( $p < 0,001$ ), среди лиц 25-34 лет ( $p < 0,001$ ), россиян с низким уровнем образования ( $p < 0,001$ ) и денежного дохода ( $p < 0,001$ ). Распространенность его в общей популяции — 7,2% и варьирует от 3,1% в Воронежской области до 13,6% — в Волгоградской. Лица с алиментарно-зависимыми ФР чаще придерживаются кардиопротективного типа питания. Лица с гипергликемией (на 50%), абдоминальным ожирением (на 20%) и общим ожирением (на 18%), дислипидемией (на 15%) и ССЗ в анамнезе (на 22%) чаще придерживались ИдВ. Аналогичные, но менее выраженные ассоциации наблюдаются и в отношении ПрВ. Лица с гипергликемией (на 17%), абдоминальным ожирением (на 13%), общим ожирением (на 11%), дислипидемией (на 8%) и ССЗ в анамнезе (на 9%) чаще привержены ПрВ.

**Заключение.** Отмечена низкая распространенность кардиопротективного типа питания в популяции. Широкое распространение имеют только отдель-

ные привычки, из которых полностью тип или рацион питания формируется у малой доли россиян.

**Ключевые слова:** кардиопротективный тип питания, характер питания, протективные привычки питания, пищевые привычки.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Карамнова Н.С.\* — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Швабская О.Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

A3ФР — алиментарно-зависимые факторы риска, АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ГГ — гипергликемия, ГТТ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИдВ — "идеальный вариант", ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ПлВ — "плохой вариант", ПрВ — "промежуточный вариант", ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — многоцентровое эпидемиологическое исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации".

Рукопись получена 27.02.2020

Рецензия получена 09.04.2020

Принята к публикации 13.04.2020



**Для цитирования:** Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Швабская О.Б., Драпкина О.М. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3769. doi:10.15829/1560-4071-2020-3769

**Cardioprotective diet: prevalence, associations and prevention reserves**

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Shvabskaya O. B., Drapkina O. M.

Most traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD) are diet dependent and are caused by an imbalanced nutrition. A healthy diet and individual eating habits have a significant protective effect against CVD.

**Aim.** To study the prevalence of dietary habits with protective effects against CVD in the adult population.

**Material and methods.** The analysis was performed using data of representative samples in 13 Russian regions of male and female population aged 25-64 years ( $n = 19520$ ; men — 7329, women — 12191). The response rate was about 80%. The diet was assessed by the frequency of consumption of certain foods. The cardioprotective diet included: daily consumption of vegetables and fruits, weekly —

fish products, the use of only vegetable oils in cooking, and consumption of low-fat dairy. The presence of all 4 eating habits was considered Ideal Diet (ID), 1-3 habits — Intermediate Diet (ImD), none of listed habits — Bad Diet (BD).

**Results.** The ImD was the most common — 85,8%. However, there were slight regional differences — from 80,1% in the Ivanovo Oblast to 91,0% in the Tyumen Oblast ( $p < 0,001$ ). The prevalence of ID was 7,0%; more common — among women ( $p < 0,001$ ), urban residents ( $p < 0,001$ ), people with higher education ( $p < 0,001$ ) and unemployed participants ( $p = 0,016$ ). It increases with age ( $p < 0,001$ ). The highest rate of ID was noted in St. Petersburg (13,8%) and Primorsky Krai (10,5%), the lowest — in the Volgograd (3,6%) and Tyumen Oblasts (3,5%), in the Republic

of North Ossetia (3,4%). BD was more common in men ( $p < 0,001$ ), among people aged 25-34 years ( $p < 0,001$ ), less educated ( $p < 0,001$ ) and low-income ( $p < 0,001$ ) people. The prevalence of BD in the general population was 7,2% and varies from 3,1% in the Voronezh Oblast to 13,6% in the Volgograd Oblast. Individuals with hyperglycemia (50%), abdominal obesity (20%) and general obesity (18%), dyslipidemia (15%) and history of CVD (22%) were more likely to have ID. Persons with hyperglycemia (17%), abdominal obesity (13%), general obesity (11%), dyslipidemia (8%) and history of CVD (9%) were more likely to have ImD.

**Conclusion.** A low prevalence of cardioprotective diet in the population was revealed. Only individual habits are widespread; however, a small part of Russians follow all cardioprotective habits.

**Key words:** cardioprotective diet, nutrition, protective eating habits, dietary habits.

**Relationships and Activities:** none.

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

Karamnova N.S.\* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S.A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Shvabskaya O.B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: nkaramnova@gnicpm.ru

**Received:** 27.02.2020 **Revision Received:** 09.04.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Karamnova N.S., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Shvabskaya O.B., Drapkina O.M. Cardioprotective diet: prevalence, associations and prevention reserves. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3769. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3769

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в Российской Федерации (РФ) и в мире. Большинство традиционных факторов риска (ФР) ССЗ являются алиментарно-зависимыми и обусловлены дисбалансом в характере питания. Эпидемиологические исследования позволили выделить пищевые факторы, обладающие протективным действием в отношении ССЗ [1, 2]. Такие диетические факторы определены на уровне структуры питания по отдельным компонентам, на уровне характера питания по частоте потребления основных групп продуктов и также на уровне пищевых привычек. Это позволило сформировать рекомендации по целевым популяционным уровням потребления нутриентов и основных групп продуктов [3], разработать специальные рационы, такие как DASH Diet [4], использовать протективность пищевых факторов в рекомендациях по профилактике ССЗ и сахарного диабета (СД) [5-7], а также в прогностических индексах и показателях оценки “идеального сердечно-сосудистого здоровья” [8] и здорового образа жизни [9].

По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, около трети всех ССЗ обусловлены нерациональным питанием, характеризующимся недостаточным потреблением овощей и фруктов, при избыточном потреблении животных жиров [10]. Тогда как ежедневное потребление овощей и фруктов в рекомендованном количестве и умеренное потребление животных жиров снижают общую и сердечно-сосудистую смертность [11, 12]. Ежедневное потребление овощей и фруктов в рекомендуемом количестве является самым значимым пищевым фактором протективной направленности. Так, по оценке экспертов Всемирного Банка среди 7 факторов определяющих преждевременную смертность и потерю здоровых лет жизни в РФ, наряду с уже сформированными ФР, имеющими алиментарную этиологию, такими как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС) и избыточная масса тела, выделена единственная поведенческая привыч-

ка — недостаточное потребление овощей и фруктов [13]. Модели питания, характеризующиеся высоким потреблением овощей и фруктов и низким животных жиров, ассоциированы с более низкой сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью [14-16].

С одной из первых больших инициатив использования оценки интегральных показателей, включая привычки питания, выступила American Heart Association, предложив комплекс из 7 показателей для оценки “идеального сердечно-сосудистого здоровья” [8]. Предлагаемая концепция “идеального сердечно-сосудистого здоровья” уделяет больше внимания здоровому образу жизни и ФР, ведущим к заболеваемости и смертности, а не заболеванию как таковому. Именно такой подход представляется целесообразным и при оценке ресурсов и приоритетов профилактических программ.

Цель настоящего исследования — изучить распространенность среди взрослой популяции РФ пищевых привычек, имеющих протективный характер в отношении ССЗ.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (19520 человек, из них — 7329 мужчин и 12191 женщин) из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Оренбург, Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА), Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации — ЭССЕ-РФ). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ “НМИЦПМ” Минздрава России, ФГБУ “РКНПК” Минздрава России, ФГБУ “ФМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица

Таблица 1

Характеристика контингента (в %, n)

		ПлВ	ПрВ	ИВ	р — уровень
Общая выборка		7,2 (1411)	85,8 (16738)	7,0 (1371)	–
Пол	женщины	5,8 (708)	86,0 (10481)	8,2 (1002)	<0,001
	мужчины	9,6 (703)	85,4 (6257)	5,0 (369)	
Возраст	25-34 лет	10,1 (418)	84,7 (3512)	5,2 (218)	<0,001
	35-44 лет	7,9 (307)	85,8 (3348)	6,3 (248)	
	45-54 лет	6,5 (356)	86,1 (4674)	7,4 (402)	
	55-64 лет	5,5 (330)	86,2 (5204)	8,3 (503)	
Семья	нет	7,3 (503)	85,2 (5884)	7,5 (518)	0,14
	есть	7,2 (908)	86,0 (10854)	6,8 (853)	
	не был женат/замужем	8,1 (236)	85,0 (2478)	6,9 (202)	0,056
	женат/замужем/гражданский брак	7,2 (908)	86,0 (10854)	6,8 (853)	
	разведен(а) раздельное проживание	6,5 (167)	85,3 (2199)	8,2 (212)	
	вдовец/вдова	7,1 (100)	85,5 (1207)	7,4 (104)	
Образование	ниже высшего	8,1 (891)	86,3 (9529)	5,6 (623)	<0,001
	высшее	6,1 (520)	85,1 (7209)	8,8 (748)	
Работа	нет	6,4 (300)	86,1 (4058)	7,5 (352)	0,016
	есть	7,5 (1111)	85,6 (12680)	6,9 (1019)	
Доход	низкий	11,2 (235)	84,2 (1767)	4,6 (96)	<0,001
	средний или высокий	6,8 (1176)	85,9 (14971)	7,3 (1275)	
Тип поселения	город	7,0 (1103)	85,6 (13541)	7,4 (1173)	<0,001
	село	8,3 (308)	86,3 (3197)	5,4 (198)	
Регион	Красноярский край	7,4 (102)	87,3 (1196)	5,3 (72)	<0,001
	Приморский край	4,0 (76)	85,5 (1627)	10,5 (200)	
	Волгоградская область	13,6 (160)	82,8 (974)	3,6 (42)	
	Вологодская область	5,3 (80)	87,2 (1322)	7,5 (114)	
	Воронежская область	3,1 (46)	87,9 (1301)	9,0 (133)	
	Ивановская область	10,5 (182)	80,1 (1387)	9,4 (162)	
	Кемеровская область	4,1 (60)	87,6 (1287)	8,3 (122)	
	Самарская область	11,4 (174)	84,5 (1293)	4,1 (63)	
	Санкт-Петербург	4,5 (65)	81,7 (1193)	13,8 (202)	
	Оренбургская область	3,6 (52)	90,6 (1309)	5,8 (84)	
	Томская область	10,6 (155)	84,3 (1234)	5,1 (75)	
	Тюменская область	5,5 (75)	91,0 (1248)	3,5 (48)	
	Республика СОА	11,5 (184)	85,1 (1367)	3,4 (54)	

подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Для оценки питания и изучения пищевых привычек использовался стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов (красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринованные продукты, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты: молоко, кефир, йогурт, сметана/сливки, творог, сыр) по 4 критериям потребления — “не употребляю/редко”; “1-2 раза/мес.”; “1-2 раза/нед.” и “ежедневно/почти ежедневно”. Молочные продукты высокой жирности определены согласно регламентирующим документам [17]. Критерии

оценки адекватности уровня потребления и соответствия рациону здорового питания приведены согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения [18].

В модель протективного типа питания были включены следующие пищевые привычки: ежедневное потребление овощей и фруктов, потребление рыбы не реже “1-2 раз/нед.”, использование только растительных масел в процессе приготовления пищи и потребление молочных продуктов, не менее 2 из которых были с низкой жирностью. “Идеальный вариант” (ИдВ) кардиопротективного типа питания включал все 4 пищевые привычки, наличие 1-3 привычек было отнесено к “промежуточному варианту” (ПрВ), а их отсутствие к — “плохому варианту” (ПлВ).

Таблица 2

## Частота факторов риска среди лиц с протективными привычками питания, в %

Показатели	Использование растительного масла			Ежедневное потребление овощей/фруктов			Рекомендуемое потребление рыбы			Молочные продукты низкой жирности		
	Нет, n=1391	Да, n=18129	p	Нет, n=7883	Да, n=11637	p	Нет, n=6795	Да, n=12725	p	Нет, n=8867	Да, n=10653	p
АГ	41,9	48,0	<0,001	45,6	48,9	<0,001	43,7	49,6	<0,001	47,5	47,5	0,99
Ожирение	26,5	32,5	<0,001	29,3	33,9	<0,001	28,9	33,7	<0,001	31,3	32,7	0,038
АО	28,0	37,4	<0,001	32,7	39,5	<0,001	32,9	38,8	<0,001	35,0	38,2	<0,001
ГГ	12,8	13,8	0,28	12,3	14,8	<0,001	10,3	13,8	<0,001	12,8	14,6	<0,001
ГТГ	26,2	26,1	0,96	26,4	25,9	0,45	25,8	26,3	0,46	26,5	25,8	0,28
ГХС	51,2	56,9	<0,001	54,7	57,7	<0,001	54,2	57,7	<0,001	54,8	57,9	<0,001
ССЗ	25,4	30,7	<0,001	27,6	32,1	<0,001	30,2	30,3	0,81	28,8	31,6	<0,001

Уровень денежного дохода оценивали по ответу респондентов на вопрос — “Как Вы оцениваете обеспеченность Вашей семьи по сравнению с другими?”. Ответы “очень бедная” и “относительная бедная” классифицировались как “низкий достаток”, а ответы “средняя”, “относительно обеспеченная” и “очень обеспеченная” — как “средний или высокий достаток”.

АГ регистрировалась при систолическом артериальном давлении равном или более 140 мм рт.ст. и/или диастолическом артериальном давлении 90 мм рт.ст., либо при регулярном приеме участником исследования антигипертензивных препаратов.

Ожирение классифицировалось при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали по величине окружности талии: у мужчин >102 см, у женщин >88 см.

ГХС диагностировалась при концентрации общего холестерина >5,0 ммоль/л, либо при нормальных значениях общего холестерина в случае приема липидоснижающих препаратов. Гипертриглицеридемия (ГТГ) классифицировалась при концентрации триглицеридов >1,7 ммоль/л. Гипергликемия (ГГ) отмечалась при концентрации глюкозы натощак >6,1 ммоль/л, либо при нормальных значениях при приеме лекарственных препаратов, снижающих уровень глюкозы.

К категории “ССЗ в анамнезе” были отнесены респонденты, указавшие при анкетировании одно из перенесенных состояний: инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, нарушение сердечного ритма, другие болезни сердца.

При статистической обработке данных рассчитывался процент категориальных показателей. Однофакторная оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Для многофакторной оценки ассоциаций ФР с пищевыми привычками использовался логистический регрессионный анализ с корректировкой на возраст, семейное положение, профессиональную

занятость, уровень денежного дохода, тип поселения и место проживания. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 10. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

## Результаты

Характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1. В российской популяции наибольшую распространенность имеет ПрВ питания с небольшими региональными отличиями — от 80,1% в Ивановской области до 91,0% в Тюменской. ИдВ чаще встречается среди женщин, городских жителей, лиц с высшим образованием, а также среди неработающих граждан. Частота его в популяции увеличивается с возрастом. Наиболее высокая распространенность отмечена в Санкт-Петербурге и Приморском крае, а наименьшая в Волгоградской и Тюменской областях, а также в Республике Северная Осетия. ПлВ чаще встречается среди мужчин, лиц 25-34 лет, а также лиц с низким образовательным статусом и низким уровнем денежного дохода. Распространенность его варьирует от 3,1% в Воронежской области до 13,6% — в Волгоградской. Из 13 обследованных регионов в 5 распространенность ПлВ составила >10%, т.е. у каждого 10-го жителя данного региона отсутствовала даже одна из анализируемых протективных привычек питания.

В российской популяции протективные привычки питания отмечаются чаще у лиц, имеющих алиментарно-зависимые факторы риска (АЗФР) (табл. 2). Чаще это прослеживается в отношении рекомендуемого потребления овощей/фруктов и рыбопродуктов, а также использования растительных масел в приготовлении, реже — в выборе молочных продуктов с низким содержанием жира. Привычка потребления менее жирной молочной продукции наблюдается только среди лиц, уделяющих внимание жировой части рациона и имеющих нарушения липидного

Таблица 3

Ассоциации вариантов питания с факторами риска

Показатели	ИдВ, n=2782		ПрВ, n=18149	
	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	ОШ (95% ДИ)	p-уровень
АГ	1,05 (0,90; 1,17)	0,31	1,04 (0,97; 1,11)	0,26
Ожирение (ИМТ ≥30)	1,18 (1,07; 1,30)	0,0012	1,11 (1,03; 1,18)	0,0032
АО	1,20 (1,08; 1,32)	<0,001	1,13 (1,05; 1,20)	<0,001
ГГ	1,50 (1,30; 1,72)	<0,001	1,17 (1,06; 1,29)	0,0014
ГТГ	1,05 (0,95; 1,16)	0,36	1,02 (0,95; 1,09)	0,57
ГХС	1,07 (0,76; 1,17)	0,17	1,01 (0,95; 1,07)	0,77
ЛВП	1,15 (1,03; 1,29)	0,014	1,08 (1,01; 1,16)	0,047
ЛНП	1,02 (0,93; 1,13)	0,62	1,02 (0,96; 1,08)	0,53
ССЗ в анамнезе	1,22 (1,10; 1,35)	<0,001	1,09 (1,02; 1,17)	0,017

**Примечание:** скорректировано с учетом пола, возраста, статуса образования, семейного положения, профессиональной занятости, уровня денежного достатка, типа поселения, региона проживания; референсная группа — лица с ПлВ.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

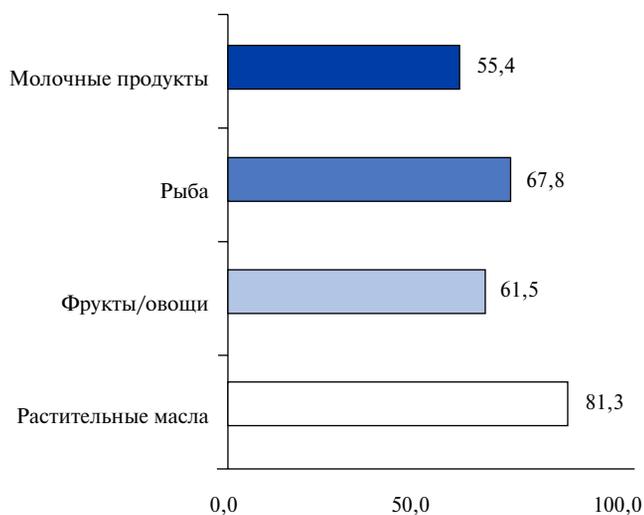


Рис. 1. Структура компонентов "Промежуточного варианта" питания, в %.

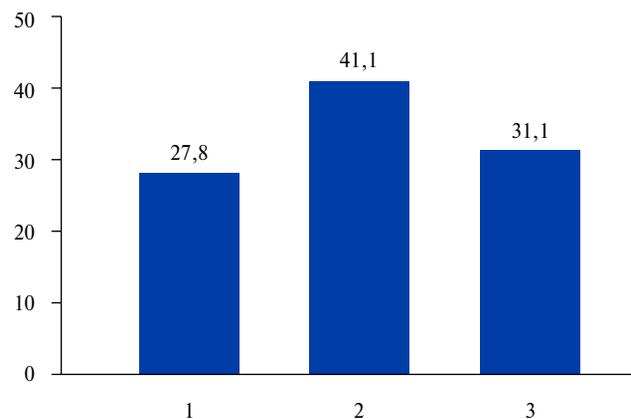


Рис. 2. Сочетание компонентов "Промежуточного варианта" питания, в %.

обмена и/или ожирение. Однако подобное отмечается только в отношении выбора жирности молочных продуктов, тогда как бытовое потребление масел животного происхождения остается без должного внимания. Так, поведенческая привычка "использования только растительных масел в приготовлении блюд" чаще наблюдается среди лиц с АГ, ожирением, АО, ГХС и ССЗ в анамнезе, тогда как среди лиц с ГГ и ГТГ она не отличается от лиц, не имеющих данных ФР. Также не отмечено разницы в уровне потребления рыбы в зависимости от наличия ГТГ и ССЗ в анамнезе. Самой частой протективной привычкой в рационе среди лиц, имеющих АЗФР, явилась "ежедневное потребление овощей и фруктов" — исключение составляют лишь лица с ГТГ и без нее. Самыми мотивированными на оздоровительный профиль питания являются лица с ожирением, АО и ГХС. Среди них чаще присутствуют все четыре анализируемые протективные привычки.

Наличие АЗФР увеличивает приверженность не только к отдельным протективным привычкам питания, но и к их комплексу — варианту питания. Именно такие ассоциации были отмечены при выполнении анализа логистической регрессии. Так, лица, имеющие ГГ (на 50%), АО (на 20%), ожирение (на 18%), дислипидемию (на 15%) и ССЗ в анамнезе, (на 22%) чаще придерживались ИдВ питания. Аналогичные ассоциации наблюдаются и среди лиц с рационом ПрВ, однако они менее выраженные. Так, у лиц с ГГ (на 17%), АО (на 13%), ожирением по критериям ИМТ (на 11%), дислипидемией (на 8%) и ССЗ в анамнезе (на 9%) чаще встречаются протективные привычки питания в модели ПрВ. Наиболее высокая приверженность к кардиопротективному типу питания отмечена среди лиц с ГГ, как в ИдВ питания, так и в ПрВ. Результаты логистической регрессии представлены в таблице 3.

Структура компонентов самой распространенной в РФ модели ПрВ представлена на рисунке 1, а частота

ее компонентов — на рисунке 2. Привычка “использования только растительных масел” составляет “основу” данного варианта. Также, более чем у половины лиц с ПрВ присутствуют привычки рекомендуемого уровня потребления рыбопродуктов, фруктов и овощей. Несмотря на то, что в структуре ПрВ потребление молочных продуктов пониженной жирности составляет самую низкую частоту по сравнению с другими компонентами, в целом, показатель довольно высокий для популяции. При дальнейшем анализе отмечено, что такой высокий процент потребления низкожировых форм молочной продукции касается лишь отдельных ее видов. Так, потребление низкожировых форм творога и сметаны отмечено у 58,8% и 52,5%, соответственно, а жидких форм молочной продукции (молоко, кефир, йогурт) лишь у 28,8%, такой же сопоставимый уровень наблюдается и в выборе сыра с низким процентом жирности — 29,8%.

Сочетание 3 компонентов отмечается менее, чем у трети лиц с ПрВ, а комбинация из 2 компонентов — менее чем у половины (41,1%). Достаточно большая доля лиц с ПрВ питания, имеющих только одну из анализируемых пищевых привычек — 27,8%.

### Обсуждение

При выполнении настоящего анализа использовались те же критерии, что и в обработке результатов национального кросс-секционного популяционного исследования FINRISK, проведенного в Финляндии в 2007г среди населения 25-74 лет [19]. Учитывая высокую схожесть типа питания и пищевых привычек с нашими ближайшими соседями, было интересно сравнить ситуацию и, возможно, оценить вклад популяционных профилактических финских программ в изменении характера питания. Стоит подчеркнуть, что распространенность ИдВ питания в популяции Финляндии многократно выше — 12,6% среди женщин и 24,1% — среди мужчин против 8,2% и 5,0%, соответственно, в РФ. Интересно отметить, что в РФ более протективный профиль питания наблюдается у женщин, тогда как в Финляндии мужчины более привержены к здоровому рациону. Отличия выявляются и в показателях других вариантов питания: ПрВ и ПлВ. Так, доля лиц с ПрВ по данным исследования “FINRISK 2007” составила 73,5% среди женщин и 65,3% среди мужчин [19], тогда как в РФ этот показатель значительно выше — 86,0% и 85,4%, соответственно, и без гендерных различий. Что касается распространенности ПлВ, то российский показатель выглядит более “протективно”, но только среди женщин — 5,8% против 13,9% в Финляндии [19], тогда как среди мужчин показатели двух стран сопоставимы — 9,6% среди россиян и 10,6% — среди финнов. Конечно, более низкая доля женщин с ПлВ обусловлена широко распространенной в РФ при-

вычкой использования растительных масел в приготовлении [20]. Но более высокие показатели ИдВ и более низкие по ПрВ в финской популяции свидетельствуют о более высокой распространенности привычек питания протективной направленности в популяции, что может быть отражением эффективности профилактических государственных проектов и программ. При этом в Финляндии наблюдается и более высокая доля лиц с протективной направленностью в целом рациона как модели, а не изолированных привычек питания, поэтому доля лиц с ИдВ и выше, чем в России. В нашей стране модификация же привычек питания в сторону оздоровления пока происходит только при формировании осложнений избыточности рациона — появление АЗФР и результаты настоящего исследования это подтверждают: лица с АЗФР придерживаются более протективного характера питания, чем лица без них.

Структура ПрВ питания позволяет выделить одновременно “проблемы” российского характера питания и приоритеты для профилактической деятельности. Низкая частота комбинаций трёх и двух компонентов в ПрВ позволяет заключить, что “резерв” для увеличения доли лиц с ИдВ очень низок, поскольку этим россиянам необходимо не только узнать о протективности одной-двух привычек питания, но еще и внедрить их в ежедневную практику, чтобы “пополнить” долю лиц с ИдВ питания. В приоритете же формирования оздоровительных привычек питания, конечно же, должны быть ежедневные как основные формирующие рацион здорового питания. Потому, акцент специалистов целесообразно сместить на популяризацию ежедневного потребления овощей и фруктов и использование в рационе молочных продуктов пониженной жирности. Популяризация потребления рыбы и рыбопродуктов также остается актуальной, однако следует учитывать, что рекомендуемые уровни потребления значительно отличаются. Так, рекомендуемый уровень потребления рыбопродуктов — не менее 2 порций в нед. (200 г), тогда как для овощей и фруктов — это ежедневные пять порций (400 г) [18]. Особое внимание россиян стоит привлечь к выбору жирности молочных продуктов и изделий, поскольку это продукты ежедневного рациона. Пока россияне выбирают молочные продукты низкой жирности только определенных форм (сметана, творог), уровень потребления которых в рационе значительно меньше жидких форм молочной продукции (молока, кефира, йогурта и др.). А молоко и кисломолочную продукцию россияне предпочитают более высокой жирности, что при ежедневном уровне потребления значительно увеличивает атерогенный профиль рациона. Актуальность коррекции данной привычки подчеркивается еще и тем, что молочные продукты, отличающиеся крайне высокой популярностью в рационе россиян, явля-

ются “основой” формирования отдельной пищевой модели в РФ [21], что дополнительно обосновывает привлечение внимания к вопросу повышения информированности населения о выборе и использования в рационе исключительно низкожировых молочных продуктов [18].

В настоящее время в России проводятся научно-исследовательские работы по разработке популяционного Индекса здорового питания [22], однако разрабатываемые методики имеют существенные различия с представленными результатами. Так, предлагается использовать компоненты для расчета Индекса, выраженные в количественных показателях, тогда как в настоящем анализе были использованы частотные характеристики, которые в большинстве эпидемиологических и клинических исследованиях собрать проще. И хотя отличия в применяемых методиках не позволяют провести сопоставление результатов с настоящими результатами, следует подчеркнуть, что разработка в целом разных интегральных оценок характера питания необходима для прогноза показателей,

определения объема и приоритетов популяционных профилактических программ.

### Заключение

Проведенный анализ распространенности кардиопротективных привычек питания в российской популяции показал их очень низкое присутствие. Широко распространены только отдельные привычки, из которых полностью тип или рацион питания формируется пока у малого количества россиян. Одновременно, отмечены и актуальные моменты для популяризации пищевых привычек кардиопротективного характера, которые определяют не только направленность, но и объем профилактического консультирования и ставят конкретные задачи для популяционных превентивных программ и общественного здоровья.

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

### Литература/References

- Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105.6:1462-73. doi:10.3945/ajcn.117.153148.
- 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;393:1958-72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
- Food and health in Europe: a new basis for action. WHO regional publications. *European series*; № 96. ISBN 9289043636, ISSN 02584972. (In Russ.) Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро; №96, 2005; 505с. ISBN 9289043636, ISSN 0258-4972. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328081>.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Piepoli MF, Abreu A, Albus Chr, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(2):181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
- Shalnova SA, Balanova YuA, Deev AD, et al. Integral assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way to monitor the effectiveness of preventive measures. *Preventive medicine*. 2018;21(4):65-72. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):65-72. doi:10.17116/profmed201821465.
- Globalization, diets and noncommunicable diseases. *World Health Organization* 2002, 185p. ISBN 9241590416.
- Oyebode O, Gordon-Dseagu V, Walker A. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. *J Epidemiol Community Health*. 2014;0:1-7. doi:10.1136/jech-2013-203500.
- Wang X, Ouyang Y, Liu J. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490. doi:10.1136/bmj.g4490.
- Marquez PV, Dying Too Young. Addressing Premature Mortality and Ill Health Due to NonCommunicable Diseases and Injuries in the Russian Federation. *The World Bank*, 2005. 173 p.
- Reedy J, Krebs-Smith SM, Miller PE, et al. Higher diet quality is associated with decreased risk of all cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *J Nutr*. 2014;144:881-9. doi:10.3945/jn.113.189407.
- Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J Nutr*. 2014;144:673-80. doi:10.3945/jn.113.186486.
- Fung TT, Pan A, Hou T, et al. Food quality score and the risk of coronary artery disease: a prospective analysis in 3 cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:65-72. doi:10.3945/ajcn.116.130393.
- Technical regulations of the Customs Union “Food products in terms of labeling” (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза “Пищевая продукция в части ее маркировки” (ТР 022/2011).
- Healthy diet. Fact sheets. WHO, 23 October 2018 <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (no состоянию на 24.01.2020).
- Peltonen M, Laatikainen T, Borodulin K, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health in an adult Finnish population: the national FINRISK 2007 study. *International heart and vascular disease journal*. 2014;2(3):3-14. (In Russ.) Peltonen M, Laatikainen T, Borodulin K, и др. Распространенность “идеального сердечно-сосудистого здоровья” среди взрослого населения Финляндии: национальное исследование FINRISK 2007. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014;2(3):3-14.
- Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
- Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, Drapkina O. Sociodemographic and Regional Determinants of Dietary Patterns in Russia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:328. doi:10.3390/ijerph17010328.
- Martinchik AN, Baturin AK, Mikhailov NA, et al. Development and assessment of the reliability of the basic index of healthy nutrition of the population of Russia. *Problems of nutrition*. 2019;88,6:34-44. (In Russ.) Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Михайлов Н.А. и др. Разработка и оценка достоверности базового индекса здорового питания населения России. *Вопр. питания*. 2019;88,6:34-44. doi:10.24411/0042-8833-2019-10062.

## Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2

Викторова И. А.<sup>1</sup>, Ширлина Н. Г.<sup>1</sup>, Стасенко В. Л.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение распространенности некоторых традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Омском регионе.

**Материал и методы.** Проведена оценка распространенности традиционных ФР ССЗ в репрезентативной выборке населения Омского региона в возрасте от 25 до 64 лет (всего 1648 человек) в рамках исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование” (ЭССЕ-РФ2) в 2017г.

**Результаты.** Установлено, что средний возраст выявления ССЗ в Омском регионе составляет 46,3 года, распространенность избыточной массы тела — 35,0%, а ожирения — 30,3%. Абдоминальное ожирение выявлено у 56,8% обследованных. Курение подтвердили 21,2% населения, бросили курить (не курят более года) ещё 20,0% населения. Потребление алкоголя чаще 2 раз в месяц было отмечено у трети респондентов (30,5%). В группе здоровых лиц по сравнению с лицами, имеющими ССЗ, доля курящих и лиц, потребляющих алкоголь, выявлялась значимо чаще: курение — 25,2±1,26% vs 17,1±0,86% и потребляющие алкоголь >2 раз/мес. 32,9±1,6% vs 28,1±1,4% в подгруппах без vs с ССЗ, соответственно. Возможно, именно наличие заболеваний явилось причиной отказа от курения и воздержания от потребления алкоголя среди лиц с ССЗ. Следует отметить, что независимо от наличия или отсутствия ССЗ, преобладающим видом потребляемого алкоголя в регионе были крепкие напитки более чем у 70% лиц, потребляющих алкоголь.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) — у 47,9% обследованных, причем у 43,1% диагноз был верифицирован, а у 4,8% обследованных повышение АД было выявлено впервые в этом исследовании.

Распространенность сахарного диабета (СД) обоих типов в Омском регионе составила 6,7%, причем в группе А (с ССЗ) этот показатель был намного выше, чем в группе Б (без ССЗ): 10,7% vs 2,8%. СД 2 типа с высокой статистической значимостью преобладал в группе лиц с ССЗ ( $p=0,000005$ ), чего нельзя сказать о СД 1 типа.

**Заключение.** Наиболее распространенными ФР развития ССЗ у населения Омского региона были АГ (47,9%), абдоминальное ожирение (56,8%), семейный анамнез ранних ССЗ (62,0%), потребление алкоголя за последние 12 мес. (71,7%) и преобладающее потребление крепких видов алкоголя (72,0%). Однако значительная часть обследованных (41,3%) потребляла алкоголь не чаще, чем 1 раз/мес.

**Ключевые слова:** факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, курение, потребление алкоголя, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено на средства федерального бюджета, распределенные на конкурсной основе. ФГБУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России участвовал в открытом конкурсе на право проведения данного исследования в Омском регионе, по результатам которого был заключён гражданско-правовой договор бюджетного учреждения № 2/4/17000062 от 24 мая 2017г.

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

Викторова И. А.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Ширлина Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-3523-9997, Стасенко В. Л. — д.м.н., профессор, декан медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0003-3164-8734, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vic-inna@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МО — медицинская(-ие) организация(-ии), ОТ — объём талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ2 — “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование”.

Рукопись получена 31.03.2020

Рецензия получена 12.05.2020

Принята к публикации 25.05.2020



**Для цитирования:** Викторова И. А., Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Муромцева Г. А. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815

## The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study

Viktorova I. A.<sup>1</sup>, Shirлина N. G.<sup>1</sup>, Stasenko V. L.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the prevalence of some traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD) in the Omsk region.

**Material and methods.** The prevalence of traditional risk factors for CVD in a representative sample of the Omsk region population aged 25-64 years ( $n=1,648$ ) was estimated as a part of the ESSE-RF2 study in 2017.

**Results.** It was established that the mean age of CVD detection in the Omsk region is 46,3 years, the prevalence of overweight is 35,0%, obesity — 30,3%. Abdominal obesity was detected in 56,8% of subjects. Smoking was revealed in 21,2% of the

population, former smoking — 20,0%. Alcohol consumption more than 2 times a month was observed in one third of respondents (30,5%). In the group of healthy people, compared with CVD patients, the percentage of smokers and alcohol consumers was detected significantly more often: smoking — 25,2±1,26% vs 17,1±0,86% and 32,9±1,6% vs 28,1±1,4%, respectively. Perhaps it was the diseases the reason for smoking cessation and alcohol abstinence among people with CVD. It should be noted that among 70% of alcohol consumers, both with/without CVD, strong drinks were the preferred type of alcohol.

Hypertension (HTN) was observed in 47,9% of subjects, and in 43,1% the diagnosis was verified. In 4,8% of HTN individuals, blood pressure increase was detected for the first time in this study.

The prevalence of diabetes of both types in the Omsk region was 6,7%, and in group A (with CVD) it was much higher than in group B (without CVD): 10,7% vs 2,8%. Type 2 diabetes prevailed in people with CVD ( $p=0,000005$ ). This was not characteristic of type 1 diabetes.

**Conclusion.** The most common risk factors for CVD in the Omsk region population were HTN (47,9%), abdominal obesity (56,8%), a positive family history of early CVD (62,0%), alcohol consumption over the past 12 months (71,7%) and strong alcohol drinking (72,0%). However, a significant portion of the subjects (41,3%) consumed alcohol no more than 1 time per month.

**Key words:** risk factors, cardiovascular diseases, smoking, alcohol consumption, abdominal obesity, hypertension.

**Relationships and Activities.** The study was funded by the federal budget. Omsk State Medical University participated in an open competition for conducting this

study in the Omsk region, which resulted in the conclusion of a civil contract № 2/4/17000062 of May 24, 2017.

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

Viktorova I.A.\* ORCID: 0000-0001-8728-2722, Shirlina N.G. ORCID: 0000-0003-3523-9997, Stasenko V.L. ORCID: 0000-0003-3164-8734, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941.

\*Corresponding author: vic-inna@mail.ru

**Received:** 31.03.2020 **Revision Received:** 12.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020

**For citation:** Viktorova I.A., Shirlina N.G., Stasenko V.L., Muromtseva G.A. The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3815. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3815

В последние годы в странах с высоким уровнем дохода стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) резко сократились. Среди факторов, способствующих такому сокращению смертности, было снижение распространенности курения сигарет, нормализация артериального давления (АД), а также улучшение медицинского обслуживания [1, 2].

Стратегия высокого риска является основным направлением первичной профилактики ССЗ и заключается в выявлении пациентов с высоким риском развития ССЗ [3]. Особую актуальность этот подход приобретает для России, стране, в которой распространенность и смертность от ССЗ значительно превышают аналогичные показатели в большинстве стран Европы и США [3]. Можно предположить, что в различных регионах Российской Федерации из-за различий в экономических, климатогеографических условий проживания и сложившихся поведенческих привычек населения, традиционные факторы риска (ФР) ССЗ могут иметь разное распространение и, как следствие, значение в профилактике заболеваний.

Цель исследования: изучить распространенность некоторых традиционных ФР ССЗ в Омском регионе.

### Материал и методы

В рамках Российского многоцентрового наблюдательного исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование (ЭССЕ-РФ2)” в 2017г проведено скринирующее обследование населения Омского региона по единому для всех регионов-участников протоколу [4].

Для проведения исследования, согласно требованию Протокола [4], была сформирована репрезентативная выборка населения города Омска и области ( $n=2000$ ) с использованием метода случайного кустового отбора. Для участия в исследовании были отобраны медицинские организации (МО), имеющие му-

ниципальное подчинение и территориально-участковый принцип работы, контингент прикрепленного населения составлял не менее 60 тыс. человек, в структуре МО было не менее 5 терапевтических участков. При этом, учитывая, что Омск расположен на обоих берегах реки Иртыш, для городских МО учитывалось также расположение в различных административных округах города. Были отобраны следующие МО: с левого берега (“спальный” район города) бюджетное учреждение здравоохранения Омской области (БУЗОО) “Городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова”, а с правого берега МО, расположенные в разных концах города, БУЗОО “Городская поликлиника № 10” (микрорайон Московка) и МО городка Нефтяников: Поликлиника БУЗОО “Городская больница № 3”, БУЗОО “Городская поликлиника № 4”, БУЗОО “Городская поликлиника № 11”.

Затем из общего списка врачебных участков, предоставленных отобранными МО, случайным образом отобрали для участия в исследовании 20 участков: 15 — городских (по 5 из каждого района города) и 5 из сельской МО — БУЗОО “Омская центральная районная больница”. Из приписанных к врачебному участку адресов случайным образом формировался общий список домохозяйств, включенных в выборку ( $n=1000$  домохозяйств). К обследованию приглашались мужчины и женщины, постоянно проживающие в отобранных домохозяйствах в возрасте 25-64 года. При этом, контролировалась равномерность количественного состава обследованных по восьми возрастно-половым стратам (мужчины и женщины — 25-34 года, 35-44 года, 45-54 года, 55-64 года). Особенности приглашения, отклик населения, причины и структура отказов от обследования отражены нами в предыдущих статьях [5, 6].

Из сформированной репрезентативной выборки населения было обследовано 1648 человек. Отклик на обследование составил 84,0% [5].

В данной статье оценивалась распространенность следующих традиционных ФР развития ССЗ [3]:

- 1) Мужской пол;
- 2) Семейный анамнез ранних ССЗ (с ранним началом): учитывалось фатальное или нефатальное ССЗ (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), или/и установленный диагноз артериальной гипертензии (АГ) у родственников первой линии родства до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин. Возрастные критерии продиктованы Протоколом исследования;
- 3) Избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>);
- 4) Абдоминальное ожирение (АО) определялось как увеличение окружности талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см;
- 5) Курение. К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. или бросивших курить <1 года назад;
- 6) Потребление алкоголя. Оценивали три критерия: “употребление алкоголя за последние 12 мес.”, “количество раз употребления алкоголя в мес.” — при ответе “>2-х раз”, “преобладающий вид алкоголя” — при ответе “крепкий”;
- 7) АГ. К лицам с установленной АГ, относили респондентов, которые на вопрос: “Говорил ли Вам когда-либо врач или иной медицинский работник, что у Вас повышенное артериальное давление?” — отвечали утвердительно\*. Повышенное АД  $\geq 140$  и/или  $\geq 90$  мм рт.ст. в момент обследования расценивалось как возможная АГ;

8) Сахарный диабет (СД) 2 типа. К лицам, имеющим СД, относили лиц, которые на вопрос: “Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеется/имелся сахарный диабет?” — отвечали утвердительно.

Пол, возраст, семейный анамнез, наличие АГ и СД 2 типа, статус курения и потребления алкоголя, частоту потребления, вид и количество потребленного алкоголя оценивали по результатам опроса, проводимого по стандартизованным вопросам, являющимся частью Протокола исследования.

Поскольку исследование ЭССЕ-РФ в Омском регионе было организовано на базе МО из прикрепленного населения, и опрос вел участковый врач, проведение такой верификации не составило труда. Таким образом, все верифицированные случаи повышенного АД расценивались как случаи АГ в анамнезе.

АД измеряли перед проведением опроса, в положении обследуемого сидя, в покое на правой руке, расположенной на столе на уровне сердца с помощью автоматического цифрового прибора для измерения давления. За значения систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) принимали среднюю ве-

личину из двух измерений, выполненных с интервалом в 5 мин между ними.

Ожирение определяли по результатам измерения роста и веса с последующим расчетом ИМТ.

Для оценки значимости таких немодифицируемых ФР ССЗ как пол, возраст, семейный анамнез ранних ССЗ, выборка была разделена на две группы: группа А (n=811) — с наличием сердечно-сосудистой патологии (АГ, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца) и группа Б (n=837) — без ССЗ.

В работе использовались наблюдательные эпидемиологические (описательно-оценочные и аналитические — типа “случай — контроль”, поперечные) и статистические методы исследования. Значимость факторов оценивалась по показателю отношения шансов (ОШ) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ) с использованием пакета MS Office приложения Excel и on-line ресурс OpenEpi ([http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)). Для описания распространенности ФР в группах применялись средние значения мода (Мо), медиана (Ме). В каждой изучаемой группе рассчитана распространенность ФР ССЗ среди всех пациентов, у мужчин и женщин в отдельности. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости равным 0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование ЭССЕ-РФ2 проводилось с одобрения Независимого этического комитета ФГБУ Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России — сейчас ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

Повозрастное распределение обследованных приведено на рисунке 1. Как показано на рисунке, среди обследованных участников выборки до 50 лет преобладают лица без ССЗ (группа Б) по сравнению с группой А, сразу после наблюдается смена соотношения, а именно, почти двукратное увеличение количества больных ССЗ (группа А) относительно группы Б. При этом в группе А мужчин было 44,4% (n=360), а женщин — 55,6% (n=451), в группе Б — соизмеримый гендерный состав: 45,6% (n=382) и 54,4% (n=455), соответственно. Преобладание женщин в обеих группах выборки (906 женщин vs 742

\* Все утвердительные ответы на вопрос о наличии у респондента повышенного АД до момента обследования были верифицированы по амбулаторной карте участковым врачом в поликлинике.

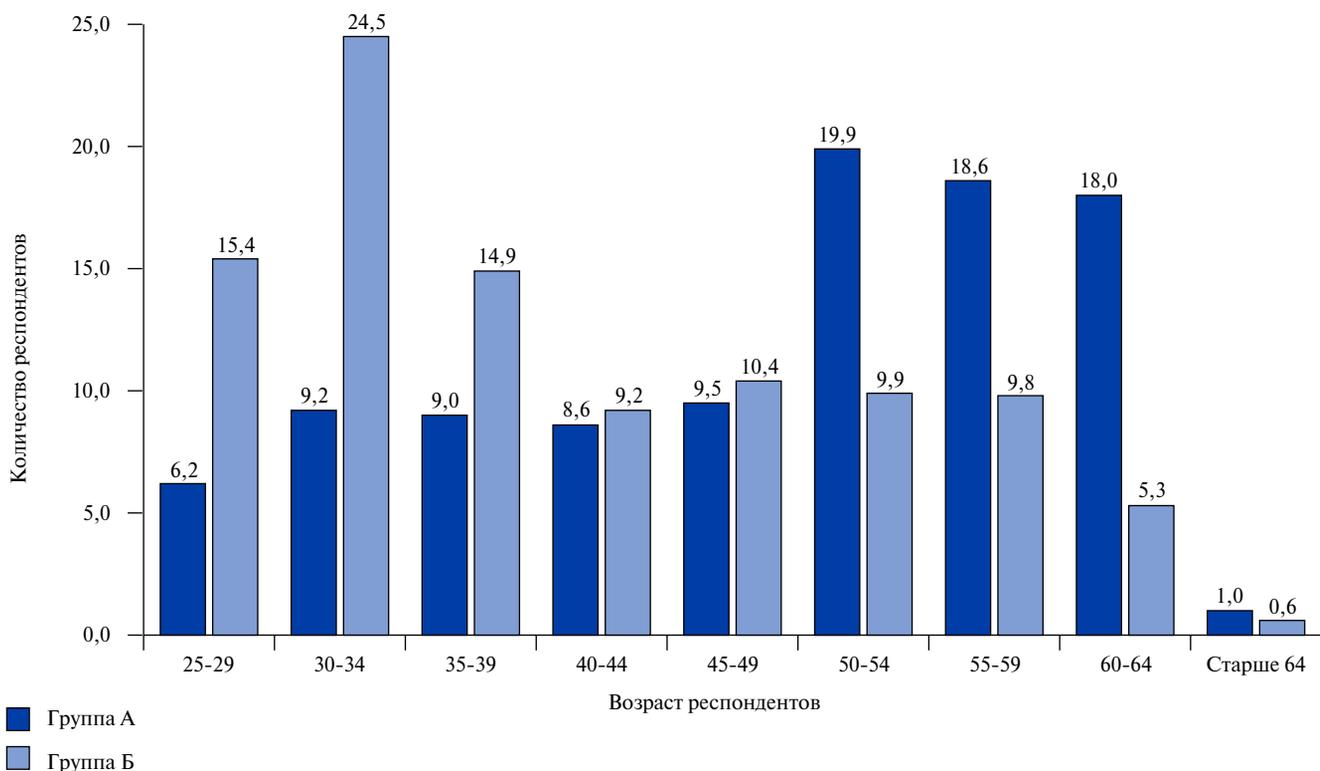


Рис. 1. Повозрастное распределение участников исследования (в %, оба пола).

мужчин) связано, по-видимому, с более ответственным их отношением к своему здоровью и более выраженным, чем у мужчин, желанием обследоваться с целью контроля за своим состоянием, поддержания молодости и хорошего самочувствия. Аналогичное гендерное соотношение получено нами для городского и сельского населения этого же региона в предыдущих исследованиях [5, 6].

Средний возраст участников с ССЗ (группа А) составил 48,7 лет (95% ДИ 46,3÷51,1), а средний возраст анкетированных из группы Б (без ССЗ) — 41,0 год (95% ДИ 39,0÷43,1). Значимые отличия между двумя группами по возрасту объяснимы традиционным развитием ССЗ в более старшем возрасте: самый ранний возраст, при котором появилось ССЗ у обследованных Омского региона, составил 46,3 лет, при этом, у мужчин — 45,8 лет, у женщин — 46,6 лет. Средний возраст в группах А и Б у мужчин и женщин не различался: в группе А он составил 48,2 (95% ДИ 45,8÷50,6) vs 49,1 (95% ДИ 46,6÷51,6) лет, в группе Б — 41,3 (95% ДИ 39,2÷43,4) vs 40,0 (95% ДИ 38,0÷42,0) лет у мужчин и женщин, соответственно. Таким образом, риск развития ССЗ в Омском регионе можно ожидать уже с 48 лет у мужчин и 49 лет у женщин, хотя, согласно Национальным рекомендациям, возраст как ФР считается с 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин [3]. Данный факт предполагает дальнейшее его изучение.

Отягощенный семейный анамнез с ранним началом ССЗ у родственников первой линии родства (до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) выявлен у 62,0% респондентов (таблица 1). В группе А этот показатель был значимо выше, чем в группе Б — 68,8% vs 54,8%,  $p < 0,0000001$ . Результат показал, что в регионе имеется высокая доля лиц с отягощенным анамнезом (>60%). Этот факт указывает на возможные объемы необходимых ранних профилактических мероприятий.

Более детальный анализ показал, что в группе А осложненный семейный анамнез по инфаркту миокарда имели 16,0% ( $n=130$ ), по мозговому инсульту — 57,3% ( $n=465$ ), по АГ — 17,3% обследованных ( $n=140$ ). В группе Б аналогичное распределение было следующим: 9,4% ( $n=79$ ), 44,2% ( $n=370$ ) и 16,7% ( $n=140$ ) обследованных, соответственно. Это может указывать на необходимость внимательного отношения респондентов без ССЗ к своему здоровью, т.к. наличие ФР в семейном анамнезе должно быть основанием для раннего изменения образа жизни.

Доля респондентов с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ  $\geq 25$ ) составила 65,3% ( $n=1076$ ), из них с избыточной массой тела — 35,0% ( $n=576$ ), ожирение — 30,3% ( $n=500$ ), таблица 1. Показатели распространенности ожирения среди населения России, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ, составили 29,7% [7] и 33,4% [8], что свидетельствует о средних величинах этих показателей в Омском регионе.

Таблица 1

## Частота выявления и значимость ФР развития ССЗ у населения Омского региона

№ п/п	Фактор риска	В целом по региону, n=1648		Лица с ССЗ (группа А), n=811		Лица без ССЗ (группа Б), n=837		ОШ (95% ДИ) Между 5 и 7	Р Достоверность различий между 5 и 7
		абс	%	абс	%	абс.	%		
1	Мужчины старше 45 лет	432	26,2	255	31,4	177	21,0	1,710 (1,369÷2,136)	0,000002
2	Женщины старше 55 лет	241	14,7	182	22,4	59	7,0	3,815 (2,793÷5,212)	<0,0000001
3	Семейный анамнез ранних ССЗ	1022	62,0	558	68,8	464	54,8	1,254 (1,162÷1,355)	<0,0000001
4	Избыточная масса тела (ИМТ ≥25, но <30)	576	35,0	299	37,0	277	33,0	1,126 (0,986÷1,285)	0,0779
5	Ожирение (ИМТ ≥30)	500	30,3	332	41,0	168	20,0	2,061 (1,759÷2,416)	<0,0000001
6	Абдоминальное ожирение ОТ ≥94 см мужчины, ≥80 см женщины	936	56,8	589	72,6	347	41,5	1,771 (1,616÷1,940)	<0,0000001
7	Курение в настоящее время	350	21,2	139	17,1	211	25,2	0,687 (0,567÷0,832)	0,0001006
8	Курение в анамнезе	329	20,0	183	22,6	146	17,5	1,308 (1,076÷1,589)	0,006786
9	Артериальная гипертензия	711	43,0	711	87,7	0	0	-	-
10	Возраст начала употребления алкоголя — до 18 лет	168	10,2	87	10,7	81	9,7	1,122 (0,815÷1,543)	0,481
11	Употребление алкоголя за последние 12 мес.	1182	71,7	588	72,5	594	71,0	1,079 (0,870÷1,337)	0,489
12	Количество раз употребления алкоголя в месяц: >2-х раз	503	30,5	228	28,1	275	32,9	0,799 (0,648÷0,986)	0,037
13	Преобладающий вид алкоголя — крепкий	1186	72,0	597	73,6	589	70,4	1,175 (0,947÷1,457)	0,143
14	Наличие СД обоих типов	110	6,7	87	10,7	23	2,8	3,946 (2,518÷6,184)	<0,0000001
15	Наличие СД 2 типа	89	5,4	78	9,6	11	1,3	1,875 (1,216÷2,890)	0,0000005
16	Наличие СД 1 типа	21	1,3	9	1,1	12	1,4	0,782 (0,332÷1,847)	0,574

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Среди лиц с ССЗ частота случаев избыточной массы тела существенно не отличалась от лиц без ССЗ: 37,0% vs 33,0%, — а вот ожирение, определяемое по (ИМТ ≥30) встречалось в группе А в 2 раза чаще, чем в группе Б (41,0% vs 20,0%), таблица 1.

Однако показатель “ИМТ” не отражает различий между мышечной и жировой тканью, а также характер распределения последней. Окружность талии (ОТ) является более четким предиктором и ССЗ, и СД. АО составило в Омском регионе 56,8% (табл. 1), что сопоставимо с общероссийскими данными — 55% [8]. Так же, как и в других регионах России [8], в Омском женщины достоверно чаще по сравнению с мужчинами страдают АО: 63,4% (n=574) и 48,8% (n=362), соответственно. Обращает внимание, что распространенность АО значимо превышает распространенность ожирения по ИМТ как в популяции, так и в обеих группах исследования (табл. 1). Этот факт свидетельствует о важности измерения ОТ как показателя, определяющего такой важный и широко распространенный в настоящее время ФР, как АО. В обеих группах А и Б АО преобладало у женщин в сравнении с мужчинами: в группе А — 44,7% (n=359) vs 29,3% (n=238), в группе Б — 26,5% (n=221) vs 15,1% (n=126), соответственно. Таким образом, в Омском регионе АО среди больных ССЗ в сравнении с лицами

без ССЗ встречается статистически значимо чаще: ОШ составляет у мужчин 1,97 (95% ДИ 1,62-2,39, p<0,0000001), у женщин — 1,70 (95% ДИ 1,48-1,94, p<0,0000001).

Курение на момент обследования подтвердили 21,2% населения (n=350), проживающего в Омском регионе (табл. 1). По сравнению с показателем, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ в 2013-2014гг (27,7%) и данными Росстата, полученными в 2011г (25,7%), показатель по Омскому региону достаточно “благополучный” и относится ближе к низкой распространенности по сравнению с другими регионами России [9]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, ниже показатели только в трёх регионах: Республике Северная Осетия — Алания, Тюменской и Самарской областях (18,7%, 20,0% и 20,7%, соответственно). В других восьми регионах России, участвовавших в исследовании ЭССЕ-РФ, распространённость курения выше, и в некоторых достигает 32,1% (Томская обл.) и 34,6% (Кемеровская обл.) [9].

Обращает внимание, что бросили курить, то есть имели курение в анамнезе, но сейчас не курят более года, ещё 20,0% населения Омского региона (n=329). Количество бросивших соизмеримо с количеством курящих — это отрядный факт (табл. 1).

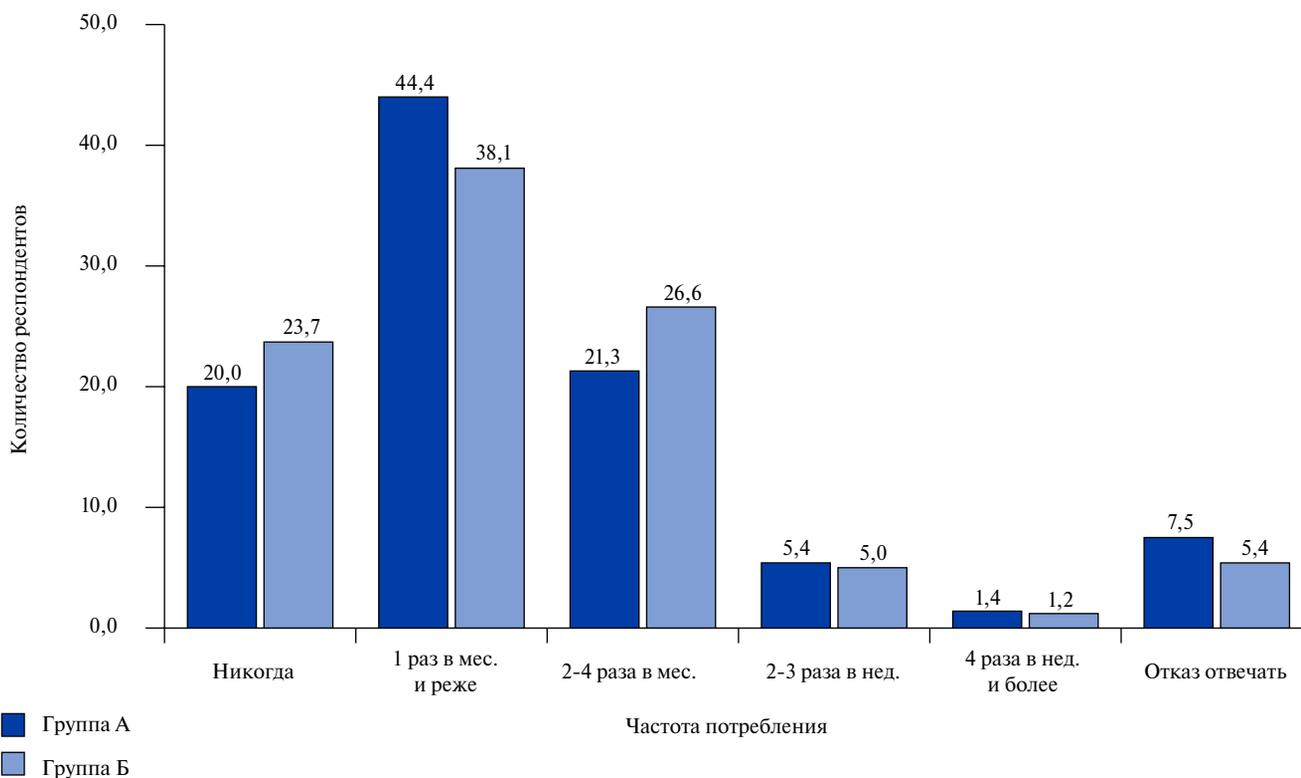


Рис. 2. Частота потребления алкоголя участниками исследования (в %).

Среди курящих и бросивших курить курили каждый день >95% участников в обеих группах (группа А — 95,6%, группа Б — 96,7%). Дебют этой привычки состоялся в возрасте моложе 18 лет в группе А — у 26,6%, в группе Б — у 22,7% респондентов. Этот факт подтверждает известные данные о том, что чем раньше человек начинает курить, тем пагубнее сформировавшаяся привычка и тем вероятнее она может сказаться на развитии ССЗ.

Среди курящих в настоящее время частота данного показателя в группе А (лица с ССЗ) меньше, чем в группе Б (17,1% vs 25,2%, соответственно,  $p=0,0001$ ). Очевидно, что больной человек скорее отказывается от вредных привычек, чем человек, не имеющий проблем со здоровьем. На это же указывает тот факт, что доля бросивших курить, среди больных ССЗ значимо выше, чем в группе без ССЗ — (22,6% vs 17,5%,  $p=0,006$ ). Радует, что доля лиц “никогда не куривших” не зависит от наличия или отсутствия ССЗ. В Омском регионе частоты этого показателя в группах А и Б имели близкие значения: 60,3% ( $n=489$ ) и 57,3% ( $n=480$ ), соответственно.

Потребление алкоголя за последние 12 мес. указали в ответе 71,7% респондентов в Омском регионе (табл. 1). Значительная часть обследованных потребляет алкоголь преимущественно 1 раз/мес. и реже 41,3% (группа А — 44,4% и группа Б — 38,1%) (рис. 2). О потреблении алкоголя более 2 раз/мес. заявила

треть респондентов — 30,5% со значимой разницей по группам А и Б (табл. 1). Лица с ССЗ (группа А) значимо реже потребляли алкоголь в сравнении с группой Б (28,1% vs 32,9%,  $p<0,037$ ), что, вероятно, может объясняться, как и у курильщиков, большей готовностью больных к отказу от вредных привычек в сравнении со здоровыми людьми. Необходимо отметить при этом, что в обеих группах обследованных преобладающим видом алкоголя были крепкие напитки (табл. 1), такие как водка, коньяк и др., (73,6% vs 70,4%), что соответствует в целом российским традициям и описанному ранее в других исследованиях тренду потребления алкоголя в России [9-11].

АГ на сегодняшний день считается важнейшим ФР других ССЗ и в то же время самостоятельным заболеванием [3]. Доля лиц, проинформированных врачом или иным медицинским работником о наличии у них повышенного АД, среди обследованных Омского региона, составила 43,1% (табл. 1). Поскольку все эти случаи были подтверждены наличием диагноза АГ в амбулаторных картах, полученное значение можно считать распространенностью АГ в регионе. Еще у 79 человек (4,8%) из числа ответивших отрицательно на вопрос об информировании их медицинским работником о наличии у них повышенного АД, были выявлены цифры САД и/или ДАД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. в момент обследования. С учетом

этих случаев доля лиц с повышенным АД в Омском регионе достигает 47,9% (n=790).

Среднее САД у обследованных с ССЗ составило 132,4 мм рт.ст. (95% ДИ 125,8÷139,0) и ДАД — 84,0 мм рт.ст. (95% ДИ 79,8÷88,2). Аналогичные показатели в группе без ССЗ были ниже: 119,6 мм рт.ст. (95% ДИ 113,6÷125,6) и 76,1 мм рт.ст. (95% ДИ 68,0÷75,2), соответственно. Если учесть, что все лица с верифицированным ранее диагнозом АГ включены в группу А, и всем им была назначена антигипертензивная терапия до включения в исследование, то по цифрам среднего АД в группе можно судить об эффективности проводимой терапии. Учитывая величину средних значений АД у лиц с ССЗ (группа А), не достигающих рекомендуемого целевого уровня (<130/80 мм рт.ст.), можно предполагать неудовлетворительность качества антигипертензивного лечения.

СД — это еще одно заболевание, которое одновременно считается ФР развития ССЗ [3]. Распространенность СД обоих типов в Омском регионе составила 6,7%, причем, среди больных с ССЗ (группа А) шансы наличия СД намного выше, чем в группе Б (без ССЗ): ОШ 3,95 (2,52÷6,18), таблица 1. В группе А частота СД 2 типа в сравнении с группой Б была значимо выше (p=0,000005), чего нельзя сказать о СД 1 типа.

**Ограничение исследования.** Анализ ФР был ограничен возрастным диапазоном в 25-64 года обследованного населения, согласно требованию Протокола исследования [4]. Алкоголь, как ФР, оценивался лишь по частоте его потребления (в течение 12 мес., в мес.), а также предпочтения в выборе вида спиртных напитков.

### Заключение

Наиболее распространенными ФР развития ССЗ у населения Омского региона были АГ (47,9%, верифицированная по амбулаторной карте — у 43,1%), АО (56,8%), семейный анамнез ранних ССЗ (62,0%),

потребление алкоголя за последние 12 мес. (71,7%). Однако значительная часть обследованных (41,3%) потребляет алкоголь не чаще, чем 1 раз/мес. Все перечисленные показатели, включая еще и СД 2 типа, являются регионально значимыми для населения Омской области факторами, ассоциированными с риском ССЗ.

По двум факторам — “курение в настоящее время” и “потребление спиртных напитков” не менее 2 раз/мес., обнаружилась ситуация, характеризующаяся более частым выявлением указанных факторов в группе здоровых лиц, чем у лиц с ССЗ. Вероятно, это связано с изменением образа жизни лиц, имеющих ССЗ, и с их повышенной готовностью к отказу от вредных привычек с целью восстановить здоровье. А вот предпочтения в выборе типа алкоголя и у здоровых, и у лиц с ССЗ оказались одинаковыми: у 73,6% здоровых и 70,4% лиц с ССЗ в приоритете крепкие спиртные напитки. Это свидетельствует о стойкости данной поведенческой привычки и ее независимости от ССЗ, что укладывается в рамки российских традиций потребления крепкого алкоголя.

Таким образом, информация о ФР ССЗ, имеющих высокую распространенность среди населения Омского региона, может быть полезной для построения региональных программ мониторинга, надзора и первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено на средства федерального бюджета, распределенные на конкурсной основе. ФГБУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России участвовал в открытом конкурсе на право проведения данного исследования в Омском регионе, по результатам которого был заключен гражданско-правовой договор бюджетного учреждения № 2/4/17000062 от 24 мая 2017г.

## Литература/References

1. WHO Global Health Workforce Statistics [online database]. Health workforce. 2018 Geneva: World Health Organization (<http://who.int/hrh/statistics/hwfstats/en/>). Ссылка активна на 01.04.2020.
2. Health Equity Monitor [online database]. Global Health Observatory (GHO) data. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/gho/health\\_equity/en/](http://www.who.int/gho/health_equity/en/)). Ссылка активна на 01.04.2020.
3. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Developed by the Committee of experts of the Russian Society of Cardiology (RSC), Russian Society of Preventive Cardiology (RSPC), Russian Society of Non-Communicable Diseases. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. Research Organizing Committee of the ESSE-RF. Project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
5. Viktorova IA, Grishechkina IA, Stasenko VL, et al. Epidemiological Study of the ESSE-RF2 in the Omsk region: questions organization and response to the population. Profilakticheskaya Meditsina. 2019;22(5):85-90. (In Russ.) Викторова И.А., Гришечкина И.А., Стасенко В.Л. и др. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ2 в Омской области: вопросы организации и отклик населения. Профилактическая медицина. 2019;22(5):85-90. doi:10.17116/profmed20192205185.
6. Viktorova IA, Grishechkina IA, Stasenko VL, et al. The ESSE-RF2 epidemiological study in the Omsk Region: reasons for survey refusals. Profilakticheskaya Meditsina. 2019;22(6(2)):40-5. (In Russ.) Викторова И.А., Гришечкина И.А., Стасенко В.Л. и др. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ2 в Омской области: причины отказов от исследования. Профилактическая медицина. 2019;22(6(2)):40-5. doi:10.17116/profmed20192206240.
7. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинова В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
8. Zhernakova JuV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. Therapeutic archive/Terapevticheskii Arkhiv. 2018;10:14-22. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. от имени участников исследования. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;10:14-22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22.
9. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Profilakticheskaya Meditsina. 2014;5:42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;5:42-52.
10. Gugushvili A, Azarova A, Irdam D, et al. Correlates of frequent alcohol consumption among middle-aged and older men and women in Russia: A multilevel analysis of the PrivMort retrospective cohort study. Drug Alcohol Depend. 2018;188:39-44. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.03.038
11. The Lancet. Russia's alcohol policy: a continuing success story. Lancet. 2019;394(10205):1205. doi:10.1016/S0140-6736(19)32265-2.

## Взаимосвязь избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением (результаты исследования ЭССЕ)

Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Куценко В. А.<sup>1,2</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Карамнова Н. С.<sup>1</sup>, Максимов С. А.<sup>1</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Редько А. Н.<sup>3</sup>, Алексеев С. Н.<sup>3</sup>, Губарев С. В.<sup>3</sup>, Викторова И. А.<sup>4</sup>, Ливзан М. А.<sup>4</sup>, Гришечкина И. А.<sup>4</sup>, Рожкова М. Ю.<sup>4</sup>, Прищепа Н. Н.<sup>5</sup>, Везикова Н. Н.<sup>5</sup>, Скопец И. С.<sup>6</sup>, Якушин С. С.<sup>7</sup>, Филиппов Е. В.<sup>7</sup>, Добрынина Н. В.<sup>7</sup>, Никулина Н. Н.<sup>7</sup>, Переверзева К. Г.<sup>7</sup>, Мосейчук К. А.<sup>7</sup>

**Цель.** Изучение ассоциации уровня артериального давления (АД) и артериальной гипертензии (АГ) с потреблением соли, оцененным опросным методом и уровнем  $\text{Na}^+$  в моче среди мужчин и женщин 25-64 лет, обследованных в рамках исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2.

**Материал и методы.** Обследованы представительные выборки населения 25-64 лет регионов России, обследованные в ЭССЕ-РФ. На первом этапе в 2012-2014гг — 21888 человек (38,2% мужчин), на втором этапе в 2017г — 6714 человек (44,7% мужчин). Отклик составил 80%. Использован стандартный вопросник. За избыточное потребление соли (ИзбПС) принималось досаливание готовой пищи и потребление соленых продуктов (колбасные изделия и мясные деликатесы, а также соленья и маринованные продукты) в критерии потребления «ежедневно или почти ежедневно». Измерение АД проводилось в положении сидя, на правой руке обследуемого. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом примерно 2-3 мин. АГ определялась при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст., или при приеме обследуемым антигипертензивных препаратов. В ЭССЕ-РФ-2 дополнительно был выполнен анализ утренней порции мочи.  $\text{Na}^+$  определялся ионоселективным методом на ионоселективном анализаторе электролитов EX-Ds. Все участники были стратифицированы по квинтилям уровня в моче  $\text{Na}^+$ . Статистический анализ данных проводили с помощью среды статистического анализа данных R 3.6.1. Использованы модели линейной и логистической регрессий. Уровень значимости принят равным 0,05.

**Результаты.** Средний уровень САД статистически значимо возрастает с увеличением  $\text{Na}^+$  в моче: 1,04 (0,60-1,48) мм рт.ст. за квинтиль распределения  $\text{Na}^+$  ( $p < 0,001$ ), шанс наличия АГ возрастает в 1,11 (1,05-1,17) раз за квинтиль ( $p < 0,001$ ). Компоненты ИзбПС по вопроснику также статистически значимо связаны с уровнем  $\text{Na}^+$  в моче. Потребление колбасных изделий и мясных деликатесов обладает наибольшим эффектом, вызывая повышение среднего уровня  $\text{Na}^+$  на 11,59 (7,06-16,12) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Введенная балльная шкала значимо связана с уровнем  $\text{Na}^+$  в моче и предсказывает АГ не хуже, чем  $\text{Na}^+$  в моче ( $p = 0,15$  для гипотезы о различии). Один балл шкалы повышает уровень  $\text{Na}^+$  в среднем на 7,51 (5,01-10,02) ммоль/л, САД в среднем на 0,74 (0,41-1,07) мм рт.ст. и увеличивает шанс АГ в 1,1 (1,06-1,15) раза ( $p < 0,001$  для всех).

**Заключение.** В структуре компонентов, включенных в анализ ИзбПС, на первое место по силе связи с  $\text{Na}^+$  мочи выходят переработанные мяскоколбасные изделия. Вопросник, применяемый для оценки доли лиц с ИзбПС, может рекомендоваться для оценки этого фактора риска при скрининге. ИзбПС, выявляемое по вопроснику, ассоциируется с повышенным уровнем АД, и повышенными значениями  $\text{Na}^+$  в моче.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, избыточное потребление соли, уровень натрия в моче, ЭССЕ-РФ, факторы риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; <sup>5</sup>Центр медицинской профилактики Республики Карелия, Пет-

розаводск; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Минздрава России, Рязань, Россия.

Баланова Ю.А.\* — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Куценко В.А. — н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Имаева А.Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Карамнова Н.С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Яровая Е.Б. — д.мат.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Редько А.Н. — д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Алексеев С.Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-7136-5571, Губарев С.В. — старший преподаватель кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ORCID: 0000-0002-1144-602X, Викторова И.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Ливзан М.А. — д.м.н., профессор, ректор ОмГМУ, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Гришечкина И.А. — доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4384-2860, Рожкова М.Ю. — ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, ORCID: нет, Прищепа Н.Н. — зав. Центром, ORCID: 0000-0001-8066-228X, Везикова Н.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Скопец И.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-5157-5547, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-7202-742X, Филиппов Е.В. — д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5364-0787, Добрынина Н.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0003-2200-1592, Никулина Н.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0003-1303-6531, Переверзева К.Г. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Мосейчук К.А. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4444-2439.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jbalanova@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — Артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИзбПС — избыточное потребление соли, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое АД, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах РФ, EPIC-Norfolk — the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer, INTERMAP — International Study of Micro- and Macro- Nutrients and Blood Pressure, INTERSALT — Intersalt Cooperative Research Group, MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial, PURE — The Prospective Urban Rural Epidemiology study.

Рукопись получена 13.03.2020  
 Рецензия получена 20.04.2020  
 Принята к публикации 27.04.2020



**Для цитирования:** Баланова Ю. А., Куценко В. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Карамнова Н. С., Максимов С. А., Яровая Е. Б., Драпкина О. М., Редко А. Н., Алексеенко С. Н., Губарев С. В., Максимов С. А., Яровая Е. Б., Драпкина О. М., Редко А. Н., Алексеенко С. Н., Губарев С. В. Викторова И. А., Ливзан М. А., Гришечкина И. А., Рожкова М. Ю., Прищепа Н. Н., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Якушин С. С., Филиппов Е. В., Добрынина Н. В., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Мосейчук К. А. Взаимосвязь избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением (результаты исследования ЭССЕ). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3791. doi:10.15829/1560-4071-2020-3791

## Correlation of excess salt intake identified by the survey with urine sodium level and blood pressure: data of ESSE-RF study

Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,2</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Imaev A. E.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Karamnova N. S.<sup>1</sup>, Maksimov S. A.<sup>1</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Redko A. N.<sup>3</sup>, Alekseenko S. N.<sup>3</sup>, Gubarev S. V.<sup>3</sup>, Viktorova I. A.<sup>4</sup>, Livzan M. A.<sup>4</sup>, Grischechkin I. A.<sup>4</sup>, Rozhkova M. Yu.<sup>4</sup>, Prishchepa N. N.<sup>5</sup>, Vezikova N. N.<sup>5</sup>, Skopets I. S.<sup>6</sup>, Yakushin S. S.<sup>7</sup>, Filippov E. V.<sup>7</sup>, Dobrynina N. V.<sup>7</sup>, Nikulina N. N.<sup>7</sup>, Pereverzeva K. G.<sup>7</sup>, Moseichuk K. A.<sup>7</sup>

**Aim.** To study the association of blood pressure (BP) and hypertension (HTN) with salt intake estimated by the survey and the urinary Na<sup>+</sup> concentration among men and women 25-64 years old, examined within the ESSE-RF and ESSE-RF-2 studies.

**Material and methods.** Representative samples of the Russian population aged 25-64 years were examined. At the first phase in 2012-2014, 21,888 people (men — 38,2%) were included, and at the second phase in 2017 — 6,714 people (men — 44,7%). The response rate was 80%. We used standard questionnaire. Adding more salt and the consumption of salted foods (sausages, deli meats, and pickled foods) in the criteria “daily or almost daily” was considered excess salt intake (ESI). BP measurement was carried out in a sitting position on the right hand. BP was measured twice with an interval of about 2-3 minutes. HTN was diagnosed at a systolic BP (SBP) ≥140 mm Hg and/or diastolic BP ≥90 mm Hg, or in case of antihypertensive therapy. In ESSE-RF-2, an analysis of the morning urine was additionally performed. Na<sup>+</sup> was determined using the EX-Ds ion-selective electrolyte analyzer. All participants were stratified by the quintiles of urine sodium level. Data analysis was performed using the software package R 3.6.1. The models of linear and logistic regression were used. The differences were considered at p<0,05.

**Results.** The average level of SBP significantly increases with an increase in Na<sup>+</sup> in urine: 1,04 (0,60-1,48) mm Hg for the quintile of sodium distribution (p<0,001), the odds of HTN increases by 1,11 (1,05-1,17) times for the quintile (p<0,001). Questionnaire components of ESI are also significantly related to urinary Na<sup>+</sup> levels. The consumption of sausages and deli meats has the greatest effect, causing an increase in the average Na<sup>+</sup> level by 11,59 (7,06-16,12) mmol/l (p<0,001). The applied point scale is significantly related to urine sodium level and predicts HTN no worse than Na<sup>+</sup> in the urine (p=0,15 for the difference hypothesis). One point on the scale increases the Na<sup>+</sup> level by an average of 7,51 (5,01-10,02) mmol/l, SBP by an average of 0,74 (0,41-1,07) mm Hg and the odds of HTN by 1,1 (1,06-1,15) times (p<0,001 for all).

**Conclusion.** In the pattern of ESI components, processed meat and sausage products take first place in terms of association strength with urine sodium. The questionnaire used to assess the proportion of people with ESI can be recommended for assessing this risk factor during screening. ESI detected by the questionnaire is associated with elevated BP and urinary Na<sup>+</sup> values.

**Key words:** hypertension, blood pressure, excess salt intake, urine sodium level, ESSE-RF, risk factors.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar; <sup>4</sup>Omsk State Medical University, Omsk; <sup>5</sup>Republican Center of Medical Preventive Maintenance, Petrozavodsk; <sup>6</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; <sup>7</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Balanova Yu. A.\* ORCID: 0000-0001-8011-2798, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Imaev A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Alekseenko S. N. ORCID: 0000-0002-7136-5571, Gubarev S. V. ORCID: 0000-0002-1144-602X, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Grischechkin I. A. ORCID: 0000-0002-4384-2860, Rozhkova M. Yu. ORCID: нет, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0001-8066-228X, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Skopets I. S. ORCID: 0000-0002-5157-5547, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0001-7202-742X, Filippov E. V. ORCID: 0000-0002-5364-0787, Dobrynina N. V. ORCID: 0000-0003-2200-1592, Nikulina N. N. ORCID: 0000-0003-1303-6531, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Moseichuk K. A. ORCID: 0000-0002-4444-2439.

\*Corresponding author: jbalanova@gnicpm.ru

**Received:** 13.03.2020 **Revision Received:** 20.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

**For citation:** Balanova Yu. A., Kutsenko V. A., Shalnova S. A., Imaev A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Karamnova N. S., Maksimov S. A., Yarovaya E. B., Drapkina O. M., Redko A. N., Alekseenko S. N., Gubarev S. V., Viktorova I. A., Livzan M. A., Grischechkin I. A., Rozhkova M. Yu., Prishchepa N. N., Vezikova N. N., Skopets I. S., Yakushin S. S., Filippov E. V., Dobrynina N. V., Nikulina N. N., Pereverzeva K. G., Moseichuk K. A. Correlation of excess salt intake identified by the survey with urine sodium level and blood pressure: data of ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3791. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3791

Избыточное потребление соли (ИзбПС) относится к поведенческим факторам риска (ФР), связанным с привычками питания современного человека. Вклад этого ФР в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 12% [1]. Несмотря на существующие рекомендации Всемирной организации здравоохранения о суточной норме потребления соли менее <5 г (2 г натрия), средние цифры потребления в мире составляют около 10 г/сут. (3,95 г натрия в сут.) [2]. Анализ, проведенный в рамках The Global Burden of Disease (GBD), показал, что в 13 исследованиях, включенных в анализ, потребление соли колебалось от 6,75 до 10,66 г/сут., т.е. во всех регионах превышало рекомендуемые значения [3].

Связь ИзбПС и уровня артериального давления (АД) находится в сфере интереса научной общественности уже много лет. Историю исследований детально проанализировала Потешкина Н. Г. (2011, 2013) в обзорных статьях по этой теме [4, 5]. Так, в рамках Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) эта связь была подтверждена на американской популяции. В международном исследовании Intersalt Cooperative Research Group (INTERSALT), помимо самой связи, было отмечено дозозависимое влияние потребления соли на уровень давления, а степень влияния на АД увеличивается с возрастом. Подобная связь отмечается и исследователями the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk) [6]. В исследовании International Study of Micro- and Macro-Nutrients and Blood Pressure (INTERMAP) кроме вышеописанной была подтверждена связь количества потребляемой соли с уровнем смертности от инсультов. Рост потребления соли ассоциирован с увеличением распространенности АГ в популяции. Причем, как показало исследование The Prospective Urban Rural Epidemiology study (PURE), связь между уровнем АД и потреблением соли выражена именно в тех регионах, где выше уровень потребления соли в целом (>5 г/сут.) [7].

Ряд исследований посвящен роли уменьшения потребления соли в снижении уровня АД на популяционном уровне. Так, He FJ и Macgregor GA (Кохрейновский систематический обзор, 2013), наблюдали умеренное уменьшение потребления соли в течение 4 нед., ассоциируемое с достоверным снижением АД как среди лиц с артериальной гипертензией (АГ), так и без таковой [8]. Снижением потребления соли в Великобритании с 2003 по 2011 объясняют снижение популяционного уровня АД в стране [9]. Таким образом, снижение уровня потребления соли на популяционном уровне является одним из важных компонентов комплексного подхода к контролю АГ. Однако возникает вопрос об оценке потребления соли населением.

Популяционных исследований, оценивающих потребление соли и распространенность ИзбПС

в Российской Федерации (РФ), не так много. Среди больших исследований — INTERSALT, в котором страна участвовала в последней четверти прошлого века. Согласно его результатам, среднее потребление соли в РФ в те годы находилось на уровне 9,46 г/сут. Можно также отметить Выборочные наблюдения рациона питания, проводимые Федеральной службой государственной статистики в 2013 и 2018 гг на территории всех субъектов РФ [10]. Потребление соли в этом исследовании изучалось опросным методом, в т.ч. с использованием вопросника “Суточное воспроизведение рациона питания”. Интервьюерами в этом исследовании выступали не медицинские работники, но предварительно все они прошли специальное собеседование по правилам сбора информации. Измерений АД и взятия проб мочи не выполнялось. В популяционном исследовании Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах РФ (ЭССЕ-РФ) этот ФР составил 49,9% в целом при проведении первого среза исследования [11].

При изучении привычек питания, в т.ч. ИзбПС, на популяционном уровне исследователь должен решить вопрос достоверности результатов, полученных опросным методом. В исследованиях, предполагающих в относительно сжатые сроки обследовать выборку значительного объема, для оценки большинства ФР применяют специально разработанные валидизированные вопросники. В то же время, расширение скрининговых методик лабораторными компонентами значительно увеличивает общую стоимость исследования. Среди лабораторных методов оценки содержания  $\text{Na}^+$  в моче на первом месте — метод 24-часовой экскреции  $\text{Na}^+$  с мочой, называемый “золотым стандартом”. Однако следует отметить сложность методики, требующую подготовку обследуемого, и стоимость выполнения в расчете на количество обследованных, что при проведении популяционного исследования весьма затруднительно. С этой точки зрения, несмотря на некоторое искажение результата вследствие неравномерного поглощения человеком соли в течение дня [12], изучение содержания  $\text{Na}^+$  в утренней порции мочи представляется технически более осуществимым. В то же время, дискуссии о предсказательной ценности этой методики ведутся многими исследователями [13].

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциации уровня АД и АГ с потреблением соли, оцененным опросным методом и уровнем  $\text{Na}^+$  в моче среди мужчин и женщин 25-64 лет, обследованных в рамках исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки населения 25-64 лет регионов России, обследованные по единому протоколу в мно-

гоцентровом эпидемиологическом исследовании (ЭССЕ-РФ). На первом этапе в 2012-2014гг были обследованы жители 13 регионов, из которых после предварительного анализа вошли Волгоградская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская области, Красноярский край, Оренбургская область, Приморский край, Республика Северная Осетия (Алания), Санкт-Петербург, Томская, Тюменская области — мужчины (n=8354) и женщины (n=13534). На втором этапе ЭССЕ-РФ-2 в 2017г были включены проживающие в Краснодарском крае, Омской и Рязанской областях, Республике Карелия мужчины (n=3000) и женщины (n=3714). Была использована систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша, особенности формирования которой были подробно описаны ранее [6, 14]. Отклик в исследовании составил ~80%. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Все исследователи прошли предварительное обучение по методике заполнения вопросника и проведению всех измерений. Для исследования во все регионы-участники был поставлен идентичный набор инструментария.

Все обследованные были опрошены по единому стандартному вопроснику, сформированному по модульному принципу на основе адаптированных международных методик. В анализ включали регион проживания, тип поселения: город или сельская местность тип поселения (город/сельская местность), возрастные группы (25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 года),

уровень образования (по категориям ниже среднего, среднее и выше среднего), экономические условия жизни, поведенческие привычки, анамнестические данные. Модуль по оценке питания и пищевых привычек включал стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов с частичной полуколичественной оценкой потребляемой пищи, детальное описание которого было дано ранее [15]. За ИзбПС принималось досаливание готовой пищи и потребление соленых продуктов (колбасные изделия, мясные деликатесы или соленья и маринованные продукты) в категории потребления “ежедневно или почти ежедневно”. Компоненты, использованные в ИзбПС, были включены в шкалу балльной оценки: наличие одного из них приравнялось к 1 баллу, двух — к 2 баллам, трёх — к 3 баллам.

Измерение АД проводилось в положении сидя, на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron после 5-минутного отдыха. Уровень АД (систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД)) измерялся двукратно с интервалом примерно 2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст., или при приеме обследуемым антигипертензивных препаратов.

В двух регионах в ЭССЕ-РФ-2 (Краснодарском крае и Рязанской области) дополнительно был выполнен анализ мочи. Сбор утренней мочи проводился согласно стандартным рекомендациям — накануне исключались овощи и фрукты, изменяющие цвет мочи (свекла, морковь и др.) и приём диуретиков. Электролиты — натрий (Na) и калий (K) — в моче определялись ионоселективным методом на ионоселективном анализаторе электролитов EX-Ds (JOKON CO., LTD., Япония). Все участники были стратифицированы по квинтилям уровня в моче  $\text{Na}^+$  (<50,76, <80,2, <109,18, <142,60, <364,90 ммоль/л).

Статистический анализ данных проводился с помощью среды статистического анализа данных R 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для оценки ассоциации баллов вопросника и уровней солей  $\text{Na}^+$  в моче с САД, ДАД и АГ использованы модели линейной и логистической регрессии как с поправкой на пол и возраст, так и без. Гипотеза о равенстве нулю коэффициентов регрессии проверялась тестом Вальда. Оценкой эффекта параметра в модели линейной регрессии служил коэффициент при параметре. Оценкой эффекта параметра в модели логистической регрессии служило отношение шансов (ОШ). Качество предсказаний линейной регрессии оценивалось коэффициентом детерминации  $R^2$ , он же доля объяснённой вариации. Качество предсказаний логистической регрессии оценивалось с помощью ROC-анализа с использованием площади под ROC-кривой (AUC). Сравнение моделей линейной регрессии проводилось тестом

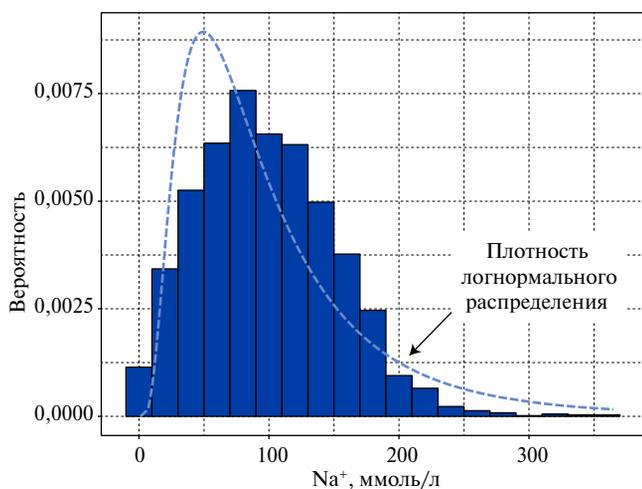


Рис. 1. Гистограмма распределения уровня солей  $\text{Na}^+$  в моче.

Таблица 1

Характеристики уровня  $\text{Na}^+$  в утренней порции мочи в возрастных группах мужчин и женщин

Возрастные группы	Мужчины*			Женщины		
	N	Среднее $\pm$ $\sigma$ std, откл	Медиана [Q25; Q75]	N	Среднее $\pm$ std, откл	Медиана [Q25; Q75]
25-34	449	103,17 $\pm$ 53,67	97,2 [65,8; 136,7]	539	91,35 $\pm$ 52,17	84 [51,2; 124,4]
35-44	388	105,02 $\pm$ 56,68	100,9 [64,13; 139,8]	483	93,79 $\pm$ 50,66	86,25 [58,63; 126,5]
45-54	399	108,54 $\pm$ 54,13	107,2 [67,9; 149]	503	88,43 $\pm$ 47,79	82,6 [51,8; 122,4]
55-64	384	110,05 $\pm$ 53,80	107,4 [71,4; 145,6]	523	92,9 $\pm$ 50,06	88,9 [54,6; 126,75]
25-64	1620	106,62 $\pm$ 54,6	103,0 [66,85; 142,6]	2048	91,65 $\pm$ 50,10	85,7 [54,10; 125,60]

Примечание: \* — средний уровень растёт с возрастом ( $p=0,033$ ).

Сокращение: Q — квантиль.

Вуонга [16]; сравнение AUC проводилось методом, основанным на бутстрапе из пакета pROC [17]. Уровень значимости принят равным 0,05.

### Результаты

В хронологическом порядке исследование ЭССЕ-РФ-2 выполнено позже, однако в нём, помимо вопросника, анализировался уровень  $\text{Na}^+$  в утренней порции мочи в 2 регионах. Распределение  $\text{Na}^+$  показано на рисунке 1, характеристики распределения  $\text{Na}^+$  в зависимости от пола и возраста приведены в таблице 1. Линейная регрессия показала значимый рост средних значений уровня  $\text{Na}^+$  с возрастом у мужчин ( $p=0,033$ ), но не у женщин. У мужчин уровень  $\text{Na}^+$  в среднем выше, чем у женщин ( $p<0,001$ ).

Ассоциации САД, ДАД и АГ с квантилями распределения  $\text{Na}^+$  в моче оказались статистически значимыми. Средний уровень САД пошагово возрастает на 1,04 (0,60-1,48) мм рт.ст. за каждую квантиль  $\text{Na}^+$ , средний уровень ДАД — на 0,61 (0,33-0,88) мм рт.ст. за каждую квантиль. Шанс наличия АГ возрастает в 1,11 (1,05-1,17) раз за квантиль  $\text{Na}^+$ .

Далее по ЭССЕ-РФ-2 был проведен анализ связи данных о потреблении соли из вопросника с уровнем  $\text{Na}^+$  в моче (табл. 2). Компоненты ИзбПС были рассмотрены каждый отдельно: досаливание готовой пищи, ежедневное/почти ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов и потребление солений/маринованных продуктов. Среди этих компонентов наиболее значимым является потребление колбасных изделий и мясных деликатесов, повышавшее  $\text{Na}^+$  в среднем на 11,59 (7,06-16,12) ммоль/л. Затем компоненты потребления соли были включены в разработанную шкалу бальной оценки. При увеличении шкалы на один балл,  $\text{Na}^+$  в моче возрастал в среднем на 7,51 (5,01-10,02) ммоль/л. В целом ИзбПС как ФР увеличивало уровень  $\text{Na}^+$  в среднем на 11,34 (5,75-16,94) ммоль/л. Чтобы узнать, сколько предсказательной способности теряется при переходе от уровня  $\text{Na}^+$  в моче к вопроснику, мы сравнили их предсказательные способности в моделях регрессии. Уровень солей  $\text{Na}^+$  в моче объясняет 1,4% вариации

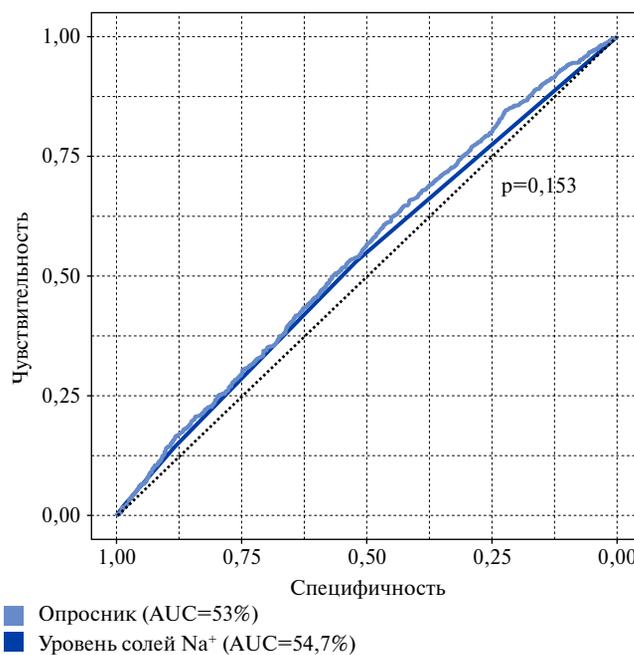


Рис. 2. ROC анализ ассоциации АГ с уровнем  $\text{Na}^+$  в моче и с вопросником.

САД, в то время как вопросник — 0,35%, что статистически значимо ( $p<0,001$ ) хуже. С другой стороны, уровень солей  $\text{Na}^+$  в моче предсказывает наличие АГ с AUC 54,7%, в то время как вопросник — с AUC 53% и различия статистически не значимы ( $p=0,15$ ) (рис. 2), т.е. предсказательная способность методов однонаправлена.

Анализ связи показателей АД и АГ с компонентами, характеризующими потребление соли по вопроснику, был проведен сразу для двух срезов исследования — ЭССЕ-РФ-2 и ЭССЕ-РФ, обладающего большим размером выборки (табл. 3). Наиболее выраженный эффект показало потребление переработанного мяса, тогда как досаливание значимо влияло только на АГ в выборке ЭССЕ-РФ. Потребление солений и маринадов при отсутствии достоверной связи с АГ показало значимую ассоциацию с ДАД в выборке ЭССЕ-РФ-2. Шкала компонентов ИзбПС достоверна для всех показателей в обоих исследова-

Таблица 2

**Ассоциации избыточного потребления соли по данным вопросника с уровнем Na<sup>+</sup> в моче. Результаты однофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст**

ИзбПС и его компоненты	Среднее увеличение Na <sup>+</sup> в моче (ДИ 95%)	p
Досаливание готовой пищи	7,44 (3,33-11,55)	<0,001
Ежедневное/почти ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов	11,59 (7,06-16,12)	<0,001
Ежедневное/почти ежедневное потребление солений и маринованных продуктов	6,77 (0,71-12,83)	0,0286
Шкала компонентов ИзбПС*	7,51 (5,01-10,02)	<0,001
ИзбПС в целом	11,34 (5,75-16,94)	<0,001

**Примечание:** \* — коэффициент показывает средний рост Na<sup>+</sup> в моче (ммоль/л) при увеличении шкалы на один балл.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИзбПС — избыточное потребление соли.

Таблица 3

**Связь компонентов потребления соли (по вопроснику) с САД, ДАД и АГ в исследованиях ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2. Результаты однофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст**

	ЭССЕ-РФ-1						ЭССЕ-РФ-2					
	САД		ДАД		АГ		САД		ДАД		АГ	
	Коэфф.	p	Коэфф.	p	ОШ	p	Коэфф.	p	Коэфф.	p	ОШ	P
Досаливание готовой пищи	0,01 (-0,5-0,52)	0,98	0,25 (-0,05-0,55)	0,10	1,09* (1,03-1,16)	0,0058	0,13 (-0,71-0,98)	0,76	-0,13 (-0,67-0,41)	0,64	1,09 (0,97-1,22)	0,15
Ежедневное/почти ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов	1,78* (1,17-2,39)	<0,001	1,16* (0,8-1,52)	<0,001	1,19* (1,11-1,28)	<0,001	1,0 (-0,002-2)	0,051	1,35* (0,71-1,99)	<0,001	1,24* (1,09-1,42)	0,0013
Ежедневное/почти ежедневное потребление солений и маринованных продуктов	0,61 (-0,21-1,44)	0,15	-0,16 (-0,65-0,33)	0,52	0,98 (0,89-1,09)	0,76	1,19 (-0,2-2,58)	0,092	1,11* (0,21-2)	0,015	1,08 (0,89-1,29)	0,44
Шкала компонентов ИзбПС <sup>†</sup>	0,74* (0,41-1,07)	<0,001	0,48* (0,29-0,68)	<0,001	1,1* (1,06-1,15)	<0,001	0,65* (0,11-1,19)	0,019	0,64* (0,29-0,99)	<0,001	1,14* (1,06-1,22)	<0,001
ИзбПС в целом	1,38* (0,69-2,07)	<0,001	0,85* (0,44-1,26)	<0,001	1,18* (1,09-1,29)	<0,001	0,61 (-0,6-1,81)	0,32	0,98* (0,21-1,76)	0,013	1,2* (1,02-1,41)	0,027

**Примечание:** \* — достоверно значимые ассоциации, <sup>†</sup> — коэффициент показывает средний рост соли при увеличении шкалы на один балл.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление, ИзбПС — избыточное потребление соли, САД — систолическое артериальное давление ОШ — отношение шансов.

ниях — ОШ для наличия АГ — 1,18 (1,09-1,29) в ЭССЕ-РФ и 1,14 (1,06-1,22) в ЭССЕ-РФ-2.

**Обсуждение**

Основным результатом настоящего анализа является выявление ассоциаций между уровнем АД и АГ с концентрацией Na<sup>+</sup> в моче, а также ассоциаций натрия в моче и компонента ИзбПС, полученного с помощью вопросника. Каждый из компонентов вопросника обладал достоверным влиянием на АД и/или на АГ. Наиболее тесная связь наблюдалась с потреблением мяскоколбасных изделий: их влияние на уровень

соли было примерно в 2 раза сильнее, чем влияние оставшихся двух компонент. Однако введение шкалы, которая учитывала удвоенный эффект мяскоколбасных изделий не привело к значимому приросту предсказательной способности. Переменные потребления соли, получаемые с использованием вопросника, ассоциированы с АГ и уровнем АД. Предсказательная сила вопросника для АГ в 1,57 раза ниже, чем предсказательная сила проведенного лабораторного исследования, однако это различие статистически незначимо. Тесная связь между потреблением мяскоколбасных изделий и уровнем Na<sup>+</sup> в моче вызывает

особую тревогу, т.к. изучение пищевых привычек россиян показало, что порядка четверти мужчин и пятая часть женщин потребляют эту категорию продуктов ежедневно или почти ежедневно [15]. Полученные связи пищевых привычек, уровня  $\text{Na}^+$  в моче и показателей, характеризующих АГ, определяют стратегии популяционной профилактики этого заболевания. Проведенный ранее анализ показал достоверный рост частоты АГ среди мужчин в последние годы [15]. Среди ФР, ассоциированных с этим ростом, обращает на себя внимание не только рост мужского ожирения [18], но и особенности питания мужчин — высокое содержание в пище соли, досаливание готовых блюд, более высокое потребление мясколбасных изделий, солений и маринадов, пикантных закусок [15]. Обращает внимание, что среди мужчин, вошедших в анализ, уровень  $\text{Na}^+$  в моче был выше в сравнении с женщинами.

О негативной роли переработанных мясopодуKтов говорят и американские исследователи, отмечающие, что порядка 70%  $\text{Na}^+$  поступает в организм именно в составе переработанных и ультра-переработанных продуктов [19]. В то же время соль остается незаменимым компонентом изготовления продуктов, произведенных из переработанного мяса, альтернатив которой пока не разработано [20].

Изучение популяционных аспектов контроля АГ в нашей стране остается крайне актуальным. Несмотря на известные способы диагностики этого заболевания, наличие современных препаратов для его лечения, в РФ отмечается рост АГ, а доля лиц, имеющих повышенное давление, составляет 33,8% [21, 22]. В работах последних лет отмечается, что ИзбПС оказывает негативное влияние не только на АД, но и независимо влияет на органы-мишени — сердце, почки, головной мозг, минеральную плотность кости [23].

Работ, оценивающих потребление соли с использованием лабораторных исследований, в РФ проводится мало, такие работы имеют более ограниченный характер и выполняются на отдельных категориях больных, не в масштабах популяции. В исследовании ЭССЕ-РФ был использован опросный метод, дополненный в ЭССЕ-РФ-2 изучением уровня  $\text{Na}^+$  в утренней порции мочи. Ценность этого дополнения состоит в том, что выполнялось оно на представительных выборках 2 регионов страны. Хотя была показана положительная связь возраста и средних значений уровня  $\text{Na}^+$  в утренней порции мочи только среди мужчин, на величину этого показателя может оказывать влияние прием ряда препаратов (нестероидные противовоспалительные, противоопухолевые, диуретики, антибиотики и ряд др.) — как увеличивая, так и снижая уровни  $\text{Na}^+$ .

Вопрос использования утренней порции мочи для оценки  $\text{Na}^+$  остается дискуссионным — у него есть

как сторонники, так и яростные противники. Так, этот метод был использован в рамках исследования PURE на выборках из 18 стран — на утренней порции мочи был проведен пересчет на 24-часовую экскрецию  $\text{Na}^+$  и последующий анализ с использованием формулы Кавасаки [7]. Однако несмотря на то, что ~90% поглощенной человеком соли выделяется с мочой, этот процесс неравномерен в течение дня [12], следовательно, оценка, проведенная по пробе, собранной утром, может не дать истинных значений и привести к недооценке. Это может наблюдаться при неритмичном питании и поступлении соли в организм. Вместе с тем, исследователи отмечают корреляцию между однократным сбором мочи и суточной пробой, что позволяет использовать регрессионный коэффициент 0,375 для пересчета итогового значения [5]. В статье, посвященной валидации данных получаемых в порции мочи в сравнении с суточной пробой, говорится о соотношении этих параметров не на индивидуальном уровне, но на популяционном уровне для анализа средних значений [24].

The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/Salt (TRUE) [12] говорит о нецелесообразности использования этого метода для расчета суточного потребления  $\text{Na}^+$ . Однако в популяционных исследованиях важной проблемой является не только предсказательная мощь выбранного метода, но и техника сбора материала — ее простота или сложность, а также стоимость исследования при большом количестве респондентов. Таким образом, использование “золотого стандарта” — метода 24-часовой экскреции  $\text{Na}^+$  с мочой представляется возможным к применению только на отдельных контингентах лиц, но не на скрининге в масштабах страны. Менее затратным, но и менее точным является анализ утренней пробы мочи, но и этот метод увеличивает стоимость исследования при большом числе обследованных. В этом случае предсказательная значимость опросного метода очень важна — вопросы, изучающие потребление соли полуколичественным методом или оценкой “Суточного воспроизведения рациона питания” наиболее оптимальны в эпидемиологических исследованиях и широко используются в мире. Так, опросный метод используется для оценки доли лиц с ИзбПС при проведении эпидемиологического мониторинга по методологии STEPS (инструмента ВОЗ) в целом ряде стран [25]. Опросный метод позволяет выделить долю лиц, злоупотребляющих солью, и отдельные компоненты пищевого рациона, присутствующие в избыточном количестве. При этом расчет суточного потребления  $\text{Na}^+$  не проводится.

**Ограничения исследования:** анализ проведен на одномоментном исследовании, что не позволяет дать оценку вклада ИзбПС в АГ. Анализ уровня  $\text{Na}^+$  был выполнен на утренней порции мочи.

### Заключение

Таким образом, в структуре компонентов, включенных в анализ избыточного потребления соли, на первое место по силе связи с  $\text{Na}^+$  мочи выходят переработанные мяскоколбасные изделия, потребление которых в РФ остается высоким. Целесообразно в профилактические программы, направленные на снижение популяционного уровня АД, включать комплекс мер по снижению потребления соли, обратив особое внимание на информирование населения о важности уменьшения в рационе продуктов из переработанного мяса.

Вопросник, применяемый в популяционных исследованиях, позволяет оценить долю лиц с ИзбПС и от-

дельные компоненты этого ФР. ИзбПС, выявляемое по вопроснику, ассоциируется с повышенным уровнем АД и значениями  $\text{Na}^+$  в моче, что обосновывает использование этого инструмента для эпидемиологических исследований. Высокая распространенность ИзбПС в популяции может косвенно свидетельствовать об неэффективности мер популяционной профилактики по снижению потребления соли на популяционный уровень АД. Однако для расчета потребления  $\text{Na}^+$  использовать вопросник не представляется возможным.

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

### Литература/References

- Meier T, Gräfe K, Senn F, et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *European journal of epidemiology*. 2019;34(1):37-55. doi:10.1007/s10654-018-0473-x.
- WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Electronic resource]. 2014. 16 P. URL: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/ru/> (Date Accessed: 10.01.2019). (In Russ.) ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире [Electronic resource]. 2014. 16 С. URL: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/ru/> (дата доступа: 10.01.2019).
- Thout SR, Santos JA, McKenzie B, et al. The Science of Salt: Updating the evidence on global estimates of salt intake. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(6):710-21. doi:10.1111/jch.13546.
- Poteshkina NG. Excessive Salt Intake: Prevalence and Impact on Human Health (Review) *Bulletin of RSMU*. 2013;2:29-33. (In Russ.) Потешкина Н.Г. Избыточное потребление соли: распространенность и последствия для здоровья человека (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2013;2:29-33.
- Poteshkina NG. Salt intake, arterial hypertension, and cardiovascular risk. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;5(5):93-102. (In Russ.) Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2011;5(5):93-102. doi:10.15829/1560-4071-2011-5-32.
- Kish L. *Survey Sampling*, New York: John Wiley and Sons. 1965.
- Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):496-506. doi:10.1016/S0140-6736(18)31376-X.
- He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2013;346:f1325. doi:10.1136/bmj.f1325.
- He FJ, Pombo-Rodriguez S, MacGregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ open*. 2014;4(4):e004549. doi:10.1136/bmjopen-2013-004549.
- Federal State Statistic Service. Results of sample monitoring of the diet of the population in 2018. [Electronic resource]. 2020. (Date Accessed: 28.01.2020) (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения 2018 год [https://www.gks.ru/storage/mediabank/Racion.pdf]. 2020 (дата доступа: 28.01.2020).
- Balanova IuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
- Campbell NR, He FJ, Tan M. The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/Salt (TRUE) position statement on the use of 24 hour, spot, and short duration (<24 hours) timed urine collections to assess dietary sodium intake. *The Journal of Clinical Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(6):700-9. doi:10.1111/jch.13551.
- Cogswell ME, Wang CY, Chen TC, et al. Validity of predictive equations for 24-h urinary sodium excretion in adults aged 18-39 y. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(6):1502-13. doi:10.3945/ajcn.113.059436.
- Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study *J. Profilakticheskaya meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25-34.
- Karamnova NS, Shalnova SA, Tarasov VI, et al. Gender differences in the nutritional pattern of the adult population of the Russian Federation. The results of ESSE-RF epidemiological study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6(6):66-72. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И. и др. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6(6):66-72. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-66-72.
- Jackman S. PSCL: Classes and methods for R developed in the political science computational laboratory. R package version 1.5. 2. 2017. URL: <https://rdrr.io/cran/pscl/> (accessed: 10.03.2020).
- Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC bioinformatics*. 2011;12(1):77.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-30.
- Harnack LJ, Cogswell ME, Shikany JM, et al. Sources of sodium in US adults from 3 geographic regions. *Circulation*. 2017;135(19):1775-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024446.
- Petit G, Jury V, de Lamballerie M, et al. Salt intake from processed meat products: Benefits, risks and evolving practices. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019;18(5):1453-73. doi:10.1111/1541-4337.12478.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Current hypertension reports*. 2019;21(6):42. doi:10.1007/s11906-019-0948-5.
- Han W, Sun N, Chen Y, et al. Validation of the spot urine in evaluating 24-hour sodium excretion in Chinese hypertension patients. *American journal of hypertension*. 2015;28(11):1368-75. doi:10.1093/ajh/hpv037.
- WHO. The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance [Electronic resource]. (Date Accessed: 03.02.2018) (In Russ.) Департамент хронических болезней и укрепления здоровья Всемирная организация здравоохранения. Руководство по заполнению вопросника. Инструмент STEPS (основной и расширенный модули) [Electronic resource]. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/> (дата доступа: 03.02.2018).

## Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией

Гринштейн Ю. И.<sup>1</sup>, Шабалин В. В.<sup>1</sup>, Руф Р. Р.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить распространенность метаболического синдрома (МС) и его компонентов, а также их взаимосвязь с гиперурикемией (ГУ) в репрезентативной выборке центральных районов Красноярского края.

**Материал и методы.** В рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная репрезентативная выборка из 1603 жителей центральных районов Красноярского края в возрасте 25-64 лет. Всем обследованным проведены анкетирование, антропометрия, офисное измерение артериального давления (АД), исследованы липидный спектр, плазменная концентрация глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке. Наличие МС фиксировалось по пересмотренным критериям NCEP/ATP-III (2005). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на программе IBM SPSS v 22.

**Результаты.** Общая распространенность МС составила 26,8%; выше у женщин, нежели у мужчин (29,4% vs 22,9%). С возрастом распространенность МС существенно возрастала — с 6,9% в группе 25-34 лет до 45,2% у лиц 55-64 лет. Частота выявления МС оказалась существенно выше у сельских жителей по сравнению с городскими (36,8% vs 23,1%). Значимое влияние на распространенность МС оказывал уровень образования: у лиц с начальным образованием — МС встречался в 35,7%, со средним — в 30,3%, с высшим — у 17,8%. Регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым предиктором ГУ во всей обследуемой когорте оказались гипертриглицеридемия (ГТГ), АД >130/85 мм рт.ст. и уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л. Для мужчин значимыми предикторами ГУ являлись ГТГ и абдоминальное ожирение. Для женщин в качестве значимых предикторов ГУ оказались уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л и прием гиполипидемических препаратов.

**Заключение.** Распространенность МС в центральных районах Красноярского края, согласно пересмотренным критериям NCEP/ATP-III (2005), составляет 26,8%. МС чаще регистрируется у женщин, нежели у мужчин, и у жителей села по сравнению с городским населением. При увеличении уровня образования МС встречается реже. С возрастом распространенность МС существенно увеличивается. Корреляция ГУ прослеживается не со всеми компонентами МС и имеет гендерные различия.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, гиперурикемия, эпидемиология, факторы риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия.

Гринштейн Ю. И.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Шабалин В. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Руф Р. Р. — ассистент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0003-1753-6816, Шальнова С. А. — д.м.н. профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
grinst.yi@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, МС — метаболический синдром, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭССЕ-РФ — многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации», ATP-III — Adult Treatment Panel-III, IDF — International Diabetic Federation, NCEP — National Cholesterol Education Program, JIS (Joint Interim Statement).

Рукопись получена 20.04.2020

Рецензия получена 13.05.2020

Принята к публикации 20.05.2020



**Для цитирования:** Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3852. doi:10.15829/1560-4071-2020-3852

## The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia

Grinshtein Yu. I.<sup>1</sup>, Shabalin V. V.<sup>1</sup>, Ruf R. R.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components, as well as their relationship with hyperuricemia (HU) in a representative sample of the Krasnoyarsk Krai.

**Material and methods.** As part of a multicenter epidemiological study ESSE-RF, a representative sample of 1603 residents of the Krasnoyarsk Krai aged 25-64 was randomized. All subjects underwent a questionnaire survey, anthropometry, office blood pressure (BP) measurement, determining the levels of blood lipids, plasma glucose and serum uric acid. MS was diagnosed according to the modified NCEP ATP III criteria (2005). Statistical processing was carried out using the software package IBM SPSS v 22.

**Results.** The total prevalence of MS was 26,8%; higher in women than in men (29,4% vs 22,9%). With age, the prevalence of MS significantly increased — from

6,9% in subjects aged 25-34 years to 45,2% in people 55-64 years old. The prevalence of MS was significantly higher among rural residents compared with urban ones (36,8% vs 23,1%). Education level significantly affected prevalence of MS: in people with basic education, MS was found in 35,7%, with secondary — in 30,3%, with higher — in 17,8%.

Regression analysis showed that hypertriglyceridemia, blood pressure >130/85 mm Hg and glucose  $\geq 5,6$  mmol/l were a significant predictors of HU in all subjects. For men, significant predictors of HU were hypertriglyceridemia and abdominal obesity, and for women — glucose  $\geq 5,6$  mmol/l and lipid-lowering therapy.

**Conclusion.** The prevalence of MS in the Krasnoyarsk Krai, according to the modified NCEP ATP III criteria (2005), is 26,8%. MS is more often recorded

in women than in men and in rural residents than in urban ones. With an increase in the education level, MS is less common. With age, the prevalence of MS significantly increases. The correlation of HU is not revealed with all the components of MS and has sex differences.

**Key words:** metabolic syndrome, hyperuricemia, epidemiology, risk factors.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Grinshtein Yu. I.\* ORCID: 0000-0002-4621-1618, Shabalin V. V. ORCID: 0000-0001-8002-2362, Ruf R. R. ORCID: 0000-0003-1753-6816, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Corresponding author: grinst.yi@gmail.com

**Received:** 20.04.2020 **Revision Received:** 13.05.2020 **Accepted:** 20.05.2020

**For citation:** Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Shalnova S. A. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3852. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3852

Метаболический синдром (МС), именуемый ранее как синдром X, а также “смертельный квартет”, “инсулинорезистентный синдром”, представляет собой не единую нозологическую единицу, а совокупность 3 и более кардиоваскулярных факторов риска — (1) абдоминального ожирения (АО), (2) артериальной гипертензии (АГ) (или приема гипотензивных средств), (3) дислипидемии (гипертриглицеридемии (ГТГ) и/или снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП)) или прием нормализующих липидный обмен препаратов, (4) повышенного уровня глюкозы натощак (или прием гипогликемических препаратов) [1, 2]. Неблагоприятные последствия такого сочетания настолько велики, что дало основание ряду авторов справедливо применить к МС довольно мрачный термин “молчаливый убийца” [3]. Документировано, что у лиц с МС возрастает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в ближайшие 10 лет в 2-3 раза, сахарного диабета (СД) 2 типа в 3,5-5 раз, общей смертности — в 1,2-1,6 раз по сравнению с лицами, не имеющими данного синдрома [3, 4].

Исторически различными медицинскими сообществами было предложено несколько определений МС, важнейшими из них являются критерии ВОЗ (1998); NCEP (National Cholesterol Education Program)/АТР-III (2001); в 2005г Американская Ассоциация Сердца и Национальный Институт Сердца, Легких и Крови (АНА/NHLBI) немного видоизменили критерии NCEP/АТР-III (2001), снизив пороговый уровень глюкозы крови с  $\geq 6,1$  до  $\geq 5,6$  ммоль/л, и с того времени эти критерии в различных источниках именуют либо “критерии АНА/NHLBI (2005)”, либо “пересмотренные критерии NCEP/АТР-III (2005)”, а иногда еще проще — “пересмотренные критерии АТР-III (2005)”, что вносит определенную путаницу в медицинской литературе [1]. В 2005г были опубликованы критерии Международной Диабетической Федерации — IDF, в 2009г — Совместного предварительного заявления (Joint Interim Statement, JIS) [2]. Наиболее популярными — в Америке, Европе, Ближнем Востоке, Индии — остаются определения МС по пересмотренным критериям NCEP/АТР-III (2005)

и IDF (2005). Критериями МС, согласно NCEP/АТР-III (2005), являются: (1) уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл) или медикаментозная сахароснижающая терапия; (2) ХС ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) у женщин; (3) уровень триглицеридов (ТГ) крови  $> 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия для снижения ТГ; (4) окружность талии  $> 102$  см у мужчин или  $> 88$  см у женщин; (5) артериальное давление (АД)  $> 130/85$  мм рт.ст. или медикаментозная гипотензивная терапия [1]. Формально как критерии NCEP/АТР-III, так и IDF включают в себя и больных с установленным СД.

Распространенность МС зависит от применяемого определения МС и тесно коррелирует с распространенностью ожирения. Например, в США около трети населения (35%) имеют признаки, соответствующие критериям МС (согласно пересмотренным NCEP/АТР-III), в возрасте 40 лет и старше данный показатель достигает  $\geq 40\%$ , а у лиц старше 60 лет и того больше — до 50%, при этом наметилась тенденция к стабилизации общей распространенности МС и ее снижению у женщин [5]. Однако МС, первоначально охватив немалую часть населения развитых стран Запада, за последние годы превратился в глобальную проблему, перестав быть синонимом материального достатка и все в большей степени поражая популяцию развивающихся стран, особенно на Ближнем Востоке и Южной Азии. Наиболее часто МС выявляется в странах Ближнего Востока (особенно в Объединенных Арабских Эмиратах — до 50%, в Иране, Бангладеш), в меньшей степени — Австралии; средний показатель по Европе составил 24,3% (пересмотренные АТР-III), сравнительно низкая распространенность МС оказалась на Филиппинах (11,9%) [5-8]. Распространенность МС в мире колеблется от 10% до 84% (в зависимости от этнической принадлежности, возраста, пола), составляя в среднем 20-25%, и имеет свойство увеличиваться [1].

В качестве универсальных причинных факторов развития МС рассматриваются генетические факторы и семейный анамнез, сниженная физическая активность, нерациональная диета, возраст, женский

пол, постменопаузальный период, сниженные социоэкономический статус и образовательный уровень, курение, провоспалительный статус, этническая принадлежность (например, мексикано-американцы) [9].

Что касается взаимосвязи гиперурикемии (ГУ) с различными компонентами МС, то первое подозрение о возможном их взаимодействии было высказано Кулин еще в 1923г. В дальнейшем опубликовано большое количество работ, в т.ч. метаанализов, о влиянии повышенного уровня мочевой кислоты в крови на развитие как МС и его компонентов, так и неблагоприятных кардиоваскулярных и почечных исходов [10]. Следует отметить, что связь компонентов МС и ГУ носит взаимонаправленный характер [11].

Справедливости ради необходимо подчеркнуть, что не все исследователи подтверждают ассоциативную связь между ГУ и компонентами МС, и не все эксперты безапелляционно признают роль ГУ как независимого и самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых и почечных исходов, склоняясь к точке зрения, что повышение уровня мочевой кислоты в крови может быть лишь “эпифеноменом” и требуются дополнительные исследования с адекватным дизайном, чтобы подтвердить обратное [12].

Не вызывает никаких сомнений, что распространенность как МС, так и его составных компонентов, а также взаимосвязь с ГУ подвержены существенным региональным вариациям [6]. Причиной этому могут быть социокультурная среда, социоэкономический статус, факторы окружающей среды, возраст, пол, наследственность, этническая принадлежность, бытовые и диетические привычки обследуемых. Чрезвычайно важным оказывается то обстоятельство, что многие метаболические заболевания, в т.ч. и МС, провоцируются агрегацией факторов риска, и поэтому предпочтительным выглядит изучение не единого компонента МС, а их взаимосвязи [3].

В связи с этим целью нашего исследования было изучение распространенности МС и его компонентов, вариантов их комбинаций, а также их взаимосвязь с ГУ в репрезентативной выборке городского и сельского населения центральных районов Красноярского края (в рамках всероссийского исследования ЭССЕ РФ) [13].

### Материал и методы

В рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ нами была сформирована случайная репрезентативная выборка из 1203 жителей г. Красноярска и 400 жителей Березовского района Красноярского края в возрасте 25-64 лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен независимым

этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Все обследованные прошли анкетирование, антропометрию, офисное измерение АД; также определялись липидный спектр, плазменная концентрация глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке. С целью возможности сопоставления полученных результатов с данными преобладающего количества зарубежных исследований, наличие МС фиксировалось по пересмотренным критериям NCEP/АТР-III (2005). Статистическая обработка полученных результатов в программе IBM SPSS v 22 включала вычисление описательных статистик (процент обследованных, имеющих изучаемый признак, и 95% доверительные интервалы) и проверку различий между группами на статистическую значимость по критерию хи-квадрат (выявленные различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ ). Для выяснения ассоциаций ГУ с другими факторами сердечно-сосудистого риска использовалась логистическая регрессия с последовательным исключением незначимых факторов, где ГУ выступала в качестве зависимой переменной, а в качестве предикторов в модель включались критерии МС.

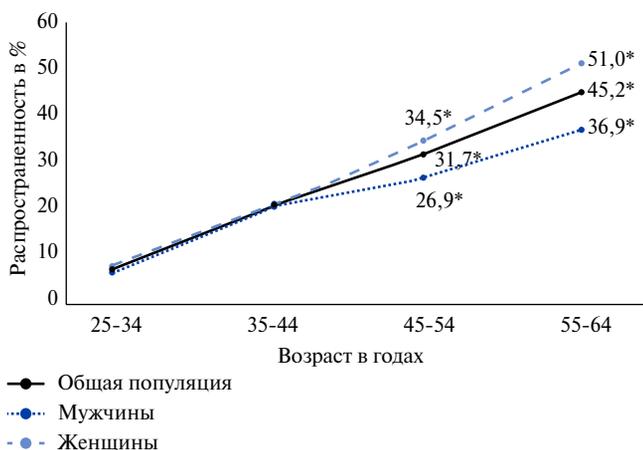
### Результаты

Среди обследованных критериям МС по NCEP/АТР-III (2005) соответствовало 26,8% (24,59-29,02%), причем распространенность МС оказалась выше у женщин — 29,4% (26,43-32,28%), нежели у мужчин — 22,9% (19,56-26,24%),  $p=0,005$ . Применение критериев IDF (2005) увеличивало суммарный показатель распространенности МС до 34,9% (32,55%; 37,32%), но при этом гендерные различия становились незначимыми.

С возрастом распространенность МС закономерно возрастала — с 6,9% в группе 25-34 лет до 45,2% у лиц 55-64 лет. Обращает на себя внимание, что если в возрасте 25-44 года распространенность МС среди мужчин и женщин была сопоставима, то в возрастных группах 45-54 и 55-64 лет у женщин МС встречался значимо чаще ( $p < 0,001$ ), достигая в период 55-64 лет показателя 51,0% (44,84-57,12%) vs 36,9% (29,80-43,94%) у мужчин (рис. 1).

При этом ассоциация МС с постменопаузой у женщин также достигала статистической значимости ( $p=0,025$ ).

Распространенность МС значимо ( $p < 0,001$ ) различалась среди городского и сельского населения: МС зарегистрирован у 23,1% (20,67-25,6%) горожан и у 36,8% (32,15-41,46%) сельских жителей. Существенным образом на распространенность МС оказывал влияние уровень образования ( $p < 0,001$ ): у лиц с начальным образованием — МС встречался в 35,7% (24,49-46,94%), со средним — в 30,3% (27,00-33,69%), с высшим — у 17,8% (14,92-20,65%).



**Рис. 1.** Распространенность МС в репрезентативной выборке центральных районов Красноярского края (%).  
**Примечание:** \* —  $p < 0,001$ .

Ассоциация компонентов МС с ГУ характеризовалась отличиями среди мужчин и женщин, при наличии АГ и без таковой. Так, в группе лиц с одновременным наличием ГУ и АГ распространенность МС возрастала до 51,6% (45,7-57,5%) случаев. Регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым предиктором ГУ во всей обследуемой когорте оказались ГТГ — отношение шансов (ОШ) (95% ДИ) = 1,576 (1,206-2,059),  $p = 0,001$ ; АД  $> 130/85$  мм рт.ст. — ОШ (95% доверительный интервал (ДИ)) = 1,431 (1,100-1,846),  $p = 0,006$ , и уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л — ОШ (95% ДИ) = 1,953 (1,537-2,482),  $p < 0,001$ .

В то же время для мужчин значимыми предикторами ГУ являлись ГТГ — ОШ (95% ДИ) = 1,513 (1,033-2,216),  $p = 0,034$  и АО — ОШ (95% ДИ) = 1,527 (1,037-2,250),  $p = 0,032$ . Для женщин в качестве значимых предикторов ГУ оказались уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л — ОШ (95% ДИ) = 1,513 (1,033-2,216),  $p < 0,001$  и прием гиполипидемических препаратов — ОШ (95% ДИ) = 0,239 (0,082-0,700),  $p = 0,009$ .

Вместе с тем, значимая ассоциация между ГУ и высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и низким ХС ЛВП выявлена лишь среди мужчин с нормальным уровнем АД, но не у мужчин с гипертонией и не у женщин.

Пограничный уровень гликемии натощак оказался значимым предиктором ГУ только среди мужчин-гипертоников.

### Обсуждение

Таким образом, распространенность МС — по критериям NCEP/АТР-III (2005) — в анализируемой нами репрезентативной выборке составила 26,8%, что соответствует среднемировому показателю — около четверти населения планеты [1] и средневропейскому уровню — 24,3% [6], но ниже

по сравнению с популяцией Южной Кореи — 31,3% [13], США — 35% [5], и выше по сравнению с Китаем — 18,7% [14]. Следует отметить, что критерии IDF применительно к обследуемой нами популяции носят более “жесткий” характер и приводят к более высоким показателям распространенности МС — 34,9%.

При сопоставлении с российскими исследованиями, наши данные по распространенности МС (на основании пересмотренных критериев NCEP/АТР-III) оказались ниже по сравнению с результатами, полученными в эпидемиологическом исследовании Ротарь О. П. и др. [15], в котором оценивалась распространенность МС в 4 городах России (Санкт-Петербурге, Оренбурге, Калининграде и Курске), при этом данный показатель варьировал от 39,6% до 41,2% по пересмотренным критериям АТР-III, от 40,3% до 50,5% по критериям IDF (2005) и от 48,1% до 53,1% по критериям JIS (2009), не достигнув статистической значимости между четырьмя городами ни по общей распространенности МС, ни по различиям между мужчинами и женщинами.

В нашем исследовании прослеживались отчетливые половые различия в распространенности МС в сторону значимого его преобладания среди женщин. При этом общемировая статистика свидетельствует о том, что если в возрасте до 50 лет половые различия в распространенности МС обычно отсутствуют или чуть выше у мужчин, то после 50 лет отмечается прогрессирующее увеличение данного показателя среди женщин, что создает почву для большего кардиоваскулярного риска у последних (не исключая отдельных региональных особенностей) [16]. Схожая со среднемировыми значениями картина зарегистрирована и в нашем исследовании: сопоставимая распространенность МС среди мужчин и женщин в возрасте 25-44 лет и значимое преобладание женщин у лиц 45-64 лет. Причиной этому являются физиологические изменения гормонального статуса у женщин во время и после менопаузы с увеличением уровня андрогенов, снижения эстрогенов (тестостерон/эстрогеновый дисбаланс), большая склонность к развитию инсулинорезистентности, АО и снижению уровня ХС ЛВП [16].

Закономерное увеличение распространенности МС в более старших возрастных группах, продемонстрированное в нашей популяции, согласуется с подавляющим большинством эпидемиологических исследований, и отсутствие такой зависимости чаще всего можно объяснить недостаточным размером выборки.

В то же время, МС, по нашим данным, чаще выявлялся среди сельских жителей (36,8%), нежели у горожан (23,1%). Стоит заметить, что это согласуется со многими зарубежными исследованиями как в Европе, так и в США, а также Южной Кореи, Мон-

голии, хотя возможна и иная ситуация, с преобладанием МС среди городских жителей, например, в Китае, Малайзии, Шри-Ланке [13]. К слову, в Китае за последние 10 лет прослеживается двукратный прирост распространенности МС в сельской местности, но до настоящего времени в преобладающем количестве регионов городские жители чаще имеют признаки МС [14]. Столь мозаичная картина сельско-городских особенностей распространенности МС может объясняться различиями демографических, социокультурных и социо-экономических характеристик в различных регионах (физическая активность, характер питания, уровень образования и доходов).

Ранее нами было показано, что распространенность ГУ в Красноярском крае чрезвычайно велика (30,2%) [17] и превосходит среднероссийский показатель по данным исследования ЭССЕ РФ (16,8%) [18]. Что касается ассоциации компонентов МС с ГУ, то регрессионный анализ продемонстрировал, что во всей обследуемой нами когорте значимыми предикторами ГУ оказались ГТГ, АД >130/85 мм рт.ст. и уровень глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л. О важном вкладе гипертонии свидетельствует и тот факт, что среди пациентов с одновременным наличием ГУ и АГ распространенность МС возрастала до 51,6%. Схожая картина значимой ассоциации с ГТГ, повышенным АД обнаружена и в российском многоцентровом исследовании ЭССЕ РФ [18]. Однако выявленная в ЭССЕ РФ ассоциативная связь между ГУ и АО на нашей выборке определялась только среди мужчин, а корреляция ГУ и низкого уровня с ХС ЛВП — только у мужчин с нормальным уровнем АД, но не у мужчин-гипертоников. В то же время, в нашем исследовании продемонстрирована ассоциативная связь между ГУ и повышением уровня глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л в общей популяции, а также среди женщин, но, парадоксально, не среди мужчин с нормальным уровнем АД.

Стоит отметить, что не всегда и в работах других авторов обнаруживается закономерная корреляция ГУ со всеми компонентами МС, вплоть до полного отсутствия значимой связи с ключевыми параметрами липидного обмена и гипертонией [19]. Объяснением этому может быть многофакторный, порой трудно учитываемый характер развития ГУ и ее взаимодействия с различными составляющими МС. Все вышеуказанное позволяет склониться к той точке зрения, что хотя ГУ часто ассоциируется с МС и его компонентами и, по всей вероятности, утяжеляет кардиоваскулярный и почечный прогноз, она не может быть расценена как полноценный критерий МС.

### Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование выявило распространённость МС в центральных районах Красноярского края, согласно пересмотренным критериям NCEP/АТР-III (2005), равную 26,8%, что сопоставимо со среднемировым уровнем. Критерии IDF (2005) повышают этот показатель до 34,9%. МС чаще регистрируется у женщин, нежели у мужчин (за счет существенного различия в возрасте 45-64 лет, но не у более молодой группы 25-44 лет) и у жителей села по сравнению с городским населением. При увеличении уровня образования МС встречается реже. С возрастом распространенность МС существенно увеличивается. Корреляция ГУ прослеживается не со всеми компонентами МС и имеет гендерные различия. Применительно к общей популяции обследованных значимая ассоциация обнаружена между ГУ и ГТГ, АД >130/85 мм рт.ст. и уровнем глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л, но не АО.

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

## Литература/References

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(4):365-7. doi:10.1177/1074248416686187.
- Bhalwar R. Metabolic syndrome: The Indian public health perspective. *Med J Armed Forces India.* 2020;76(1):8-16. doi:10.1016/j.mjafi.2019.12.001.
- Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA.* 2015;313(19):1973-4. doi:10.1001/jama.2015.4260.
- Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):486-91. doi:10.1177/2047487314525529.
- Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(2):195-201. doi:10.1016/j.dsx.2017.11.004.
- Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017;17(1):101. doi:10.1186/s12889-017-4041-1.
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
- Wang H, Zhang H, Sun L, et al. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018;10(9):2749-63. eCollection 2018.
- Son M, Seo J, Yang S. Association between dyslipidemia and serum uric acid levels in Korean adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2017. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228684. doi:10.1371/journal.pone.0228684.
- Sumpter NA, Saag KG, Reynolds RJ, et al. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):126-33. doi:10.1097/BOR.0000000000000691.
- Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шлякхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2013;16(6):25-34.
- He Y, Li Y, Bai G, et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual metabolic abnormalities in China, 2002-2012. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(3):621-33. doi:10.6133/apjcn.201909\_28(3).0023.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in russian cities. *Russ J Cardiol.* 2012;2:55-62. (In Russ.) Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2012;2:55-62.
- Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34-42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008.
- Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Relation of hyperuricaemia, renal function and arterial hypertension in a large region of the Eastern Siberia inhabitants. *Russ J Cardiol.* 2017;6:86-91. (In Russ.) Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р. и др. Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона Восточной Сибири. *Российский кардиологический журнал.* 2017;6:86-91. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-86-91.
- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(1):153-9. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(2):153-9.
- Li L, Song Q, Yang X. Lack of associations between elevated serum uric acid and components of metabolic syndrome such as hypertension, dyslipidemia, and T2DM in overweight and obese Chinese adults. *J Diabetes Res.* 2019 Dec 4:2019:3175418. doi:10.1155/2019/3175418.

## Глубокоуважаемые коллеги!

В плане дискуссии, мне хотелось бы высказать точку зрения касаясь природы клинических проявлений и ведения тяжелых пациентов с COVID-19. Тем более, что действующие ныне рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 намерены обновляться по мере получения новой информации и накопления клинического опыта по ведению данной категории пациентов.

Складывается впечатление, что в тяжелых случаях COVID-19, мы имеем дело с клиникой вирусного или вирусиндуцированного васкулита. Это касается как поражения легких, так и возможного поражения других внутренних органов (сердца, почек, и др.), кожных покровов с петехиальными высыпаниями, в том числе с некрозами дермы, в виде эритемы, наличия сосудистых тромбозов. В этом случае поражение легких, это скорее вирусный или вирусиндуцированный (иммунокомплексный или антительный) васкулитный пневмонит, а не классическая пневмония. Так называемый феномен “матового стекла” может быть обусловлен пропитыванием ткани легкого со-

судистым экссудатом. Для некротизирующих васкулитов это весьма характерно. Кстати, в препринте статьи Galván Casas, A. Català, G. Carretero Hernández, et al., “Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases” описано пять вариантов сыпи при COVID-19, в том числе эритематозная и геморрагическая сыпь с некротическим компонентом. В связи с этим возникает вопрос, почему в протоколе по ведению тяжелых форм COVID-19 отсутствует иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикоиды. При некротизирующих васкулитах терапия глюкокортикоидами, вплоть до пульс-терапии, порой играет решающее значение в купировании высокой активности заболевания.

Описанные показания к применению кортикостероидов в российских рекомендациях, с моей точки зрения, требуют уточнения, касаемого назначения таковых при клинике васкулита, в том числе пульс-терапии, при крайне высокой активности вирусиндуцированного/вирусного васкулита.

С уважением, профессор Гринштейн Ю. И.

## Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований

Акимов А. М.

**Цель.** Определение параметров стрессовых событий в семье и на работе в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири среди лиц молодого возраста в гендерном аспекте.

**Материал и методы.** Исследование неконвенционных (психосоциальных) факторов риска ишемической болезни сердца проводили жестко стандартизованными методами по алгоритмам программы ВОЗ "МОНИКА-психосоциальная", с использованием стандартной анкеты пси-МОНИКА "Знание и отношение к своему здоровью". Стресс в семье и стресс на работе определялись путем опросного метода в сопровождении интервьюера.

**Результаты.** Популяционные характеристики стресса в семье среди лиц молодого возраста среднеурбанизированного города Западной Сибири проявлялись преимущественно потерей или тяжелой болезнью близких, конфликтами в семье, у мужчин также — изменением семейного положения, у женщин — отсутствием домашнего отдыха. Популяционные характеристики стресса на работе среди лиц молодого возраста среднеурбанизированного города Западной Сибири проявлялись преимущественно в оценке крайних позиций ответственности на рабочем месте — высокой или незначительной, у мужчин также — в изменении специальности, повышении нагрузки и ответственности в течение последнего года, смене рабочего места, у женщин также — в смене руководителя, отсутствии полноценного домашнего отдыха среди работающих женщин.

**Заключение.** Следовательно, гендерные особенности, выявляемые в популяции относительно психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, касательно факторов хронического социального стресса являются еще более существенными, что определяет необходимость комплексного изучения психосоциальных факторов, а тем самым и возможностей изменения эпидемиологической ситуации по сердечно-сосудистым заболеваниям в регионе. Подтверждается необходимость будущих исследований, посвященных основным механизмам, связывающим психологические расстройства с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** стресс в семье, стресс на работе, открытая популяция, гендерные различия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Акимов А. М. — к.соц.н., н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5152-8460.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
akimov@infarkta.net

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖИ — жизненное истощение, ПСФ — психосоциальные факторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СП — стандартизованный по возрасту показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

**Рукопись получена** 13.12.2019

**Рецензия получена** 13.02.2020

**Принята к публикации** 20.02.2020



**Для цитирования:** Акимов А. М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3660. doi:10.15829/1560-4071-2020-3660

## Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies)

Akimov A. M.

**Aim.** To determine the parameters of family and work stress in the open population of the medium urban city of Western Siberia among young men and women.

**Material and methods.** The study of nonconventional (psychosocial) risk factors for coronary artery disease was carried out according to the WHO program "MONICA-psychosocial" using the standard "Knowledge and attitude to your health" questionnaire. Family and work stress was determined by a face-to-face interview.

**Results.** Stress in the family among young people in the medium urban city of Western Siberia was manifested mainly by the loss or severe illness of relatives, family conflicts; in men as well — a change in marital status, in women — lack of home rest. Stress at work was manifested mainly in high or low workplace responsibility; in men as well — in changing occupation, increasing workload and responsibility over the past year, changing job, in women — in the change of manager, lack of home rest among working women.

**Conclusion.** Consequently, the sex characteristics of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases, regarding chronic social stress factors, are even more significant, which specifies the need for a further study of psychosocial factors, and thereby the possibilities for changing the epidemiological situation of cardiovascular diseases in region. This also confirms the need for future

research on the relationships of psychological disorders with cardiovascular diseases.

**Key words:** family stress, stress at work, open population, sex differences.

**Relationships and Activities:** none.

Tyumen Cardiology Research Center, a branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Akimov A. M. ORCID: 0000-0001-5152-8460.

Corresponding author: akimov@infarkta.net

**Received:** 13.12.2019 **Revision Received:** 13.02.2020 **Accepted:** 20.02.2020

**For citation:** Akimov A. M. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3660. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3660

По данным исследования INTERHEART, психосоциальный стресс признается в качестве одного из ключевых факторов риска (ФР), способствующих развитию целого ряда состояний, в т.ч. болезней сердца и гипертензии [1]. Одной из составляющих психосоциальных факторов (ПСФ) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обозначенных в Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике как факторы хронического социального стресса, является стресс в семье и стресс на работе [2].

Семейная жизнь является одним из основных критериев полноценной жизни человека, особенно, в молодом возрасте, в период его становления. При определении стресса в семье необходимо учитывать не только характер внутрисемейных отношений, но и переживания, связанные с болезнью или смертью близких, динамику семейного положения, а также возможности семейного отдыха [3].

Исследование параметров стресса на рабочем месте у лиц молодого возраста также представляется чрезвычайно актуальным, поскольку в молодом возрасте главными мотиваторами являются не только устойчивое положение на рабочем месте, но и профессиональное самоопределение. Современная тенденция массового переобучения состоявшихся специалистов, а также их перехода к новой деятельности и смене профессионального профиля не может не влиять на психологическое переживание личности [4, 5]. В научной литературе показано, что актуальным с точки зрения рисков развития ССЗ является изучение распространенности ПСФ не только с гендерных позиций, но и с учетом демографических тенденций к росту распространенности сердечно-сосудистой патологии в молодых возрастных категориях [6, 7].

Следовательно, в изучаемой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири предполагается возможность формирования комплексного подхода к профилактике ССЗ с учетом в т.ч. неконвенционных ФР ССЗ, поскольку установлено, что научно обоснованное превентивное вмешательство приводит к уменьшению факторов хронического социального стресса, а эффективные подходы по профилактике ПСФ на уровне отдельных сообществ включают ориентированные на школы и центры профилактики программы по обучению позитивному мышлению среди населения, преимущественно в молодом возрасте [8, 9].

Целью исследования являлось определение параметров стресса в семье и на работе в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города среди лиц молодого возраста в гендерном аспекте.

### Материал и методы

Кросс-секционные одномоментные эпидемиологические исследования были проведены на сформированных методом случайных чисел репрезентативных выборках населения обоего пола 25-64 лет из избирательных списков Центрального административного округа г. Тюмени. В аналитический массив вошли данные по возрастной категории 25-44 лет ( $n=1000$  мужчин и женщин) в гендерном аспекте, а также сравнительно с общепопуляционным показателем 25-64 лет ( $n=2000$  мужчин и женщин, в каждом десятилетии жизни  $n=250$ ). Отклик на исследование в общих популяциях среди мужчин составил 85,0%, среди женщин — 70,3%.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Как ограничение исследования следует отметить, что поскольку результаты получены на группах молодого возраста, они не могут быть экстраполированы на всю Тюменскую популяцию.

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы фундаментального научного исследования Тюменского кардиологического научного центра.

Исследование неконвенционных ПСФ риска ишемической болезни сердца (ИБС) проводили жестко стандартизованными методами по алгоритмам программы ВОЗ “МОНИКА-психосоциальная”, с использованием стандартной анкеты пси-МОНИКА “Знание и отношение к своему здоровью” [5]. Стресс в семье и стресс на работе определялись путем опросного метода в сопровождении интервьюера.

Статистический анализ полученных данных был проведен с применением стандартного пакета прикладных программ IBM SPSS, версия 21.0.

Стандартизация количественных показателей по возрасту проводилась в соответствии с последней переписью населения Российской Федерации (городское население лиц обоего пола в возрастном диапазоне 25-64 лет), определялись стандартизованные по возрасту показатели (СП) Критерий “хи-квадрат” ( $\chi^2$ ) Пирсона был использован для оценки статистической значимости различий показателей между двумя группами, при проверке статистических гипотез за критический уровень значимости принимался  $p<0,05$ .

Стандартизация количественных показателей по возрасту проводилась в соответствии с последней переписью населения Российской Федерации (городское население лиц обоего пола в возрастном диапазоне 25-64 лет), определялись стандартизованные по возрасту показатели (СП) Критерий “хи-квадрат” ( $\chi^2$ ) Пирсона был использован для оценки статистической значимости различий показателей между двумя группами, при проверке статистических гипотез за критический уровень значимости принимался  $p<0,05$ .

### Результаты

Относительно стресса в семье и на работе проанализированы ответы мужчин и женщин молодого возраста в гендерном аспекте, а также сравнительно со стандартизованным по возрасту показателем 25-64 лет — респондентов открытой городской популяции (табл. 1).

Так, по первому параметру стресса в семье (смерть или тяжелая болезнь близких в течение последнего

Таблица 1

## Стресс в семье у мужчин и женщин открытой популяции г. Тюмени

Вопрос/отношение	Возрастные группы: мужчины/женщины		
	25-34 (%)	35-44 (%)	СВП (%)
1. Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 мес.?			
1.1. Да	26,1/32,8	21,6/28,0	23,8/30,8*
1.2. Нет	73,9/67,2	78,1/72,0	76,0/72,3
2. Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 мес. (женится, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, др.)?			
2.1. Нет изменений	***72,7/81,1	84,2/83,1	82,6/81,9*
2.2. Одно изменение	***21,0/8,2**	10,5/13,4	12,0/12,3
2.3. Несколько	6,3/10,7	5,3/*3,9	5,5/8,9**
3. Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес.?			
3.1. Не было	*60,5/59,1	68,4/55,1**	67,8/56,7***
3.2. Был один	***12,4/13,1	9,2/18,4**	8,9/16,3***
3.3. Несколько	23,7/19,7	18,0/17,9	19,6/20,7
3.4. Бывает часто	3,4/8,2	3,9/8,7*	3,6/9,4***
4. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?			
4.1. Нет	74,6/68,0	75,9/64,3**	78,0/69,1***
4.2. Да	25,4/32,0	23,7/35,7	21,7/34,0

**Примечания:** статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между возрастными группами 25-34 лет, 35-44 лет. Статистически значимые различия звездочками в верхнем регистре слева указаны между показателями у мужчин и женщин. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращение:** СВП — стандартизованный по возрасту показатель.

года) статистически значимых гендерных различий в группах молодого возраста не определялось, однако не было выявлено и существенных различий с общепопуляционным показателем как у мужчин, так и у женщин, т.е. в молодом возрасте потеря или тяжелая болезнь близких была таким же частым явлением, как и в популяции в целом (почти у четверти мужчин и у трети женщин).

В отношении динамики семейного положения в течение последнего года гендерные различия по одному изменению семейного положения с приоритетом у мужчин были определены в младшей возрастной группе 25-34 лет (21,0/8,2%,  $p < 0,01$ ). В этой же возрастной категории одно изменение семейного положения в течение года у мужчин происходило существенно чаще сравнительно со стандартизованным по возрасту показателем в популяции в целом (21,0/12,0%,  $p < 0,001$ ). Статистически значимая тенденция к отсутствию динамики семейного положения в течение года также имела место в возрасте 25-34 лет у мужчин сравнительно с СП (72,7/82,6%,  $p < 0,001$ ).

Конфликты в семье за последний год, один или частые, с приоритетом у женщин имели место существенно чаще в возрасте 35-44 лет, а также в популяции в целом. Вместе с тем, статистически значимые различия с СП по этому параметру были установлены у мужчин младшей возрастной категории — в возрасте 25-34 лет у мужчин один серьезный конфликт в семье за период последнего года сравнительно с СП происходил существенно чаще (12,4/8,9%,  $p < 0,001$ ).

В целом ~35% лиц молодого возраста имели серьезные конфликты в семье за период последнего года.

По последнему параметру стресса в семье, отсутствию домашнего отдыха, статистически значимые гендерные различия были получены в возрастной категории 35-44 лет — женщины в этом возрасте значительно реже мужчин могли рассчитывать на отдых дома (та же тенденция имела место и по общепопуляционному показателю). Вместе с тем, существенных различий в группах молодого возраста с СП по этому показателю не отмечалось, а полноценного домашнего отдыха не имели четверть мужчин и более трети женщин в возрасте до 45 лет.

По первому параметру стресса на работе у мужчин обеих рассматриваемых категорий молодого возраста в гендерном аспекте была установлена статистически значимая тенденция к изменению специальности в течение последнего года — в возрасте 25-34 лет (47,7/35,5%,  $p < 0,05$ ) и в возрасте 35-44 лет (43,4/29,5%,  $p < 0,01$ ) (табл. 2). В то же время, сравнительно с общепопуляционным показателем, у мужчин и женщин молодого возраста не было выявлено существенных различий по этому параметру. В целом изменение специальности определялось почти у половины мужчин и более, у 30% женщин молодого возраста.

По следующему параметру стресса на работе статистически значимые различия в гендерном аспекте определялись только в возрасте 25-34 лет — мужчины этой возрастной категории сравнительно с женщинами существенно увеличили нагрузку на работе за период последнего года (40,9/36,9%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Стресс на работе у мужчин и женщин открытой популяции г. Тюмени

Вопрос/отношение	Возрастные группы: мужчины/женщины		
	25-34 (%)	35-44 (%)	СВП (%)
1. Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 мес.?			
1.1. Да	47,7/35,2*	43,4/29,5**	41,2/34,5**
1.2. Нет	52,3/64,8	56,6/70,5	58,8/68,6
2. Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 мес.?			
2.1. Стал выполнять дополнительную работу	*40,9/36,9	38,3/37,7	34,0/36,6
2.2. Не изменилась	40,3/45,1	43,2/44,4	47,1/46,3
2.3. Уменьшил или перестал выполнять дополнительную работу	18,8/18,0	18,5/17,9	19,5/20,2
3. Нравится ли Вам ваша работа?			
3.1. Совсем не нравится	0,6/0,8	0,4/2,4	0,6/1,9*
3.2. Не нравится	4,0/2,5	3,9/3,4	3,4/4,1
3.3. Средне	34,1/36,9	33,8/36,7	34,6/37,8
3.4. Нравится	48,9/48,4	53,1/44,4	50,6/47,8
3.5. Очень нравится	12,5/11,5	8,8/13,0	10,8/11,6
4. Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 мес.?			
4.1. Не изменилась	***37,5/54,9**	**39,5/53,1**	48,8/56,6
4.2. Повысилась	56,8/36,1***	53,5/41,1**	44,7/40,1
4.3. Понижилась	5,7/9,0	7,0/5,8	6,6/6,5
5. Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 мес.?			
5.1. Незначительная	5,7/0,8*	6,6/3,9	7,9/3,4***
5.2. Средняя	38,6/36,9	34,6/30,4	36,5/34,2
5.3. Высокая	46,0/52,5	49,6/54,6	46,6/55,4***
5.4. Очень высокая	9,7/9,8	8,8/11,1	8,9/10,1
6. Произошли ли у Вас на работе значительные перемены за последние 12 мес.?			
6.1. Не было	0,0/0,0	4,8/0,0**	2,6/0,0***
6.2. Конфликты с начальством	9,1/7,4	7,9/9,7	8,1/7,3
6.3. Конфликты с подчиненными	1,7/3,3	4,8/3,4	3,3/3,5
6.4. Смена рабочего места	**34,7/26,2	24,6/19,8	25,6/23,2
6.5. Смена руководителя	3,4/6,6	5,7/12,6*	4,7/9,8***
6.6. Смена подчиненных	0,6/2,5	2,6/4,3	2,0/3,4
6.7. Изменение оклада	15,3/11,5	11,0/10,6	13,4/13,4
6.8. Другие	35,2/**42,6	38,6/39,6	40,2/42,5
7. Удастся ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес.?			
7.1. Нет, никогда	2,3/3,3	1,8/3,9	2,3/4,1*
7.2. Редко	23,9/31,1	20,2/38,2***	22,0/35,4***
7.3. Бывает всякое	47,2/40,2	44,7/35,7	43,7/38,8*
7.4. Часто	18,2/16,4	17,5/12,6	17,3/14,9

**Примечания:** статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между возрастными группами 25-34 лет, 35-44 лет. Статистически значимые различия звездочками в верхнем регистре слева указаны между показателями у мужчин и женщин. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращение:** СВП — стандартизованный по возрасту показатель.

Существенных различий с общепопуляционным показателем у мужчин и женщин обеих возрастных групп в отношении динамики нагрузки на работе не выявлялось. Рост нагрузки на рабочем месте отмечали ~40% лиц молодого возраста.

По параметру отношения к своей работе гендерных различий, а также существенных различий с СП у мужчин и женщин молодого возраста не отмечалось. Более 60% мужчин и женщин молодого возраста отмечали положительное отношение к своей работе.

По параметру динамики ответственности на работе в течение последнего года в группах молодого возраста повышение ответственности существенно чаще определялось у мужчин, отсутствие динамики — у женщин. У мужчин обеих возрастных категорий молодого возраста также существенно реже не изменилась ответственность на рабочем месте за годовой период по сравнению с СП. В целом ответственность на рабочем месте повысилась более, чем у 55% мужчин и ~40% женщин молодого возраста.

В отношении оценки своей ответственности на рабочем месте существенные гендерные различия отмечались только в одном варианте ответов — в младшей возрастной категории 25-34 лет мужчины чаще оценивали свою ответственность как незначительную (5,7/0,8%,  $p < 0,05$ ). По остальным параметрам оценки ответственности на рабочем месте гендерных различий, а также существенных различий с СП у лиц молодого возраста не выявлялось. Оценка ответственности на рабочем месте как высокая и очень высокая продекларирована в ответах  $>50\%$  мужского и  $>60\%$  женского населения молодого возраста.

Что касается значительных перемен на работе, в гендерном аспекте за последний год такая тенденция отмечалась только по параметру смены руководителя с приоритетом у женщин в возрасте 35-44 лет (5,7/12,6%,  $p < 0,05$ ). Вместе с тем, у мужчин младшей возрастной группы 25-34 лет сравнительно с общепопуляционным показателем существенно чаще имела место смена рабочего места (34,7/25,6%,  $p < 0,01$ ). Отрицали такие перемены менее 2% лиц молодого возраста, тогда как  $\sim 10\%$  указывали на конфликты с начальством или с подчиненными, а около трети молодых мужчин и четверти женщин — смену рабочего места.

Среди работающих лиц молодого возраста по параметру полноценного домашнего отдыха гендерные различия определялись в возрасте 35-44 лет, когда женщинам наиболее “редко” сравнительно с мужчинами удавалось расслабиться после обычного рабочего дня (38,2/20,2%,  $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия с СП были установлены среди мужчин младшей возрастной категории 25-34 лет, которые существенно реже давали ответ “да, всегда” в отношении возможности полноценного домашнего отдыха после рабочего дня (8,5/14,9%,  $p < 0,01$ ). В целом однозначно положительный ответ в отношении полноценного домашнего отдыха дали  $\sim 20\%$  мужчин и  $\sim 15\%$  работающих женщин молодого возраста.

### Обсуждение

Впервые психосоциальные ФР появились и прошли отдельной строкой в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в 2012г, где было определено их влияние на сердечно-сосудистый риск и прогноз. В Европейских рекомендациях пересмотра 2016г было показано, что как факторы хронического социального стресса (стресс на работе и в семейной жизни), так и негативные психоэмоциональные состояния (враждебность, депрессия, тревога и другие психические расстройства) вносят вклад в развитие ИБС и худший прогноз заболевания, тогда как отсутствие этих состояний ассоциировано с более низким риском ИБС и лучшим прогнозом [2].

Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований показал востребованность изучения ПСФ в молодом возрасте, поскольку эта возрастная категория является приоритетной в среднесрочной оценке трудовых ресурсов в стране и регионе [9, 10]. Согласно доказанной концепции, ПСФ являются ведущими в иерархии ФР ССЗ, что предопределяет необходимость своевременной коррекции общественного здоровья среди лиц молодого возраста с позиции превентивного влияния на ПСФ [5].

Вместе с тем, факторы хронического социального стресса необходимо рассматривать в контексте с психоэмоциональными состояниями, которые крайне неблагоприятно характеризуют эпидемиологическую ситуацию, прежде всего в отношении риска развития ССЗ в молодом возрасте [11-13]. Так, результаты настоящего исследования показали, что у мужчин молодого возраста 25-34 лет чаще, чем у женщин в той же возрастной группе происходили изменения в семейном положении. Тем не менее, женщины как правило переживают изменения в семье серьезнее, чем мужчины, а практически пятая часть женщин младшей возрастной группы имела одно или несколько изменений семейного положения за последний год — и, в контексте с этими данными, согласно предыдущим исследованиям на тюменской популяции, у 23% женщин этой возрастной категории выявлен высокий уровень жизненного истощения (ЖИ) [14]. Высокий уровень ЖИ у молодых женщин обоснован и с точки зрения болезни или потери близких в течение последнего года, которое переживали более четверти мужчин младшей возрастной категории и почти 33% молодых женщин. В целом это было сопоставимо с общепопуляционными показателями, но по сути явилось весьма значительным прецедентом для лиц молодого возраста, особенно, в категории женщин. Большая доля участников серьезных конфликтов в семье в популяции, вероятно является обоснованной с точки зрения высокой распространенности враждебности, которая в соответствии с более ранним исследованием — анализом распространенности психоэмоциональных состояний в тюменской популяции, определялась равномерно во всех возрастных группах [15]. Четверть мужчин и  $\sim 35\%$  женщин молодого возраста не имели полноценного домашнего отдыха, эти цифры были сопоставимы с общепопуляционным показателем и также, вероятно, повлияли на негативную ситуацию в отношении факторов психоэмоционального напряжения у молодых женщин.

В настоящем исследовании проанализированы параметры стресса на работе в молодом возрасте. В отношении такого параметра стресса на рабочем месте, как изменение специальности в течение последнего года, более мобильными оказались мужчины — в обоих возрастных десятилетиях по этому

показателю были выявлены существенные различия в гендерном аспекте, что, с одной стороны, говорит о повышенном уровне стресса на работе, с другой стороны, о лучшей социальной адаптации мужчин. Нагрузка на работе за последние 12 мес. в молодом возрасте существенно увеличилась по сравнению с общепопуляционным показателем у мужчин (как в третьем, так и в четвертом десятилетиях жизни), тогда как у женщин в обоих десятилетиях этот показатель был сопоставимым со стандартизованным показателем по возрасту. В контексте с этими данными, в молодом возрасте динамика роста ответственности на работе в течение последнего года была более выраженной у мужчин, снижения ответственности — у женщин. В соответствии с предыдущим параметром стресса в семье, по показателю полноценного домашнего отдыха работающие молодые женщины имели еще меньшие возможности после рабочего дня и составили уже в пределах 40% по двум возрастным десятилетиям, что также, вероятно, значительно повлияло на высокий уровень ЖИ в этой возрастной категории [16].

Данные проведенного исследования относительно распространенности факторов хронического социального стресса в гендерном аспекте согласуются с мировыми данными, имея при этом существенные особенности частоты их выявления у лиц молодого возраста среднеурбанизированного сибирского города. Так, значительная распространенность стресса в семье и на рабочем месте у лиц молодого возраста относительно СП представляются весьма негативными, учитывая выявленные ассоциации этих параметров не только с факторами психоэмоционального напряжения, но и с поведенческими и соматическими факторами риска ССЗ в популяциях [17, 18].

### Литература/References

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
3. Manfredini R, De Giorgi A, Tiseo R, et al. Marital Status, Cardiovascular Diseases, and Cardiovascular Risk Factors: A Review of the Evidence. *J Womens Health*. 2017; 26(6):624-632. doi:10.1089/jwh.2016.6103.
4. Akimov MYu, Larchenko IN. Features of using innovative technologies in social management of qualities of professional education under condition of university complex. *Omsk scientific journal*. 2012;2(106):48-52. (In Russ.) Акимов М.Ю., Ларченко И.Н. Особенности использования инновационных технологий в социальном управлении качеством профессионального образования в условиях университетского комплекса. *Омский научный вестник*. 2012; 2(106):48-52.
5. Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Effect of stress at work on the risk of cardiovascular diseases among the population of 25-64 years in Russia/Siberia (WHO program "MONICA-psychosocial") Therapeutic archive. 2019;2(91):13-8. (In Russ.) Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О. и др. Влияние стресса на работе на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний среди населения 25-64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Терапевтический архив*. 2019;2(91):13-8. doi:10.26442/00403660.2019.01.000022.
6. Hoekstra T, Barbosa-leiker C, Twisk JW. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health*. 2013;29(5):392-400. doi:10.1002/smi.2485.
7. Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):28-31. (In Russ.) Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28-31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
8. Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV, et al. Creating and sustainable development of specialized centers as a way to improve quality of medical care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(4):20-9. (In Russ.) Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Создание и устойчивое развитие специализированных центров как способ повышения качества медицинской помощи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):20-9. doi:10.20538/1682-0363-2016-4-20-29.
9. Maslennikova GYa, Oganov RG. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
10. Boytsov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;1:4-10. (In Russ.) Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неин-

Следовательно, гендерные особенности, выявляемые в популяции относительно ПСФ риска ССЗ, касательно факторов хронического социального стресса являются еще более существенными, что определяет необходимость комплексного изучения ПСФ, а тем самым, и возможностей изменения эпидемиологической ситуации по ССЗ в регионе, а также подтверждает необходимость будущих исследований, посвященных основным механизмам, связывающим психологические расстройства с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### Заключение

1. Популяционные характеристики стресса в семье среди лиц молодого возраста среднеурбанизированного города Западной Сибири проявлялись преимущественно потерей или тяжелой болезнью близких, конфликтами в семье, у мужчин также — изменением семейного положения, у женщин — отсутствием домашнего отдыха.

2. Популяционные характеристики стресса на работе среди лиц молодого возраста среднеурбанизированного города Западной Сибири проявлялись преимущественно в оценке крайних позиций ответственности на рабочем месте — высокой или незначительной, у мужчин также — в изменении специальности, повышении нагрузки и ответственности в течение последнего года, смене рабочего места, у женщин также — в смене руководителя, отсутствии полноценного домашнего отдыха среди работающих женщин.

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

- фекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;1:4-10. doi:10.17116/TERARKH20168814-10.
11. Nabi HJ, Chastang F, Lefèvre T, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011;57:710-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164061.
  12. Saeed AA, Bahnassy AA, Al-Hamdan NA, et al. Perceived stress and associated factors among medical students. *J Family Community Med*. 2016;23(3):166-71. doi:10.4103/2230-8229.189132.
  13. Simić-Vukomanović I, Mihačević G, Kocić S, et al. The prevalence and socioeconomic correlates of depressive and anxiety symptoms in a group of 1,940 Serbian university students. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(2):169-77. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU299.
  14. Kayumova MM, Akimova EV, Gafarov VV, et al. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russ J Cardiol*. 2014;(8):68-72. (In Russ.) Каюмова М.М., Акимова Е.В., Гафаров В.В. и др. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):68-72. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
  15. Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Association between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25–64-year-old-men. *Therapeutic archive*. 2017;1:28-31. (In Russ.) Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Ассоциация высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25-64 лет. *Терапевтический архив*. 2017;1:28-31. doi:10.17116/terarkh201789128-31.
  16. Akimov AM, Gakova EI, Akimov AA, et al. The association between parameters of stress in the workplace and nature of work in women of the urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016;4(31):76-9. (In Russ.) Акимов А.М., Гакова Е.И., Акимова А.А. и др. Ассоциация параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;4(31):76-9.
  17. Kayumova MM, Gorbunova TY, Gakova EI, Akimov AM. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease. *Vrach*. 2018;4:40-3. (In Russ.) Каюмова М.М., Горбунова Т.Ю., Гакова Е.И., Акимов А.М. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин. *Врач*. 2018; 4:40-3. doi:10.29296/25877305-2018-04-07.
  18. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU299.

## Популяционные характеристики враждебности среди населения среднеурбанизированного сибирского города: возрастные и гендерные аспекты

Каюмова М. М.<sup>1</sup>, Акимов М. Ю.<sup>2</sup>, Гафаров В. В.<sup>3</sup>

**Цель.** Определить уровни враждебности среди населения среднеурбанизированного сибирского города в возрастном и гендерном аспектах.

**Материал и методы.** Кросс-секционные эпидемиологические исследования были проведены среди лиц обоего пола 25-64 лет Центрального административного округа г. Тюмени, респонс составил 85,0% среди мужчин и 70,3% среди женщин. Для определения враждебности использовались алгоритмы программы ВОЗ "МОНИКА-психосоциальная". Выраженность враждебности оценивалась как низкая, средняя и высокая. Низкий уровень враждебности приняли за популяционную норму.

**Результаты.** В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города выявлена неблагоприятная ситуация по распространенности враждебности, с существенным превалированием ее высокого уровня как у мужчин, так и у женщин во всем возрастном диапазоне. В гендерном аспекте высокий уровень враждебности имел приоритет у женщин по общепопуляционному стандартизованному показателю по возрасту и в четырех десятилетиях жизни.

**Заключение.** В соответствии с европейским и мировым опытом проведения превентивных мероприятий с использованием популяционной стратегии и стратегии высокого риска, необходимо отметить востребованность полученных данных при формировании научно-обоснованных профилактических программ, построенных с применением новых технологий дифференцированного приоритетного воздействия на уровни психосоциальных факторов с учетом половозрастных категорий.

**Ключевые слова:** враждебность, психосоциальные факторы, открытая популяция, гендерные различия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский индустриальный университет, Тюмень; <sup>3</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Каюмова М. М.\* — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5326-119X, Акимов М. Ю. — к.т.н., доцент, доцент кафедры ЭАТ, ORCID: 0000-0003-1016-7560, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kayumova@infarkta.net

ИСП — индекс социальной поддержки, ПСФ — психосоциальные факторы, СП — стандартизованный по возрасту показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

**Рукопись получена** 25.12.2019

**Рецензия получена** 12.02.2020

**Принята к публикации** 22.04.2020



**Для цитирования:** Каюмова М. М., Акимов М. Ю., Гафаров В. В. Популяционные характеристики враждебности среди населения среднеурбанизированного сибирского города: возрастные и гендерные аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3688. doi:10.15829/1560-4071-2020-3688

## Population characteristics of hostility among the population of a medium urban Siberian city: age and sex aspects

Kayumova M. M.<sup>1</sup>, Akimov M. Yu.<sup>2</sup>, Gafarov V. V.<sup>3</sup>

**Aim.** To assess age and sex characteristics of hostility among the population of a medium urban Siberian city.

**Material and methods.** Cross-sectional epidemiological studies were carried out among men and women aged 25-64 years in Tyumen; the response rate was 85,0% among men and 70,3% among women. To assess hostility, the algorithms of the WHO program MONICA-Psychosocial were used. There were low, moderate and high levels of hostility. Low hostility was considered the population norm.

**Results.** In the open population of a medium urban Siberian city, an unfavorable data was found for the hostility prevalence. High levels of hostility were revealed in both men and women in the whole age range. However, a high level of hostility prevailed among women compared to general population values by age and in four decades of life.

**Conclusion.** The data obtained will help to develop evidence-based prevention programs based on the effects on psychosocial factors taking into account age and sex characteristics.

**Key words:** hostility, psychosocial factors, open population, sex differences.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center — branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Tyumen Industrial University, Tyumen; <sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute for Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kayumova M. M.\* ORCID: 0000-0001-5326-119X, Akimov M. Yu. ORCID: 0000-0003-1016-7560, Gafarov V. V. ORCID: 0000-0001-5701-7856.

\*Corresponding author: kayumova@infarkta.net

**Received:** 25.12.2019 **Revision Received:** 12.02.2020 **Accepted:** 22.04.2020

**For citation:** Kayumova M. M., Akimov M. Yu., Gafarov V. V. Population characteristics of hostility among the population of a medium urban Siberian city: age and sex aspects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3688. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3688

Враждебность в научной литературе рассматривается как устойчивая комплексная личностная черта, которая подразумевает девальвацию личностных качеств и мотивов окружающих, а также ощущение себя в оппозиции к другим людям и активное или пассивное желание им зла. Враждебность включает в себя следующие компоненты: аффективный (эмоции гнева, раздражения), когнитивный (цинизм, враждебные атрибуции, недоверие) и поведенческий (разнообразные формы проявления враждебности в поведении) [1]. Изучая феномен враждебности, Varefoot JC, et al. установили, что именно эта черта стабильна во времени и помогает прогнозировать сердечно-сосудистую и общую смертность, в т.ч. во взаимосвязи с повышенным артериальным давлением [2]. Другие исследователи считают, что триггер инфаркта миокарда — это не враждебный паттерн поведения, а вспышка гнева [3]. Существует мнение, что гнев у интровертированных личностей, подавляющих его изнутри, может послужить триггерным механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и напротив, изначально враждебные лица переносят такие эмоциональные колебания более спокойно [4]. В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в отношении прогноза и риска сердечно-сосудистой смерти в связи с этим феноменом, враждебность, агрессия и гнев стоят на одном уровне [5].

Вместе с тем, анализ популяционных закономерностей по распространенности враждебности в российских популяциях является малоизученным явлением, тогда как формирование комплексных превентивных мероприятий на современном уровне только на основании профиля поведенческих и соматических факторов риска ССЗ, без учета психосоциальных факторов (ПСФ), в настоящих реалиях представляется явно недостаточным [6-8].

Целью исследования являлось определение уровней враждебности среди населения среднеурбанизированного сибирского города в возрастном и гендерном аспектах.

### Материал и методы

Кросс-секционные эпидемиологические исследования были проведены среди лиц обоего пола Центрального административного округа г. Тюмени. Репрезентативные выборки были сформированы из избирательных списков среди лиц 25-64 лет методом “случайных чисел” — 2 тыс. человек (по 250 человек в десятилетиях жизни 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет), респонс составил 85,0% среди мужчин и 70,3% среди женщин. Для определения враждебности использовались алгоритмы программы ВОЗ “МОНИКА-психосоциальная”. Уровень враждебности изучался с помощью анкеты MOPSY (Hostility Scale) [6]. Тест состоял из 20 утверждений. Для ответа

на каждое утверждение было предусмотрено две градации: “согласен”, “не согласен”. Выраженность враждебности оценивалась как низкая, средняя и высокая. Низкий уровень враждебности приняли за популяционную норму.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

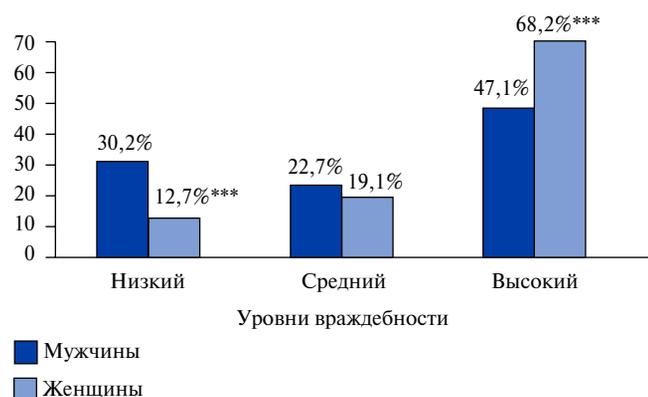
Статистическая обработка данных проводилась с применением базового пакета прикладных программ по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0. Стандартизация данных по возрасту проведена прямым методом стандартизации с использованием повозрастной структуры городского населения 25-64 лет Российской Федерации. Анализ данных проводился между показателями в возрастных десятилетиях жизни и стандартизованным по возрасту показателем (СП), а также между показателями в группах мужчин и женщин. Для оценки статистически значимых различий показателей между группами использовался критерий Пирсона Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

### Результаты

В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города в целом определялась неблагоприятная ситуация по распространенности такого ПСФ, как враждебность, которую испытывало >70% мужчин и 87% женщин трудоспособного возраста. В популяции в группах обоего пола превалировал высокий уровень враждебности. Среди мужчин минимальной (23,7%) была доля лиц со средним уровнем враждебности, этот показатель существенно превышал число лиц, имеющих как низкий, так и высокий уровень враждебности. Среди женщин минимальной (12,7%) была доля лиц с низким уровнем враждебности (общепопуляционная норма для женщин), этот показатель имел статистически значимые различия сравнительно со средним уровнем враждебности и высоким уровнем враждебности (рис. 1).

У мужчин тенденции в отношении распространенности уровней враждебности в общей популяции повторялись в старших возрастных группах 45-54 и 55-64 лет. В младших возрастных группах в целом уровень враждебности был выше, чем в общей популяции и старших возрастных группах. Так, у молодых мужчин не наблюдалось статистически значимых различий между числом лиц с низким и средним уровнями враждебности при сохранении существенно большей доли лиц с высоким уровнем враждебности (табл. 1).

У женщин тенденции в отношении распространенности уровней враждебности в общей популяции повторялись лишь в пятом десятилетии жизни, когда распространенность среднего уровня враждебности была существенно ниже распространенности высокого уровня враждебности и существенно выше распространенности низкого уровня враждебности. В трех прочих возрастных группах статистически значимые различия имели место лишь по распространенности низкого и среднего уровней враждебности с высоким уровнем враждебности (табл. 1).



**Рис. 1.** Стандартизованные по возрасту показатели распространенности уровней враждебности в открытой городской популяции.

**Примечание:** звездочками обозначены статистически значимые гендерные различия показателей: \*\*\* —  $p < 0,001$ .

С увеличением возраста у мужчин не отмечалось существенного роста или снижения распространенности показателей в каждой последующей возрастной группе по низкому, среднему и высокому уровням враждебности, тогда как у женщин рост распространенности низкого уровня враждебности в шестом десятилетии жизни был статистически значимым (8,8/16,3%,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

В гендерном аспекте по низкому и высокому уровням враждебности в популяции в целом и во всех возрастных категориях имели место статистически значимые тенденции у женщин к снижению низкого уровня враждебности и росту высокого уровня враждебности, тогда как средние уровни враждебности в группах обоего пола были практически одинаковыми за исключением четвертого десятилетия жизни, где у женщин показатель был существенно ниже (14,6/25,0%,  $p < 0,01$ ) за счет максимального значения высокого уровня враждебности у женщин в этой возрастной категории (74,6%) (табл. 1).

### Обсуждение

В научной литературе имеется достаточно большое количество исследований, показывающих влияние такого негативного психоэмоционального состояния, как враждебность, в отношении сердечно-сосудистых рисков и прогноза, такие же результаты нашли свое отражение и в последних Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ [1-3, 5, 8]. В тюменской популяции у мужчин 25-64 лет по дан-

**Таблица 1**

### Уровни враждебности у мужчин и женщин 25-64 лет в зависимости от возраста

Возрастные группы, годы	Число обследованных	Уровни враждебности					
		Низкий		Средний		Высокий	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
25-34	177/122	48/18	27,1/14,6*	51/24	28,8/19,5	78/82	44,1/65,9***
35-44	228/207	68/22	29,8/10,7...***	57/30	25,0/14,6**	103/153	45,2/74,6***
45-54	231/159	76/14	32,9/8,8***	46/39	19,9/24,5	109/106	47,2/66,7***
55-64	214/215	65/35	30,4/16,3***	39/41	18,2/19,1	110/139	51,4/64,7**
25-64	850/703	257/89	30,2/12,7***	193/134	22,7/19,1	400/480	47,1/68,2***

**Примечания:** 1. статистически значимые гендерные различия обозначены звездочкой в верхнем регистре; 2. статистически значимые различия показателей в каждой последующей возрастной группе обозначены звездочкой в нижнем регистре; 3. статистически значимые различия между различными уровнями враждебности:

Мужчины:

- 25-34: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,01$ ;
- 35-44: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 45-54: низкий-средний:  $p < 0,01$ ; низкий-высокий:  $p < 0,01$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 55-64: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ; низкий-средний:  $p < 0,01$ ;
- 25-64: низкий-средний:  $p < 0,001$ ; низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;

Женщины:

- 25-34: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 35-44: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 45-54: низкий-средний:  $p < 0,001$ ; низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 55-64: низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;
- 25-64: низкий-средний:  $p < 0,01$ ; низкий-высокий:  $p < 0,001$ ; средний-высокий:  $p < 0,001$ ;

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

ным предыдущих исследований также установлены ассоциации распространенности ишемической болезни сердца с высоким уровнем враждебности [9]. По данным Müller J, et al., увеличение риска развития ССЗ при наличии враждебности ассоциируется с социальными явлениями. Так, если в стабильном обществе при высоком уровне враждебности заболеваемость оказалась значительно ниже общепопуляционных значений, то в нестабильном обществе, напротив, заболеваемость оставалась такой же либо была выше [3]. Анализ данных исследования враждебности на новосибирской популяции показал, что среди мужчин с наличием враждебности в большей части популяции индекс социальной поддержки (ИСП) оценивался как низкий, тогда как ИСП традиционно выступает протективным фактором в отношении развития ССЗ [6]. В контексте с этим, негативную ситуацию по распространенности высокого уровня ВР в тюменской популяции с превалированием у женщин, так же как и в других подобных исследованиях, можно объяснить неблагоприятным профилем факторов хронического социального стресса: стресса в семье и на рабочем месте, преимущественно среди женщин, а также низким уровнем ИСП у мужчин [10-12].

Данные отечественных исследований показали, что высокая частота ССЗ в Сибири связана с широким распространением ПСФ, включая негативные психоэмоциональные состояния, в частности, враждебность [6, 8, 13]. В отношении возрастных тенденций распространенности ПСФ данные научных исследований являются противоречивыми, в то же время, в гендерном аспекте распространенность психологических факторов риска в популяциях в целом у женщин значительно превышает таковые у мужчин [14]. Такая же ситуация выявлена и в тюменской популяции, где распространенность негативных психоэмоциональных состояний у женщин превышала их

распространенность у мужчин [10]. Вместе с тем, негативные тенденции, касающиеся однонаправленного роста высоких уровней враждебности у лиц молодого возраста независимо от пола в тюменской популяции, вероятно, связаны с однонаправленным ростом других ПСФ в молодом возрасте, в т.ч. и факторов хронического социального стресса [11]. Возможно такие закономерности являются обоснованными, поскольку именно эта возрастная категория несет на себе основное бремя ответственности и вынуждена адаптироваться в реалиях экономических реформ [15].

В связи с этим, в соответствии с европейским и мировым опытом проведения превентивных мероприятий с использованием популяционной стратегии и стратегии высокого риска, необходимо отметить востребованность полученных данных при формировании научно-обоснованных профилактических программ, построенных с применением новых технологий дифференцированного приоритетного воздействия на уровни ПСФ с учетом половозрастных категорий [7, 15].

### **Заключение**

1. В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города выявлена неблагоприятная ситуация по распространенности враждебности, с существенным превалированием ее высокого уровня как у мужчин, так и у женщин во всем возрастном диапазоне.

2. В гендерном аспекте высокий уровень враждебности имел приоритет у женщин по общепопуляционному стандартизованному показателю по возрасту и в четырех десятилетиях жизни.

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

## Литература/References

- Nabi H, Singh-Manoux A, Ferrie J, et al. Hostility and depressive mood: results from the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol. Med.* 2010;40(3):405-13. doi:10.1017/S0033291709990432.
- Barefoot JC, Dahlstrom GW, Williams RB. Hostility, CHD incidence and total mortality: a 25-year follow-up study of 255 physicians. *Psychosom. Med.* 1983;45(1):59-63. doi:10.1097/00006842-198303000-00008.
- Müller J, Hallqvist J, Diderichsen F, et al. Do Episodes of Anger Trigger Myocardial Infarction? *Psychosom. Med.* 1999;61:842-9. doi:10.1097/00006842-199910000-00019.
- Brondolo E, Grantham K, Karlin W, et al. Trait hostility and ambulatory blood pressure among traffic enforcement agents: The effects of stressful social interactions. *Journal of Occupational Health Psychology.* 2009;14(2):110-21. doi:10.1037/a0014768.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25–64 years in Novosibirsk. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2016;(8)1:16-21. (In Russ.) Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А. и др. Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25–64 лет в Новосибирске. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;(8)1:16-21. doi:10.14412/2074-2711-2016-1-16-21.
- Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(1):5-13. (In Russ.) Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):5-13. doi:10.17116/terarkh20178915-13.
- Kravchenko AY, Labzhaniya NB, Bogomolova AD. Investigation of the relationship of aggressiveness and hostility with myocardial infarction. *Molodoy ucheny.* 2014;8:343-7. Кравченко А. Я., Лабжания Н. Б., Богомолова А. Д. Исследование связи агрессивности и враждебности с инфарктом миокарда. *Молодой ученый.* 2014;8:343-7.
- Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Association of high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among men aged 25-64. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(1):28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И. и др. Ассоциация высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин в возрасте 25-64 лет. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):28-31. doi:10.17116/terarkh201789128-31.
- Akimov AM, Gakova EI, Akimova AA, et al. The associations between parameters of stress in the workplace and nature of work in women of the urban population. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal.* 2016;31(4):76-9. (In Russ.) Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А. и др. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(4):76-9.
- Akimov AM. Stress in family and social support in men population. *Istoricheskaya i social'no-obrazovatel'naya mysl'.* 2013;6:103-5. (In Russ.) Акимов А. М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Историческая и социально-образовательная мысль.* 2013;6:103-5.
- Kjøllesdal MK, Ariansen I, Mortensen LH, et al. Educational differences in cardiovascular mortality: The role of shared family factors and cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health.* 2016;44(8):744-50. doi:10.1177/1403494816669427.
- Kayumova MM, Akimova EV, Gafarov VV, et al. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russ J Cardiol.* 2014;(8):68-72. (In Russ.) Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В. и др. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):68-72. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
- Versey H, Kaplan G. Mediation and Moderation of the Association Between Cynical Hostility and Systolic Blood Pressure in Low-Income Women. *Health Education & Behavior.* 2011;39(2):219-28. doi:10.1177/1090198111414884.
- Briggs A, Wolstenholme J, Blakely T, et al. Choosing an epidemiological model structure for the economic evaluation of non-communicable disease public health interventions. *Popul Health Metr.* 2016;14:17. doi:10.1186/S12963-016-0085-1.

## Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией

Антропова О. Н., Силкина С. Б., Полякова И. Г., Перевозчикова Т. В.

**Цель.** Определить частоту ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и выявить ассоциацию с гемодинамическими показателями и факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста с предгипертензией (преАГ) и артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В 1 группу включены 47 пациентов с преАГ, во 2 группу 65 лиц с нелеченной АГ в возрасте 25-44 лет. Суточное мониторирование проводилось в течение 24 ч устройством ВрLAV (ООО "Петр Телегин"). Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвукового аппарата EnVisorC (Philips, Голландия). Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Установлено, что концентрическое ремоделирование ЛЖ имели 2,4% и 17,0% ( $p=0,002$ ), а гипертрофию ЛЖ — 9,5% и 12,0% пациентов с преАГ и АГ, соответственно. В 1 группе обнаружена умеренная положительная взаимосвязь соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) со среднесуточным аортальным давлением ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ), а так же зависимость индекса аугментации с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) и с относительной толщиной стенок ЛЖ (ОТС) ( $r=-0,7$ ,  $p<0,05$ ). Для пациентов с АГ выявлена корреляционная взаимосвязь ИММ ЛЖ и размеров левого предсердия со снижением периферического систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в ночные часы; среднедневного аортального давления и Е/А ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), толщиной задней стенки ЛЖ ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) и конечного диастолического объема ЛЖ ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ). Выявлено прямое влияние ИМТ и окружности талии, значения мочевой кислоты на показатели ЭхоКГ у пациентов с преАГ и АГ.

**Заключение.** Несмотря на возраст, молодые пациенты с преАГ и АГ могут иметь концентрическое ремоделирование и гипертрофию ЛЖ. Геометрия ЛЖ имеет взаимосвязь с показателями ожирения и мочевой кислотой, при преАГ — с сосудистой жесткостью и суточным аортальным давлением, при АГ — артериальным давлением суточным периферическим и центральным.

**Ключевые слова:** молодые пациенты, предгипертензия, артериальная гипертензия, концентрическое ремоделирование, гемодинамические характеристики, суточное артериальное давление, факторы риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Антропова О. Н.\* — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Силкина С. Б. — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0001-8282-2574, Полякова И. Г. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0001-5575-2451, Перевозчикова Т. В. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1241-2948.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
antropovaon@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка, преАГ — предгипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, Е, см/с — пиковая скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу левого желудочка, А, см/с — пиковая скорость трансмитрального потока в фазу систолы левого предсердия, Е/А — соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока.

Рукопись получена 19.03.2020

Рецензия получена 18.05.2020

Принята к публикации 03.06.2020



**Для цитирования:** Антропова О. Н., Силкина С. Б., Полякова И. Г., Перевозчикова Т. В. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3797. doi:10.15829/1560-4071-2020-3797

## Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension

Antropova O. N., Silkina S. B., Polyakova I. G., Perevozchikova T. V.

**Aim.** To assess the prevalence of left ventricular (LV) remodeling and identify its association with hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors in young patients with prehypertension (preHTN) and hypertension (HTN).

**Material and methods.** Group 1 ( $n=47$ ) included patients with preHTN, group 2 ( $n=65$ ) — patients with untreated HTN (age — 25-44 years). We performed 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring using a ВрLAV monitor (ООО Petr Telegin). Echocardiography was carried out using a EnVisorC ultrasound system (Philips, Netherlands). Statistical analysis was performed using the software package Microsoft Excel 2010.

**Results.** We revealed that 2,4% and 17,0% ( $p=0,002$ ) of patients with preHTN and HTN had LV concentric remodeling, respectively; LV hypertrophy was recorded in

9,5% and 12,0% of patients, respectively. In group 1, a moderate positive relationship was found between the ratio of early to late peak velocities (Е/А) and the average 24-hour aortic BP ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) was revealed. We also identified correlation of the augmentation index with the LV mass index (LVMI) ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) and LV relative wall thickness (RWT) ( $r=-0,7$ ,  $p<0,05$ ). In hypertensive patients, a correlation of LVMI and left atrial dimensions with a decrease in peripheral systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at night was found. A correlation of average 24-hour aortic BP and Е/А ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), LV posterior wall thickness ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) and LV end-diastolic volume ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) was also revealed. A direct effect of BMI, waist circumference, uric acid values on echocardiographic data in patients with preHTN and HTN was detected.

**Conclusion.** Despite the age, young patients with preHTN and HTN can have LV concentric remodeling and hypertrophy. LV geometry is correlated with obesity and uric acid values; in preHTN patients — with vascular stiffness and 24-hour aortic BP, in HTN patients — with 24-hour central and peripheral BP.

**Key words:** young patients, prehypertension, hypertension, concentric remodeling, hemodynamic characteristics, 24-hour blood pressure, risk factors.

**Relationships and Activities:** none.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Antropova O.N.\* ORCID: 0000-0002-6233-7202, Silkina S.B. ORCID: 0000-0001-8282-2574, Polyakova I.G. ORCID: 0000-0001-5575-2451, Perevozchikova T.V. ORCID: 0000-0002-1241-2948.

\*Corresponding author:  
antropovaon@mail.ru

**Received:** 19.03.2020 **Revision Received:** 18.05.2020 **Accepted:** 03.06.2020

**For citation:** Antropova O.N., Silkina S.B., Polyakova I.G., Perevozchikova T.V. Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3797. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3797

Высокое или повышенное артериальное давление (АД) продолжает оставаться актуальной проблемой во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ) или предгипертензия (преАГ), отдельно или в сочетании с другими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение и сахарный диабет (СД), увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. ПреАГ и АГ определяет ~6,7 млн смертей от инсульта и 7,4 млн смертей от ишемической болезни сердца [1].

В 2017г Американский колледж кардиологов (ACC)/Американская кардиологическая ассоциация (АНА) опубликовали новое, более строгое определение гипертензии, включив категорию высокого нормального давления как первую стадию АГ. Тем не менее, вопрос о прогностическом значении этой стадии все еще остается спорным. ПреАГ, промежуточная стадия между АГ и нормальным АД, связана с субклиническим атеросклерозом и повреждением органов-мишеней [2]. У пациентов с преАГ, у которых АД прогрессировало до устойчивой АГ, риск развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) был выше по сравнению с постоянными нормотензивными пациентами [3]. Есть мнение, что даже если в анамнезе не было хронического заболевания почек, СД ПреАГ следует проводить профилактику и, возможно, лечить, т.к. высокое пульсовое давление или высокое систолическое артериальное давление (САД) связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормотензивными пациентами [4]. Согласно исследованию, проведенному в Тегеране, лица с преАГ в старших возрастных группах имеют больше сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) как у женщин, так и у мужчин [5]. Результаты исследования бессимптомных пациентов с преАГ позволяют предположить, что традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) у этих субъектов могут быть более значимыми, чем амбулаторная гипертензия, для прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 20 лет [6]. Тем не менее, остается не изученным, насколько ФР, сопутствующие повышенному АД, способны влиять на фор-

мирование поражения органов, ассоциированное с преАГ.

Цель исследования: определить частоту ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и выявить ассоциацию с гемодинамическими показателями и факторами ССР у пациентов молодого возраста с преАГ и АГ.

#### Материал и методы

Выполнено одномоментное поперечное исследование, в которое выборочно было включено 112 человек с преАГ (высокое нормальное офисное АД) или АГ в возрасте 25–44 лет. Набор пациентов осуществлялся в рамках амбулаторного поликлинического приема КГБУЗ “Диагностический центр Алтайского края” и на базе терапевтического отделения ЧУЗ “Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Барнаул”. Критериями включения были: молодой возраст, наличие преАГ или нелеченной эссенциальной АГ (пациенты не получали регулярной медикаментозной терапии). Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные клинические состояния, СД (типы 1 или 2), нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, наследственно-дегенеративные заболевания, онкологические заболевания, послеоперационный период. Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение клинического, лабораторного, инструментального исследований, проведение лечебно-профилактических мероприятий. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 17.11.2014г).

Во время врачебного приема пациентам проводилась оценка антропометрических параметров (рост, м; вес, кг) и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле  $\text{вес, кг/рост, м}^2$ . Оценивалась окружность талии, измеряемая на уровне середины расстояния между

нижним краем реберной дуги и верхней подвздошной остью. За избыточный вес принимались показатели ИМТ в пределах  $25-29 \text{ кг/м}^2$ , за ожирение принимались показатели  $30 \text{ кг/м}^2$  и более. За абдоминальное ожирение принимали показатели окружности талии  $>80 \text{ см}$  у женщин, и  $>94 \text{ см}$  у мужчин.

Офисная оценка АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась на обеих руках автоматическим тонометром "OMRON M2 Basic" с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3 \text{ мм рт.ст.}$  (ESH, 2002), согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018).

Объем лабораторных исследований включал определение уровня глюкозы в образцах сыворотки крови, тест нарушения толерантности к глюкозе (по показаниям), оценка липидного спектра (липидограмма), определение уровня мочевой кислоты. Для оценки нарушения углеводного обмена применялись критерии гипергликемии — натощак  $5,6-6,9 \text{ ммоль/л}$ , для нарушения толерантности к углеводам критерии гликемии, после приема  $75 \text{ г}$  глюкозы через  $2 \text{ ч}$  —  $>7,8-11,0 \text{ ммоль/л}$ . Дислипидемия определялась по уровню общего холестерина в сыворотке  $>4,9 \text{ ммоль/л}$ , по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности  $>3,0 \text{ ммоль/л}$ , холестерина липопротеидов высокой плотности  $<1,0 \text{ ммоль/л}$  у мужчин и  $<1,2 \text{ ммоль/л}$  у женщин, по уровню триглицеридов  $>1,7 \text{ ммоль/л}$ . Гиперурикемия диагностировалась при повышении мочевой кислоты в сыворотке крови  $>339,2 \text{ мкмоль/л}$ .

Суточное мониторирование проводилось в течение  $24 \text{ ч}$  прибором VpLAV (ООО "Петр Телегин") с интегрированной системой Vasotens®, позволяющей оценивать показатели центрального АД наряду с АД на плечевой артерии. Проводился анализ следующих показателей: среднее САД и среднее диастолическое АД (ДАД) в дневное время, среднее САД и среднее ДАД в ночное время, среднее пульсовое АД, степень ночного снижения САД и ДАД. Для оценки параметров центральной гемодинамики использовались показатели: среднее САД и ДАД аорты в течение суток, дневные и ночные часы, среднее пульсовое давление аорты, индекс амплификации и индекс аугментации. Индекс аугментации или индекс прироста пульсовой волны, представлен в процентах и равен соотношению амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. За амплификацию пульсового давления принималось отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению. Для индекса аугментации в аорте и для амплификации пульсового АД существует зависимость от ЧСС, поэтому в исследовании анализировались эти индексы, приведенные к ЧСС  $75 \text{ уд./мин}$ . В зави-

симости от показателей офисного и суточного АД, пациенты были распределены на группы: 1 группа включала  $47$  человек с преАГ (при офисном АД  $120/80-139/89 \text{ мм рт.ст.}$  и нормальных значениях суточного АД), вторая  $65$  пациентов с АГ (при офисном АД  $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$ , среднесуточных показателях АД днем  $\geq 135/85 \text{ мм рт.ст.}$ , АД  $\geq 120/70 \text{ мм рт.ст.}$  в ночное время, и среднесуточное АД  $130/80 \text{ мм рт.ст.}$ ). Инструментальные методы диагностики включали эхокардиографию с доплерографией, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Эхокардиография проводилась с помощью ультразвукового аппарата EnVisorC фирмы Philips (Голландия) датчиком частотой  $3,5 \text{ МГц}$  по стандартной методике, из стандартных доступов, при этом пациент в спокойном состоянии лежал на левом боку. Исследование проводилось в М-В-режиме, с использованием непрерывно волнового, импульсного и цветного доплеров. Рассчитывался индекс массы миокарда (ИММ ЛЖ) и индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС), на основании которых определялся тип ремоделирования: нормальная геометрия ЛЖ: ИММ ЛЖ  $\leq 115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $\leq 95 \text{ г/м}^2$  у женщин, ОТС  $\leq 0,42$ ; концентрическое ремоделирование ЛЖ: ИММ ЛЖ  $\leq 115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $\leq 95 \text{ г/м}^2$  у женщин, ОТС  $>0,42$ ; концентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММ ЛЖ  $>115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $>95 \text{ г/м}^2$  у женщин, ОТС  $>0,42$ ; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММ ЛЖ  $>125 \text{ г/м}^2$  и  $>95 \text{ г/м}^2$  у женщин, ОТС  $\leq 0,42$ . Трансмитральный кровоток оценивался в импульсно-волновом доплеровском режиме, с определением его максимальной скорости в раннюю диастолу (Е, см/с) и систолу предсердий (А, см/с) с последующим расчетом соотношения скоростей (Е/А). Согласно рекомендациям European Association of Cardiovascular Imaging (2016г) за отсутствие диастолической дисфункции принимались показатели Е/А в пределах  $0,8-1,5$  с учетом объема левого предсердия до  $34 \text{ мл/м}^2$ . В случае снижения Е/А  $<0,8$  диагностировалась диастолическая дисфункция 1 степени, в случае Е/А  $0,8-1,5$  и Е/А  $>1,5$  при объеме левого предсердия  $>34 \text{ мл/м}^2$  диагностировалась диастолическая дисфункция 2 и 3 степени, соответственно.

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010. Данные представлены в виде частоты встречаемости (%) и средних значений, для которых рассчитано стандартное отклонение. Сравнение номинальных признаков независимых выборок проводили посредством двустороннего анализа долей, а также при помощи критерия Манна-Уитни (STATISTICA 10.0, Statsoft Inc.). Нулевую статистическую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Расчеты проводились в пакете SPSS. Расчет коэффициентов корреляции производился по формуле Пирсона (предпоч-

Таблица 1

**Взаимосвязь ремоделирования ЛЖ с гемодинамическими показателями и ФР у пациентов с преАГ**

Показатель	Средне-ночное САДа	Индекс аугментации	Окружность талии	ИМТ	Мочевая кислота
ИММ ЛЖ	-	r=0,57*	0,56*	0,47*	0,51*
Е/А	r=0,66*	-	-	-	-
ОТС	-	-0,7*	-	-	0,48*

Примечание: \* — достоверность p<0,05.

Сокращения: САДа — систолическое аортальное давление, r — коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 2

**Взаимосвязь ремоделирования ЛЖ с гемодинамическими показателями и ФР у пациентов с АГ**

	Снижение ночного САД		Средне-дневное САДа	Пульсовое АДа	Окружность талии	ИМТ	Мочевая кислота
	САД	ДАД					
ИММ ЛЖ	r=-0,3*	-	-	-	r=0,32*	-	r=0,47*
Е/А	-	-	r=-0,58*	-	-	-	-
ЛП	r=-0,47*	r=-0,33*	-	-	-	-	-
тМЖП	-	-	-	-	r=0,4*	r=0,4*	-
тЗСЛЖ	-	-	r=0,53*	-	r=0,4*	r=0,4*	-
КДО	-	-	r=0,45*	-	-	-	r=0,61*
КСО	-	-	-	r=0,42*	-	-	r=0,47*

Примечание: \* — достоверность p<0,05.

Сокращения: АДа — центральное аортальное давление, ЛП — левое предсердие, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка, тЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, r — коэффициент корреляции Спирмена.

тителен для количественных параметров), по формуле Спирмена (предпочтителен для номинальных параметров). Для интерпретации коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока.

**Результаты**

Всего обследовано 112 человек, из них 81 мужчина и 31 женщина. Средний возраст обследуемых составил 34,7±3,2 лет. В 1 группе состояло 47 человек, средний возраст обследуемых составил 33,1±7,5 лет, в группе с АГ состояло 65 человек со средним возрастом 36,4±6,6 лет. Средние показатели офисного АД у пациентов с преАГ составили для САД — 132,0±10,4 мм рт.ст., для ДАД — 85±8,5 мм рт.ст. У пациентов с АГ среднее САД было 143,0±14,7 мм рт.ст., ДАД — 90,8±10,9 мм рт.ст.

При сопоставлении частоты поражения сердца установлено, что концентрическое ремоделирование имели 2,4% и 17,0%, а ГЛЖ — 9,5% и 12,0% пациентов с преАГ и АГ, соответственно. Таким образом, на стадии преАГ концентрическое ремоделирование ЛЖ встречалось в 7,1 (p=0,002) раз реже, чем при АГ, но по частоте ГЛЖ группы не отличались. При оценке влияния гемодинамических характеристик на показатели ремоделирования ЛЖ при преАГ (табл. 1), обнаружена умеренная положительная взаимосвязь соотношения Е/А со среднесуточным аортальным САД, а также зависимость индекса аугментации

с ИММ ЛЖ и с ОТС. Обращает на себя внимание, что у молодых пациентов 1 группы не выявлена взаимосвязь между уровнем периферического АД и ремоделированием сердца. Имелась умеренная положительная корреляция ИММ ЛЖ с окружностью талии, ИМТ и уровнем мочевой кислоты. Обнаружена прямая зависимость мочевой кислоты и ОТС у лиц 1 группы. Для пациентов с АГ (табл. 2) выявлена корреляционная взаимосвязь ИММ ЛЖ и размеров левого предсердия со снижением периферического САД и ДАД в ночные часы; среднедневного аортального САД с показателем диастолической функции (Е/А), толщиной задней стенки ЛЖ и конечным диастолическим объёмом. Аналогично 1 группе, выявлено прямое влияние ИМТ и окружности талии, значения мочевой кислоты на показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ.

**Обсуждение**

Несмотря на молодой возраст, пациенты в нашем исследовании уже имели признаки кардиального поражения (11,9% и 19,0%, соответственно, при преАГ и АГ). При этом частота ГЛЖ была сопоставима при преАГ и нелеченной АГ, а концентрическое ремоделирование обнаружено с 7-кратным увеличением при АГ по сравнению с преАГ. Вопрос прогностической важности возраста начала гипертонии изучался в исследовании CARDIA, именно АГ

в возрасте <45 лет была связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [7]. Важно, что масса миокарда ЛЖ и ИММ ЛЖ (наряду с ожирением, курением, гиперхолестеринемией) были предикторами КТ-детектируемой ишемической болезни сердца у молодых людей в возрасте  $\leq 40$  лет [8]. Геометрическая адаптация ЛЖ и связанный с этим ССР могут быть связаны с дифференциальным влиянием ФР и гемодинамических показателей. Знания по данному вопросу являются ограниченными, но полученные данные, с нашей точки зрения, могут представлять особый интерес, определяя профилактическую/лечебную стратегию у молодых пациентов с преАГ.

Полученные нами данные свидетельствуют, что окружность талии и ИМТ связаны с ГЛЖ. Стоит подчеркнуть, что в исследовании Feng P, et al. изучалась связь между показателями ожирения и массой ЛЖ у пациентов с ожирением и гипертонией разного возраста. Показано, что в подгруппе пациентов в возрасте <65 лет как САД, так и висцеральное ожирение были ФР развития ГЛЖ, возрасте  $\geq 65$  лет не было никакой связи между ожирением и ГЛЖ [9]. Интересно, что в проведенном нами исследовании связь показателей ожирения и ремоделирования миокарда прослеживается как в группе с АГ, так и в группе с преАГ. В то время как в опубликованном ранее исследовании с участием нормотензивных, недиабетических пациентов с ожирением, увеличение ГЛЖ не было связано с ИМТ и инсулинорезистентностью [10]. Нами получены данные, свидетельствующие о прямой умеренной взаимосвязи уровня мочевого кислоты с ИММ ЛЖ у молодых пациентов с преАГ и АГ, а также с конечными систолическим и диастолическим объемами ЛЖ у лиц с АГ. Следует учесть, что включенные в исследование пациенты были преимущественно мужчинами и не получали медикаментозное лечение (включая диуретики). Сопоставимые данные были получены другими исследователями. Обнаруживалась ассоциация мочевого кислоты с ГЛЖ у больных АГ, не получающих диуретики [11]. Сывороточный уровень мочевого кислоты расценивается как ФР сердечно-сосудистых заболеваний, имеющий положительную корреляцию с уровнями нескольких воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP), интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-18 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Кроме того, гиперурикемия является предиктором неблагоприятных исходов при различных заболеваниях, включая острый инсульт, застойную сердечную недостаточность и хроническое заболевание почек. Тем не менее, роль мочевого кислоты в начальном ремоделировании ЛЖ не полностью изучена. Может ли снижение мочевого кислоты повлиять на прогрессирование структурно-функциональной перестройки сердца, являющейся важной в развитии сердечной недостаточности с со-

храненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов, тоже еще предстоит выяснить [12].

Наши результаты показали, что у молодых пациентов с преАГ Е/А имело умеренную зависимость только от среднего ночного АД, а при АГ — среднедневного АД; влияния ФР на обсуждаемый показатель выявлено не было. Детерминанты диастолической функции ЛЖ при АГ изучались в исследовании Young Finns Study у 34-49-летних участников [13]. В многомерной модели САД ( $p < 0,005$ ), женский пол ( $p < 0,005$ ), возраст ( $p < 0,005$ ), окружность талии ( $p = 0,024$ ), курение ( $p = 0,028$ ), сывороточная аланинаминотрансфераза ( $p = 0,032$ ) были напрямую связаны с отношением Е/ $\dot{e}$ . У лиц с преАГ уровень периферического АД при суточном мониторинге не был связан с геометрией сердца, однако при АГ имелась связь снижения САД и ДАД в ночное время с размером левого предсердия и ИММ ЛЖ (только для САД). Представляет интерес, выявленная нами зависимость ремоделирования с показателями центрального АД и артериальной жесткости. У лиц с преАГ индекс аугментации имел корреляционную взаимосвязь с ИММ ЛЖ и ОТС. У пациентов с АГ пульсовое давление в аорте влияло на конечный систолический объем. Учитывая, что увеличение ИММ ЛЖ и повышение жесткости являются признанными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, нацеливание на их коррекцию потенциально может улучшить прогноз у пациентов с АГ и преАГ. Это особенно актуально для молодых людей, у которых жесткость аорты и ремоделирование сердца могут быть обратимыми. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы. В рамках исследования Bogalusa Heart Study, влияние факторов ССР и показателей артериальной жесткости на типы геометрии ЛЖ были изучены в большой когорте молодых людей. Увеличение пульсового давления, наличие СД и увеличение ИМТ были связаны с концентрической гипертрофией по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ [14]. В пилотном исследовании молодых людей (в возрасте <40 лет) с диабетом типа 2 продемонстрировали корреляцию между растяжимостью аорты и концентрическим ремоделированием ЛЖ [15, 16].

### Заключение

1. Концентрическое ремоделирование имели 2,4% пациентов с преАГ, и в 7 раз больше (17,0%) при АГ. ГЛЖ выявлена у 9,5% и 12,0% пациентов с преАГ и АГ, соответственно.
2. У молодых лиц с преАГ показана корреляционная зависимость показателей ремоделирования миокарда с центральным ночным САД и сосудистой жесткостью (индексом аугментации), окружностью талии и ИМТ, уровнем мочевого кислоты.
3. У пациентов с нелеченной АГ молодого возраста выявлена взаимосвязь структурного ремоделирова-

ния ЛЖ с периферическим АД (снижение ночного САД и ДАД), центральным САД и ПД, а также показателями ИМТ и окружностью талии, уровнем мочевой кислоты.

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

### Литература/References

- Naidu BM, Yusoff MFM, Abdullah S, et al. Factors associated with the severity of hypertension among Malaysian adults. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0207472. doi:10.1371/journal.pone.0207472.
- Lyu QS, Huang YQ. The Relationship between Serum Total Bilirubin and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Prehypertension. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018;48(6):757-63.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. High Normal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy Echocardiographic Findings From the PAMELA Population. *Hypertension*. 2019;73(3):612-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114.
- Oh HJ, Lee S, Lee EK, et al. Association of blood pressure components with mortality and cardiovascular events in prehypertensive individuals: a nationwide population-based cohort study. *Ann. Med.* 2018;50(5):443-52. doi:10.1080/07853890.2018.1492146.
- Ramezankhani A, Harati H, Bozorgmanesh M, et al. Diabetes Mellitus: Findings from 20 Years of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16(4 Suppl):e84784. doi:10.5812/ijem.84784.
- Pannarale G, Moroni C, Acconcia MC, et al. The Natural History of Prehypertension. A 20-year Follow-Up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(6):1329-34.
- Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension, HYPERTENSION AHA*11913069 2019 Jul 1[Online ahead of print] doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13069.
- Cho JY, Sun JS, Sur YK, Park JS. Between Left Ventricular Mass and Coronary Artery Disease in Young Adults: A Single-Center Study Using Cardiac Computed Tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31 Suppl 2:187-96. doi:10.1007/s10554-015-0772-1.
- Feng P, Huang Y, Wang S, et al. Analysis of the Associations Between Obesity Indices and Left Ventricular Mass. *Cardiology.* 2018;141(4):183-9. doi:10.1159/000496177.
- Bulut C, Helvacı A, Adas M, et al. The Relationship Between Left Ventricular Mass and Insulin Resistance in Obese Patients. *Indian Heart J.* 2016;68(4):507-12. doi:10.1016/j.ihj.2015.11.031.
- Yamauchi Y, Fujita SI, Shibata K, et al. Is Serum Uric Acid Independently Associated With Left Ventricular Mass Index, Ejection Fraction, and B-Type Natriuretic Peptide Among Female and Male Cardiac Patients? *Int Heart J.* 2017 Aug 3;58(4):562-9. doi:10.1536/ihj.16-359.
- Fang X, Pan C, Chen Y, et al. Assessment of subclinical left ventricular changes in essential hypertensive patients with hyperuricemia: A three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(1):93-9. doi:10.1080/10641963.2016.1210626.
- Miyoshi H, Oishi Y, Mizuguchi Y, et al. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(2):155-65. doi:10.3109/10641963.2014.933962.
- Heiskanen JS, Ruohonen S, Rovio SP, Kytö V. Determinants of left ventricular diastolic function. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Echocardiography.* 2019;36(5):854-61. doi:10.1111/echo.14321.
- Toprak A, Reddy J, Chen W, et al. Relation of Pulse Pressure and Arterial Stiffness to Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Young Men (From the Bogalusa Heart Study) *Am J Cardiol.* 2009;103:978-84. doi:10.1016/j.amjcard.2008.12.011.
- Gulsin GS, Swarbrick DJ, Hunt WH, et al. Relation of Aortic Stiffness to Left Ventricular Remodeling in Younger Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2018;67(7):1395-400. doi:10.2337/db18-0112.

## Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. Л., Романова Т. И.

**Цель.** Определить частоту встречаемости артериальной гипертензии (АГ) у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) и установить возможные ассоциации АГ с другими факторами риска (ФР) (ожирением, дислипидемией (ДЛП), глюкозой плазмы (ГП)  $\geq 7,0$  ммоль/л, курением, потреблением алкоголя).

**Материал и методы.** В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследовано 44 больных ОП, 97 больных ХП и 45 больных РПЖ, группы были сравнимы по полу/возрасту. Диагноз АГ выставляли согласно критериям Российского кардиологического общества (2020).

**Результаты.** АГ значительно чаще встречалась у больных РПЖ (55,6%), чем у больных ОП (25,0%) ( $\chi^2=8,6$ ,  $p=0,003$ ); у больных ХП частота АГ (39,2%) не отличалась от таковой при ОП или РПЖ. Среди больных ОП с АГ определены более высокие уровни триглицеридов (ТГ) ( $U=88,0$ ,  $p=0,010$ ), ГП ( $U=89,5$ ,  $p=0,011$ ), чем у больных ОП без АГ. У больных ХП с АГ ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л отмечали в 3 раза чаще, чем у больных ХП без АГ ( $\chi^2=16,2$ ,  $p<0,001$ ). У больных РПЖ с АГ определен более высокий средний уровень индекса массы тела (ИМТ) ( $F=7,8$ ,  $p=0,008$ ) и реже встречалась нормальная масса тела, чем у больных РПЖ без АГ (28,0 и 65,0%,  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,013$ ). У больных ХП повышалось вероятность выявления АГ увеличение ГП на 1 ммоль/л (Exp (V))=1,933, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,350-2,767,  $p<0,001$ ) или ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> (Exp (V))=1,224, 95% ДИ 1,085-1,380,  $p=0,001$ ); у больных РПЖ повышалось вероятность выявления АГ увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> (Exp (V))=1,394, 95% ДИ 1,057-1,840,  $p=0,019$ ) или возраста на 1 год (Exp (V))=1,251, 95% ДИ 1,052-1,489,  $p=0,011$ ).

**Заключение.** АГ чаще отмечали у больных РПЖ, чем у больных ОП, у больных ХП частота АГ не отличалась от таковой при ОП или РПЖ. АГ являлась кофактором к другим метаболическим ФР (ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л, ожирению) у больных с ОП или ХП, поведенческие ФР, наоборот, реже встречались у больных ОП или ХП с АГ. Отмечена прямая ассоциация между АГ и ГП или ИМТ у больных ХП; между АГ и ИМТ ИЛИ ВОЗРАСТОМ у БОЛЬНЫХ РПЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, липиды, глюкоза, острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы "Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических

заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению" № АААА-А17-117112850280-2.

научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Григорьева И. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории, ORCID: 0000-0003-0069-7744, ResearcherID: AAF-9998-2020, Ефимова О. В.\* — аспирант, ORCID: 0000-0003-1874-8458, Суворова Т. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5809-2241, Тов Н. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2000-803X, Романова Т. И. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-8514-2304.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kukisyak@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГаХС — гипоальфахолестеринемия, ГП — глюкоза плазмы, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ИзбМТ — избыточная масса тела, МТ — масса тела, ОП — острый панкреатит, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПЖ — поджелудочная железа, РПЖ — рак поджелудочной железы, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХП — хронический панкреатит.

Рукопись получена 04.04.2020

Рецензия получена 19.05.2020

Принята к публикации 25.05.2020



**Для цитирования:** Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. Л., Романова Т. И. Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3823. doi:10.15829/1560-4071-2020-3823

## Prevalence of hypertension, levels of lipids and blood glucose in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer

Grigorieva I. N., Efimova O. V., Suvorova T. S., Tov N. L., Romanova T. I.

**Aim.** To determine the prevalence of hypertension (HTN) in patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP), pancreatic cancer (PC) and establish associations of HTN with other risk factors (obesity, dyslipidemia (DLP), plasma glucose  $\geq 7,0$  mmol/l, smoking, alcohol consumption).

**Material and methods.** This observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled study included 44 patients with AP, 97 patients with CP and 45 patients with PC. The groups were comparable by sex and age. The HTN was diagnosed according to the criteria of Russian Society of Cardiology (2020).

**Results.** HTN was much more common in patients with PC (55,6%) than in patients with AP (25,0%) ( $\chi^2=8,6$ ,  $p=0,003$ ). In patients with CP, the prevalence of HTN (39,2%) did not differ from those with AP or PC. Among patients with AP and HTN, higher levels of triglycerides (TG) ( $U=88,0$ ,  $p=0,010$ ) and glucose ( $U=89,5$ ,  $p=0,011$ ) than in non-HTN patients with AP were determined. In HTN patients with CP, glucose  $\geq 7,0$  mmol/l was recorded 3 times more often than in non-HTN patients with CP ( $\chi^2=16,2$ ,  $p=0,000$ ). In patients with PC and HTN, a higher mean body mass index (BMI) ( $F=7,8$ ,  $p=0,008$ ) and less common normal body weight than in non-HTN

patients with PC (28,0 and 65,0%,  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,013$ ) was revealed. In patients with CP, increased glucose levels by 1 mmol/l (Exp (B)=1,933, 95% confidence interval (CI) 1,350-2,767,  $p=0,000$ ) or BMI by 1 kg/m<sup>2</sup> (Exp (B)=1,224, 95% CI 1,085-1,380,  $p=0,001$ ) raised the probability of HTN; in patients with PC, increased BMI by 1 kg/m<sup>2</sup> (Exp (B)=1,394, 95% CI 1,057-1,840,  $p=0,019$ ) or age by 1 year (Exp (B)=1,251, 95% CI 1,052-1,489,  $p=0,011$ ) raised the probability of HTN.

**Conclusion.** HTN was more often observed in patients with PC than in those with AP. In patients with CP, the prevalence of HTN did not differ from those with AP or PC. HTN was a cofactor to other metabolic risk factors (glucose  $\geq 7,0$  mmol/l, obesity) in patients with AP or CP; behavioral risk factors, on the contrary, were less common in HTN patients with AP or CP. In patients with CP, there was a direct association of HTN with glucose levels or BMI, and in patients with PC — HTN with BMI or age.

**Key words:** hypertension, lipids, glucose, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer.

**Relationships and Activities.** This study was carried within the State Assignment on the theme "Epidemiological monitoring of the public health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms for the development

of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention, and treatment" № AAAA-A17-117112850280-2.

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Grigorieva I. N. ORCID: 0000-0003-0069-7744, ResearcherID: AAF-9998-2020, Efimova O. V.\* ORCID: 0000-0003-1874-8458, Suvorova T. S. ORCID: 0000-0001-5809-2241, Tov N. L. ORCID: 0000-0002-2000-803X, Romanova T. I. ORCID: 0000-0001-8514-2304.

\*Corresponding author: kukisyak@mil.ru

**Received:** 04.04.2020 **Revision Received:** 19.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020

**For citation:** Grigorieva I. N., Efimova O. V., Suvorova T. S., Tov N. L., Romanova T. I. Prevalence of hypertension, levels of lipids and blood glucose in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3823. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3823

Глобальные оценки заболеваемости и смертности для острого панкреатита (ОП) равны 33,7 случая (95% доверительный интервал (ДИ) 23,33–48,81) и 1,60 смертей (95% ДИ 0,85–1,58), для хронического панкреатита (ХП) — 9,62 случаев (95% ДИ 7,86–11,78) и 0,09 смертей (95% ДИ 0,02–0,47), для рака поджелудочной железы (РПЖ) — 8,14 случаев (95% ДИ 6,63–9,98) и 6,92 смертей (95% ДИ 3,72–12,89) на 100 тыс. населения в год [1]. Глобальная распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 31,1% по результатам систематического анализа популяционных исследований из 90 стран [2]. Являясь, с одной стороны, самостоятельным заболеванием, с другой стороны, общепризнанным фактором риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, АГ представляет интерес для всестороннего изучения коморбидности данной патологии. Высокая распространенность АГ и заболеваний желудочно-кишечного тракта в общей популяции обуславливают актуальность поиска возможных ассоциаций между ними. Ранее нами опубликован систематический обзор по коморбидности АГ и желчно-каменной болезни (ЖКБ), где были представлены доказательства связи между ЖКБ и толщиной "интима-медиа" сонных артерий как маркера атеросклероза, освещены основные механизмы, ответственные за развитие АГ при ЖКБ [3]. При изучении ФР болезней поджелудочной железы (ПЖ) мы обратили внимание на то, что имеются некоторые данные о негативном влиянии АГ на состояние ПЖ. Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы ассоциирована с системным и локальным сужением кровеносных сосудов, и, в частности, сосудов ПЖ; ограничение кровотока ПЖ приводит к гипоперфузии, ишемии и, как следствие, увеличению секреции оксида азота и активных форм кислорода, которые уменьшают продолжительность жизни  $\beta$ -клеток, продуцирующих инсулин [4]. В исследовании Liu R, et al. (2014) в экзокринной ПЖ обнаружена

местная островковая ангиотензин-генерирующая система, которая играет важную роль в физиологической регуляции секреции инсулина [5]. Дисбаланс ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/АПФ2 играет важную роль в патогенезе тяжелого ОП, при котором отношение экспрессии АПФ2 в ПЖ к экспрессии АПФ значительно снижено и соответствует тяжести заболевания [6].

Цель: определить частоту АГ у больных ОП, ХП и РПЖ и установить возможные ассоциации АГ с другими ФР (ожирением, дислипидемией (ДЛП), глюкозой плазмы (ГП)  $\geq 7,0$  ммоль/л, курением, потреблением алкоголя).

### Материал и методы

Наблюдательное многоцентровое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу "серия случаев". Поиск участников исследования проводился в лечебных учреждениях Новосибирской области: Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области "Городская клиническая больница № 7", Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины — филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области "Государственная Новосибирская областная клиническая больница". На этапе стационара в исследование включено 186 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ). Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента. Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25

и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология. Исследование проведено с 2014 по 2019гг. Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Диагноз РПЖ подозревали на основании данных инструментальных методов исследования, верифицировали морфологическим исследованием операционного материала. Все больные заполняли опросники по степени выраженности клинических признаков болезней ПЖ, наличие сопутствующих заболеваний — сахарного диабета (СД), ДЛП, АГ, и опросники по курению, употреблению алкоголя. В опроснике по курению больные ОП, ХП, РПЖ отмечали курение табака в настоящее время и в прошлом, частоту курения, количество выкуриваемых сигарет, возраст начала курения и стаж курения. Курящими считались пациенты, выкуривающие 1 и более сигарет в день. По статусу курения все больные были разделены на 3 группы: никогда не курившие табак, отказавшиеся от курения табака и курящие табак. В нашем исследовании все 15 больных, отказавшихся от курения табака, сделали это >6 мес. назад. Для выявления лиц группы риска и злоупотребляющих алкоголем, всем пациентам был проведен тест “AUDIT” (alcohol use disorders identification test), разработанный в 1989г рабочей группой Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от количества набранных баллов больные ОП, ХП и РПЖ были разделены на группы: отрицательный результат теста AUDIT <8 баллов (больной нуждается в кратком информировании о влиянии алкоголя на организм) и положительный результат теста AUDIT ≥8 баллов (больному необходимо рекомендовать ограничить употребление алкоголя) [7]. АГ диагностировали при уровнях систолического артериального давления (АД) ≥140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥90 мм рт.ст. [8] и у лиц, имеющих нормальные значения АД на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. до настоящего обследования. Боль-

ные ОП, ХП и РПЖ были разделены на подгруппы согласно значениям ИМТ: дефицитная (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>), нормальная (ИМТ =18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), избыточная масса тела (ИзбМТ) (ИМТ =25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>), ожирение (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>). У всех больных по стандартным методикам определены уровни липидов сыворотки крови: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов (ТГ). Гиперхолестеринемией (ГХС) считали уровень ОХС >5,0 и/или уровень ХС ЛНП >3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемией (ГТГ) считали уровень ТГ натощак >1,7 ммоль/л; гиперлипидемией (ГЛП) считали уровень ОХС >5,0 и/или уровень ХС ЛНП >3,0 ммоль/л и/или уровень ТГ натощак >1,7 ммоль/л; дислипидемией (ДЛП) считали ГЛП и/или гипоальфахолестеринемией [9]. Для оценки экзокринной функции ПЖ использовался анализ эластазы-1 кала, для оценки инкреторной функции ПЖ — определение ГП натощак. Экскреторная недостаточность ПЖ определялась при уровне эластазы-1 кала <200 мкг/г каловых масс, инкреторная недостаточность ПЖ — при ГП ≥6,1 ммоль/л.

Для анализа полученных результатов были выделены 3 группы: больные ОП (n=44), больные ХП (n=97) и больные РПЖ (n=45). В соответствии с классификацией ОП Савельева В. С. (2004) выявили 45,5% больных с отечным ОП и 54,5% больных с панкреонекрозом [10]. По классификации М-ANNHEIM (2007) [11] в нашем исследовании больные ХП были распределены по клиническим формам: “пограничный” ХП — 45,36%, “вероятный” ХП — 42,27%, “определенный” ХП — 12,37% и по этиологии — алкогольный ХП (17,5%), билиарнозависимый ХП (79,4%), идиопатический (3,1%). У 91,1% больных РПЖ выявлена аденокарцинома ПЖ и у 8,9% — нейроэндокринный рак. Распределение больных по стадиям РПЖ: 57,8% — Т1-Т2, 28,9% — Т3 и 13,3% — Т4 стадии. Клиническая характеристика больных указана в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных ОП, ХП, РПЖ

Группа больных	ОП, n=44	ХП, n=97	РПЖ, n=45	p (ОП, ХП)	p (ОП, РПЖ)	p (ХП, РПЖ)
Возраст, лет	51,1±1,6	54,5±1,2	58,5±1,1	0,232	0,003	0,101
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2±0,7	26,3±0,5	26,2±0,7	0,049	0,158	0,918
Ожирение, (%)	6 (13,6)	24 (24,7)	9 (20)	0,138	0,425	0,535
ГП ≥7,0 ммоль/л, (%)	21 (47,7)	35 (36,1)	15 (33,3)	0,190	0,750	0,167
ГХС, (%)	18 (40,9)	57 (58,8)	7 (15,6)	0,049	0,007	0,000
ГТГ, (%)	21 (47,7)	45 (46,4)	16 (35,6)	0,513	0,171	0,151
ДЛП, (%)	39 (88,6)	76 (78,4)	40 (88,9)	0,108	0,616	0,980
Табакокурение, (%)	20 (45,5)	7 (15,9)	9 (20)	0,000	0,010	0,402
AUDIT ≥8 баллов, (%)	29 (65,9)	21 (21,6)	22 (48,9)	0,000	0,105	0,001

**Сокращения:** ГП — глюкоза плазмы, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДЛП — дислипидемия, ИМТ — индекс массы тела, ОП — острый панкреатит, РПЖ — рак поджелудочной железы, ХП — хронический панкреатит.

Таблица 2

## Биохимические показатели крови у больных ОП, ХП, РПЖ с и без АГ, ммоль/л

Биохимические показатели	ОП с АГ (n=11) и ОП без АГ (n=33)	ХП с АГ (n=38) и ХП без АГ (n=59)	РПЖ с АГ и РПЖ (25) без АГ (n=20)
ОХС	5,4 (3,7; 6,3) и 4,1 (3,4; 5,8), p=0,217	5,7 (4,8; 6,6) и 5,2 (4,4; 6,6), p=0,494	3,6 (3,2; 4,4) и 3,3 (2,8; 4,3), p=0,064
ТГ	1,9 (1,7; 2,4) и 1,4 (1,2; 2,0), p=0,011	1,7 (1,5; 2,2) и 1,6 (1,3; 2,1), p=0,169	1,5 (1,2; 2,2) и 1,4 (1,1; 1,8), p=0,126
ХС ЛВП	1,2 (1,0; 1,3) и 1,1 (0,9; 1,4), p=0,371	1,3 (1,2; 1,6) и 1,3 (1,1; 1,5), p=0,116	0,7 (0,6; 1,0) и 0,6 (0,5; 1,0), p=0,584
КА	3,5 (2,5; 4,0) и 3,2 (2,6; 3,5), p=0,343	3,0 (2,7; 3,6) и 3,3 (2,4; 3,8), p=0,595	4,0 (2,7; 7,9) и 4,1 (3,1; 5,5), p=0,837
ГП	7,7 (6,6; 8,0) и 6,4 (5,5; 7,5), p=0,013	7,4 (5,7; 8,0) и 5,3 (4,8; 6,5), p=0,000	6,3 (5,7; 7,3) и 6,0 (5,1; 8,4), p=0,639

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ГП — глюкоза плазмы, ОП — острый панкреатит, ОХС — общий холестерин, КА — коэффициент атерогенности, РПЖ — рак поджелудочной железы, ТГ — триглицериды, ХП — хронический панкреатит, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами участвовавших учреждений. Пациенты были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). При сравнительной оценке средних значений количественных признаков исследуемых показателей между двумя группами применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, между тремя группами — с поправкой в апостериорных множественных сравнениях Бонферрони. Результаты представлены как среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего арифметического ( $M \pm m$ ). При отсутствии нормального распределения исследуемых показателей (по критерию Колмогорова-Смирнова) вычислялись медиана (Me), 25 и 75% процентиля (Q1 и Q3), для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применялся метод Манна-Уитни, результаты представлены как Me (Q1; Q3). Сравнение частот качественных признаков — с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Стьюдента (t). Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

среди больных РПЖ АГ выявляли чаще (55,6%), чем у больных ОП (25,0%,  $\chi^2=8,6$ ,  $p=0,003$ ); частота АГ у больных ХП (39,2%) не различалась при сравнении с таковой при ОП и РПЖ. Частота АГ у больных ОП ( $t=1,9$ ,  $p=0,061$ ), и ХП ( $t=0,1$ ,  $p=0,939$ ) не различалась от распространенности АГ в целом по России (33,3%, по данным исследования ЭССЕ-РФ) [11], у больных РПЖ ( $t=2,3$ ,  $p=0,021$ ) встречалась чаще.

Среди больных ОП у женщин АГ отмечали чаще (41,2%), чем у мужчин (14,8%,  $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,049$ ). Частота АГ не различалась по этиологии ОП (при алкогольном и билиарном ОП составила 11,8 и 30,8%, соответственно,  $p=0,149$ ). По четверти больных с

отечным ОП и панкреонекрозом имели АГ. Среди больных ХП частота АГ значительно не различалась по полу, этиологии, форме: 21,1 и 43,6% у мужчин и женщин ( $p=0,071$ ); 41,2 и 40,3% при алкогольном и билиарнозависимом ХП ( $p=0,944$ ); 16,7, 43,9 и 40,9% при “определенном”, “вероятном” и “пограничном” ХП ( $p > 0,05$  во всех случаях). Среди больных РПЖ частота АГ не различалась по полу, форме и стадии: 50,0 и 60,9% у мужчин и женщин ( $p=0,463$ ); 51,2 и 100% ( $p=0,061$ ); 57,7 и 52,6% при 1-2 и 3-4 стадии рака ( $p=0,736$ ).

Среди больных ОП с АГ определены более высокие уровни триглицеридов (ТГ) (1,9 (1,7; 2,4) ммоль/л), по сравнению с больными ОП без АГ (1,4 (1,2; 2,0) ммоль/л),  $U=88,0$ ,  $p=0,010$  и более высокая частота гипертриглицеридемии (ГТГ) (81,8 и 36,4%,  $\chi^2=6,8$ ,  $p=0,009$ ) (табл. 2). Средние уровни общего холестерина (ОХС), коэффициента атерогенности, как и частота гиперхолестеринемии (ГХС), гипоальфахолестеринемии (ГаХС), ДЛП не различались у больных ОП с АГ и без,  $p > 0,05$  во всех случаях. У больных ХП с и без АГ, РПЖ с и без АГ не выявлено различий в средних уровнях ОХС, ТГ и частоте ГХС, ГТГ, ГаХС, ДЛП,  $p > 0,05$  во всех случаях.

У больных ОП с АГ и без не выявлено различий в средних уровнях ИМТ и в частоте дефицитной, нормальной, ИзбМТ и ожирения,  $p > 0,05$  во всех случаях. У больных ХП с АГ определен более высокий средний уровень ИМТ ( $28,7 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>), по сравнению с больными ХП без АГ ( $28,7 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>),  $F=18,1$ ,  $p=0,000$ . ИзбМТ и ожирение чаще отмечены у больных ХП с АГ (47,4 и 36,8%) по сравнению с больными ХП без АГ (22%,  $\chi^2=6,8$ ,  $p=0,009$  и 16,9%,  $\chi^2=4,9$ ,  $p=0,027$ ), нормальная МТ, наоборот, реже (13,2 и 54,2%,  $\chi^2=16,5$ ,  $p=0,000$ ). У больных РПЖ с АГ определен более высокий средний уровень ИМТ ( $27,9 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>), по сравнению с больными РПЖ без АГ ( $24,0 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>),  $F=7,8$ ,  $p=0,008$ , частота нормального веса была выше у больных РПЖ без АГ (65,0%), чем у больных РПЖ с АГ (28,0%),  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,013$ , частота ИзбМТ и ожирения значительно не различалась,  $p > 0,05$  во всех случаях.

У больных ОП с АГ определены более высокие средние уровни ГП (6,4 (5,5; 7,5) ммоль/л), по срав-

нению с больными ОП без АГ (6,4 (5,5; 7,5) ммоль/л),  $U=89,5$ ,  $p=0,011$  и отмечена тенденция более высокой частоты ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л (72,7 и 39,4%,  $\chi^2=3,7$ ,  $p=0,055$ ). У больных ХП с АГ также выявлены более высокие уровни ГП (7,4 (5,7; 8,0) ммоль/л), чем у больных ХП без АГ (5,3 (4,8; 6,5) ммоль/л),  $U=563,5$ ,  $p=0,000$ ; ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л в 3 раза чаще у больных ХП с АГ (60,5%) по сравнению с больными ХП без АГ (20,3%),  $\chi^2=16,2$ ,  $p<0,001$ . У больных РПЖ с и без АГ не выявлены различия средних уровней ГП или частоты ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л (32 и 35%,  $p=0,832$ ). Кроме того, у больных ХП с АГ чаще отмечали нарушение инкреторной функции ПЖ, частота экскреторной недостаточности ПЖ у больных ХП с и без АГ (50 и 28,2%,  $\chi^2=2,9$ ,  $p=0,089$ ); у больных ОП с и без АГ и РПЖ с и без АГ значимо не различалась.

Никогда не куривших табак было в 2 раза выше среди больных ОП с АГ (63,6%), по сравнению с больными ОП без АГ (30,3%,  $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,049$ ), однако частота курящих не различалась среди больных ОП с и без АГ (27,3 и 51,5%,  $p=0,162$ ), что можно объяснить тем, что 15,9% больных ОП ранее ( $\geq 6$  мес.) отказались от курения. Положительный тест AUDIT ( $\geq 8$  баллов) чаще выявляли у больных ОП без АГ, чем при ОП с АГ: 75,8 и 36,4%,  $\chi^2=5,7$ ,  $p=0,017$ . У больных ХП с АГ отмечена меньшая частота курения (5,3%), чем среди больных ХП без АГ (20,3%,  $\chi^2=4,3$ ,  $p=0,039$ ), а потребление алкоголя не различалось: положительный тест AUDIT отмечен у 21,1 и 22,0% больных ХП с и без АГ,  $p=0,909$ . Среди больных РПЖ с и без АГ частота курения и потребления алкоголя (по тесту AUDIT) не различалась.

Логистический регрессионный анализ (с включением в зависимые переменные АГ и в независимые — возраст, ИМТ, ГП, ТГ) у больных ХП выявил, что увеличение ГП на 1 ммоль/л ( $\text{Exp}(B)=1,933$ , 95% ДИ 1,350-2,767,  $p=0,000$ ) или ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> ( $\text{Exp}(B)=1,224$ , 95% ДИ 1,085-1,380,  $p=0,001$ ) повышает вероятность выявления АГ в 1,9 и 1,2 раза, соответственно; у больных РПЖ увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> ( $\text{Exp}(B)=1,394$ , 95% ДИ 1,057-1,840,  $p=0,019$ ) или возраста на 1 год ( $\text{Exp}(B)=1,251$ , 95% ДИ 1,052-1,489,  $p=0,011$ ), также повышало вероятность выявления АГ в 1,4 и 1,3 раза, среди больных ОП не получено значимых ассоциаций.

### Обсуждение

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о связи АГ с болезнями ПЖ, большинство из них являются лишь косвенными аргументами. Так, ОП является одним из потенциально летальных осложнений, возникающих после операции на сердце; АГ, хроническая болезнь почек, перитриационное использование норадреналина были определены как независимые ФР развития ОП [12]. Влияние АГ на риски ОП может быть опосредовано

получаемой гипотензивной терапией, так в исследовании Vexelius TS, et al. (2017) риск ОП увеличивал прием ингибиторов АПФ (отношение шансов (ОШ) 1,11, 95% ДИ 1,01-1,21), но не ингибиторов АПФ 2 (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,69-0,86) [13]. Однако ни нормальные уровни АД (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,53-2,40), ни АГ 1 степени (ОШ 1,1595% ДИ 0,50-2,66), или АГ 2 степени (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,18-2,53), не были связаны со смертностью от ОП [14].

Было показано, что экскреторная недостаточность ПЖ чаще развивается у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью [15]. В нескольких работах изучали связь ХП и экскреторной недостаточности ПЖ с рисками сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): среди больных ХП в 2,5 раза выше заболеваемость острым коронарным синдромом; у больных с СД 3 типа, являвшимся осложнением ХП, отмечен более выраженный атеросклероз сонной артерии, чем при СД 2 типа [15]; ССЗ чаще встречались среди больных с экскреторной недостаточностью ПЖ (отношение показателя заболеваемости 3,67, 95% ДИ 1,92-7,24;  $p<0,001$ ) [16]. Корреляции между АГ и онкопатологией сложны и разнообразны: АГ является наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов со злокачественными новообразованиями (37%), однако распространенность АГ перед химиотерапией аналогична таковой у населения в целом (29%) [17]. При обзоре литературы нами не обнаружено данных о влиянии АГ на риски РПЖ.

При анализе литературы мы не обнаружили данных о коморбидности АГ с метаболическими ФР при заболеваниях ПЖ. По нашим данным ГТГ в 2,2 раза чаще выявлялась у больных ОП с АГ, по сравнению с больными ОП без АГ. ИзбМТ, ожирение, ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л чаще отмечены у больных ХП с АГ по сравнению с больными ХП без АГ. У больных РПЖ с АГ в 2,3 раза реже встречалась нормальная МТ, чем у больных РПЖ без АГ.

### Заключение

Таким образом, при обзоре литературы мы обнаружили дефицит данных по коморбидности АГ и заболеваний ПЖ, особенно для РПЖ. АГ чаще отмечали у больных РПЖ, чем у больных ОП, у больных ХП не отличалась от таковой при ОП или РПЖ. У больных с воспалительными заболеваниями ПЖ, но не для РПЖ АГ являлась кофактором к другим метаболическим ФР (ГП  $\geq 7,0$  ммоль/л, ожирению), поведенческие ФР, наоборот, реже встречались у больных ОП или ХП с АГ. У больных РПЖ с АГ определен более высокий средний уровень ИМТ, реже встречалась нормальная масса тела, чем у больных РПЖ без АГ. Риск АГ у больных ХП ассоциирован с ИМТ и ГП, у больных РПЖ — с возрастом и ИМТ.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы “Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов

развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению” № АААА-А17-117112850280-2.

### Литература/References

- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):45-55. doi:10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- Grigorieva IN, Ragino Yul, Romanova TI. Epidemiology and comorbidity of arterial hypertension and gallstone disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(6):143-8. (In Russ.) Григорьева И. Н., Рагино Ю. И., Романова Т. И. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(6):143-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-143-148.
- Nowińska P, Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(4):591-5. doi:10.18388/abp.2017\_1504.
- Liu R, Qi H, Wang J, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance correlates with the severity of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Exp. Physiol.* 2014;99:651-63. doi:10.1113/expphysiol.2013.074815.
- Nehme A, Zouein FZ, Zayeri ZD, et al. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014.
- Degtyareva LN, Kuznetsova OYu, Plavinsky SL, et al. Using the method of modifying the patient's behavior in case of dangerous and harmful use of alcohol. *Russian family doctor.* 2012;16(1):55-64. (In Russ.) Дегтярева Л. Н., Кузнецова О. Ю., Плавинский С. Л. и др. Использование методики модификации поведения пациента при опасном и вредном употреблении алкоголя. *Российский семейный врач.* 2012;16(1):55-64.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. (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.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement From the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem.* 2016;62(7):930-46. doi:10.1373/clinchem.2016.258897.
- Grigorieva IN. Acute and chronic pancreatitis. Novosibirsk Publishing house Science; 2011. 101 p. (In Russ.) Григорьева И. Н. Острый и хронический панкреатит. Н.: Издательство Наука, 2011. 101 с.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромтцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. *Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Chung JW, Ryu SH, Jo JH, et al. Clinical implications and risk factors of acute pancreatitis after cardiac valve surgery. *Yonsei Med J.* 2013;54(1):154-9. doi:10.3349/ymj.2013.54.1.154.
- Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis — a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):36. doi:10.1186/s12876-017-0595-8.
- Choi J, Jang J, An Y, et al. Blood Pressure and the Risk of Death From Non-cardiovascular Diseases: A Population-based Cohort Study of Korean Adults. *J Prev Med Public Health.* 2018;51(6):298-309. doi:10.3961/jpmph.18.212.
- Nikolic S, Dugic A, Steiner C, et al. Chronic pancreatitis and the heart disease: Still terra incognita? *World J Gastroenterol.* 2019;25(44):6561-70. doi:10.3748/wjg.v25.i44.6561.
- de la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):277-83. doi:10.1111/jgh.14460.
- Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in Cancer Patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):263-65.



**Оберегая сердца**  
Бесшовная помощь

## Бесшовная помощь –

это комплекс мер по плавному и безопасному переводу пациента с ХСН из стационара домой и сопровождению на амбулаторном этапе<sup>1</sup>

**>10 000 000** В Российской Федерации более 10 млн пациентов с ХСН<sup>2</sup>



**Каждый третий** в течение года попадает в стационар с декомпенсацией ХСН<sup>3</sup>

После первой госпитализации по поводу ХСН погибает<sup>4</sup>:

**10%**



в течение 30 дней – каждый 10 пациент

**20%**



в течение года – каждый 5 пациент

**50%**



в течение 5 лет – каждый 2 пациент

### Компоненты бесшовной помощи:<sup>5,6</sup>



ведение пациента мультидисциплинарной командой специалистов в условиях стационара



оценка качества оказания медицинской помощи



обучение пациента и его родственников



сопровождение пациента на амбулаторном этапе (телефонные контакты, регулярные визиты в клинику, дневной стационар)



программы реабилитации и психосоциальная поддержка

### Бесшовная помощь обеспечивает:<sup>5,6</sup>

**1**

более высокую приверженность к терапии

**2**

снижение риска повторных госпитализаций

**3**

снижение смертности после выписки

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность 1. Henriksen K et al. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume1: Research Findings)*, 2005  
2. Фомин И.В. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13 3. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808-17 4. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16): e147-239 5. *Eur Heart J*. 2016, 37: 2129-2200 6. *Wien Klin Wochenschr*. 2017; 129(23): 869–878.

ОТН-RU-6953 Дата одобрения: 09.04.2020 Дата истечения: 08.04.2022

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,  
30 этаж Бизнес-центр «ОКО».

Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98

www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru

AstraZeneca

**Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири**Симонова Г. И.<sup>1</sup>, Мустафина С. В.<sup>1</sup>, Рымар О. Д.<sup>1</sup>, Щербакова Л. В.<sup>1</sup>, Никитенко Т. М.<sup>1</sup>, Бобак М.<sup>2</sup>, Малютина С. К.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин при метаболическом синдроме (МС) по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири.

**Материал и методы.** На материале российской ветви проекта HAPIEE в популяционной когорте, обследованной в 2003-2005гг, проведена оценка частоты смерти от всех причин по 2017гг у 9281 человек. Программа базового исследования включала измерение артериального давления (АД), антропометрию, биохимическое исследование. Средний период наблюдения — 13,6 лет. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем выкопировки данных из «Медицинских свидетельств о смерти» за период с 01.02.2003 по 31.12.2017гг, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния. Также собирали информацию о фатальных событиях в когорте в серии повторных скринингов и почтовых опросов. Сердечно-сосудистая смерть (ССС) была установлена в соответствии с кодами МКБ-10: I (0-99).

**Результаты.** Частота смерти от всех причин у лиц с МС составила 16,6% — 751 случаев (25,1% у мужчин и 11,5% у женщин) и была на 20-30% выше, чем при отсутствии МС. Частота смерти от ССЗ у лиц с МС составила 12,6% — 572 случая (20,5% у мужчин и 8,9% у женщин) и была на 30% выше, чем при отсутствии МС. При мультивариантном Соx-регрессионном анализе выявлено, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска общей смерти играет повышенное АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст.: отношение рисков (ОР)=1,7 (1,4;2,1) — у мужчин, ОР=2,2 (1,7;2,8) — у женщин. Аналогичные данные получены по ССС: ОР=2,2 (1,5;3,0) у мужчин и ОР=2,8 (1,8;4,3) — у женщин. В мужской выборке уже при наличии 1 компонента МС растет риск общей и ССС в  $\geq 2,0$  раза, в женской выборке риск ССС при наличии 2-4 компонентов МС увеличивается в 3 раза, при 5 — в 4.

**Заключение.** В исследованной популяционной когорте частота смерти от ССЗ и всех причин за 14 лет наблюдения у лиц с МС на 25-30% выше, чем без МС. Риск ССС и общей смерти при МС сопоставим с риском при наличии АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст. С увеличением количества компонентов МС от 1 до 5 растет риск общей и ССС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, риск, частота, смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, когорта.

**Отношения и деятельность.** Проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РНФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РНФ № 20-15-00371 и бюджетной темой темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность Е. Г. Вережкину за гармонизацию баз данных; Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Steffler за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Института

цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

Симонова Г. И.\* — г.н.с., д.м.н., лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130, Мустафина С. В. — с.н.с., д.м.н. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, Рымар О. Д. — в.н.с., д.м.н., зав. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Никитенко Т. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3828-1077, Бобак М. — профессор эпидемиологии, зам. руководителя отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
g.simonova2019@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, гипоХС-ЛВП — гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, НУО — нарушение углеводного обмена, ОТ — окружность талии, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТГ — триглицериды, РКО — Российское кардиологическое общество, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 03.04.2020

**Рецензия получена** 18.05.2020

**Принята к публикации** 20.05.2020



**Для цитирования:** Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Никитенко Т. М., Бобак М., Малютина С. К. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3821. doi:10.15829/1560-4071-2020-3821

## Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia

Simonova G. I.<sup>1</sup>, Mustafina S. V.<sup>1</sup>, Rymar O. D.<sup>1</sup>, Shcherbakova L. V.<sup>1</sup>, Nikitenko T. M.<sup>1</sup>, Bobak M.<sup>2</sup>, Malyutina S. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome (MS) according to a 14-year prospective cohort study in Siberia.

**Material and methods.** Based on the data from the Russian arm of the HAPIEE project, we assessed all-cause deaths occurred by 2017 in the population cohort examined at baseline in 2003-2005 (n=9273). The baseline examination included the assessment of blood pressure (BP), anthropometry, levels of fasting triglycerides, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and blood glucose. The fatal cases in the studied cohort were identified from "Medical death certificates" for the period from February 1, 2003 to December 31, 2017, based on data from the Department of Civil Registration of Death Acts. Cardiovascular death was established using the International Classification of Diseases, the 10th revision (ICD-10): I (0-99).

**Results.** The mortality rate in subjects with MS was 16,6% — 751 deaths (25,1% in men and 11,5% in women), and it was 20-30% higher than in those without MS. Cardiovascular mortality in subjects with MS was 12,6% — 572 deaths (20,5% in men and 8,9% in women), and it was nearly 30% higher than in those without MS. Multivariable Cox regression revealed that among the components of MS, the elevated BP level even with BP  $\geq$ 135/80 mm Hg had the major impact on increasing the risk of all-cause mortality (HR=1,7 (1,4; 2,1) in men; HR=2,2 (1,7; 2,8) in women) and increasing the risk of cardiovascular mortality (HR=2,2 (1,5; 3,0) in men and HR=2,8 (1,8; 4,3) in women). Among men, already 1 component of MS increased the risk of cardiovascular and all-cause mortality by 2,0 or more times; among women, 2-4 components of MS increased the risk of death by 3 times, and 5 components — by 4.

**Conclusion.** In the studied population sample, cardiovascular and all-cause mortality during the 14-year follow-up in individuals with MS was about 25-30% higher compared to those without MS. The risk of cardiovascular and all-cause deaths in subjects with MS is comparable to the risk in case of blood pressure  $\geq$ 135/80 mm Hg. With an increase in the number of MS components from 1 to 5, the risk of all-cause and cardiovascular death increases.

**Key words:** metabolic syndrome, risk, frequency, all-cause death, cardiovascular death, cohort.

**Relationships and Activities.** The HAPIEE project was supported by Wellcome Trust grants (UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z), Russian Science Foundation grant (№ 14-45-00030). This analysis was supported by the Russian Science Foundation grant (№ 20-15-00371) and the Institution of Internal and Preventive Medicine (№ 0324-2018-0001, Reg. № AAAA-A17-117112850280-20).

**Acknowledgments.** The authors are grateful to E.G. Verevkin for data harmonization; to H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Steffer for valuable advice when planning an article and discussing the results.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>University College London, London, UK.

Simonova G. I.\* ORCID: 0000-0002-4030-6130, Mustafina S. V. ORCID: 0000-0003-4716-876X, Rymar O. D. ORCID: 0000-0003-4095-0169, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Nikitenko T. M. ORCID: 0000-0002-3828-1077, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Corresponding author:  
g.simonova2019@gmail.com

**Received:** 03.04.2020 **Revision Received:** 18.05.2020 **Accepted:** 20.05.2020

**For citation:** Simonova G. I., Mustafina S. V., Rymar O. D., Shcherbakova L. V., Nikitenko T. M., Bobak M., Malyutina S. K. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3821. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3821

Метаболический синдром (МС) является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его высокой распространенности среди населения, значительного влияния на развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и на преждевременную смертность населения. Поскольку МС не включает в себя ряд таких весомых факторов риска ССЗ и других неинфекционных заболеваний, как курение, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), он, по мнению Grundy S, не является адекватным инструментом оценки глобального риска. Главная задача диагностики МС — выявление групп риска для более тщательного обследования, интенсивного вмешательства с коррекцией образа жизни и назначением медикаментозного лечения компонентов МС [1]. В научном плане открытым остается вопрос о том, имеет ли большую прогностическую значимость общий кластер МС, по сравнению с его отдельными компонентами, для прогнозирования преждевременной смерти от всех причин и ССЗ.

Этот вопрос важен потому, что, например, шкала SCORE предназначена для возрастного диапазона 40-65 лет, то есть имеет возрастные ограничения. Она не позволяет рассчитывать риски фатальных ССЗ при предиабете или регипертонии, не учитывает некоторые "старые" и "новые" факторы риска, такие как ХС-ЛНП, абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия (ГТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП). В ряде исследований, где изучалась связь между МС и смертью от всех причин или ССЗ, сообщалось, что МС увеличивает риск смерти от всех причин [2, 3] и от ССЗ [4]. В других — риск при МС не превышал уровни риска отдельных его компонентов [5, 6]. Изучение ассоциации МС с риском смерти от всех причин и ССЗ, включая злокачественные новообразования, представляется весьма перспективным направлением в связи с противоречивыми литературными данными, с одной стороны, и явным недостатком популяционных данных в этой области в России, с другой.

Цель: изучить риск смерти от ССЗ и всех причин при МС по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири.

### Материал и методы

Объектом исследования явилась представительная популяционная выборка жителей 45-69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири. Работа выполнена на материале российской ветви международного исследования HAPIEE: “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе” (фонд Welcome Trust, Великобритания).

Выборка была сформирована на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта HAPIEE. С 2003 по 2005гг сотрудниками НИИ терапии СО РАМН проведено обследование 9360 мужчин и женщин в указанном возрасте (принципиальные исследователи новосибирского центра — акад. Ю.П. Никитин, проф., С.К. Малютина). Отклик составил 61% [7]. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол получил одобрение локального этического комитета НИИ терапии СО РАМН. Всеми обследуемыми предварительно подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Распространенность МС и его компонентов оценена по критериям JIS (2009). По этим дефинициям МС устанавливали при наличии 3 из следующих компонентов: АО при окружности талии (ОТ)  $\geq 94$  см для мужчин европейской расы и  $\geq 80$  см для европейских женщин, триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л; ХС-ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $1,3$  ммоль/л у женщин или предшествующая гиполипидемическая терапия; артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт.ст. или предшествующая антигипертензивная терапия; гликемия  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие СД 2 типа.

Программа исследования описана ранее [7] и включала: оценку социально-демографических данных, измерение АД, антропометрию, определение в крови натошак ряда биохимических параметров, в частности, уровней ТГ, ХС-ЛВП, глюкозы крови.

Период наблюдения составил в среднем 13,6 лет ( $SD=0,69$ ,  $\min -12,5$  лет,  $\max -15,0$  лет). Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации. Проводили выкопировку данных из “Медицинских свидетельств о смерти” за период с 01.02.2003 по 31.12.2017гг, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску (ЗАГС). Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006-2008гг и 2015-2017гг и двух почто-

вых опросов. Причины общей и сердечно-сосудистой смерти (ССС) были установлены в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Общее число случаев смерти от всех причин и от ССЗ, а также доля смертей от ССЗ определялась у 9281 человек, имеющих полную информацию для настоящего анализа.

АД измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 3 измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге, в случаях приема препаратов снижающих АД, были также учтены как больные с артериальной гипертензией (АГ). АГ по критериям МС регистрировали при уровнях систолического АД (САД)  $\geq 130$  мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 85$  мм рт.ст.

Рост измеряли вертикальным ростометром. Определение массы тела производили с помощью рычажных весов. Для дальнейшего анализа использовали показатель индекса массы тела (ИМТ) — индекс Кетле, который рассчитывали по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . ИМТ  $\geq 30$   $кг/м^2$  оценивали как ожирение. Определение ОТ производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально по середине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости.

Кровь для биохимических исследований брали путем венепункции с помощью вакутейнеров натошак после 12-часового воздержания от приема пищи. Содержание ТГ и ХС-ЛВП определяли энзиматическими методами на автоанализаторе “KoneLab 30i” (ThermoFisher Scientific, США). Уровни глюкозы сыворотки крови натошак измеряли с использованием стандартных реактивов “Thermo Fisher” (Финляндия). Пересчет значений глюкозы сыворотки крови натошак в показатели плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейского общества кардиологов в 2007г:  $\text{глюкоза плазмы крови (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ .

Гипергликемия натошак диагностирована при уровнях глюкозы в плазме крови  $\geq 5,6$  ммоль/л (консенсус JIS, 2009).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 13.0). С целью изучения характера распределения изучаемых параметров использовали тест Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения. Значимость различий средних в группах для нормального распределения оценивали по критерию Стью-

Таблица 1

## Базовые демографические и клинические характеристики лиц с МС и без МС

Характеристики	Мужчины	Женщины	p	Мужчины	Женщины	p
	Есть МС, n=4536			Нет МС, n=4745		
Возраст (лет)	58,9±6,9	59,2±6,9	0,065	57,9±7,1	56,5±7,1	<0,0001
ИМТ	29,6±4,0	32,3±5,3	<0,0001	24,6±3,5	27,4±5,1	<0,0001
ОТ	102,8±9,9	97,4±11,5	<0,0001	88,0±9,8	84,7±12,0	<0,0001
САД	152,0±22,7	151,7±25,1	0,716	139,1±22,6	135,7±24,6	<0,0001
ДАД	95,7±12,6	94,3±12,7	<0,0001	87,4±12,8	85,7±13,0	<0,0001
Глюкоза плазмы крови	6,8±2,1	6,5±2,0	<0,0001	5,5±1,0	5,3±0,7	<0,0001
ТГ	2,0±1,0	1,9±1,0	0,007	1,1±0,4	1,2±0,3	0,330
ОХС	6,4±1,2	6,7±1,4	<0,0001	5,7±1,1	6,2±1,2	<0,0001
ХС-ЛВП	1,4±0,3	1,7±0,3	<0,0001	1,6±0,4	1,5±0,3	<0,0001

Таблица 2

## Частота смерти от ССЗ и всех причин у лиц с МС и без МС

Причины смерти	Пол	Есть МС, n=4536		Нет МС, n=4745		P <sub>МС+МС-</sub>	
		Смерти n (%)	n	%	n		%
Смерть от всех причин, n=1432	Женщины	n=497 (9,8%)	325	11,5	172	7,8	<0,0001
	Мужчины	n=935 (22,1%)	426	25,1	509	20,2	<0,0001
P <sub>м/ж</sub>			<0,0001		<0,0001		
Смерть от ССЗ, n=1046	Женщины	n=372 (7,6%)	244	8,9	128	5,9	<0,0001
	Мужчины	n=674 (17%)	328	20,5	346	14,6	<0,0001
P <sub>м/ж</sub>			<0,0001		<0,0001		

дента. При ненормальном распределении применяли непараметрические критерии. Анализ риска событий проводили с помощью Cox-регрессии в возраст-стандартизованной модели и серии мультивариантных моделей. Ковариаты включали: ГТГ, гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности (гипоХС-ЛВП), гипергликемию, АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст., АО, возраст. Критический уровень значимости p принимался  $<0,05$ .

Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФИ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ № 20-15-00371 и бюджетной темой НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

## Результаты

В международном эпидемиологическом проекте НАРПЕЕ получены данные о высокой распространенности МС в Сибири. Среди населения в возрасте 45-69 лет в обследованной популяционной выборке по критериям JIS (2009) частота МС составила 49% со значительными гендерными и возрастными вариациями. В женской популяции МС распространен в 1,4 раза чаще, чем в мужской, и составляет, соответственно, 56,1 и 40,2%. В каждом пятилетнем возрастном диапазоне от 45-49 до 65-69 лет происходит статистически значимое увеличение распространенности

МС: от 33,2 до 44,1% — у мужчин и от 40,0 до 66,2% — у женщин.

В рамках исследования сформирована группа лиц с МС 4536 человек, группу сравнения составили 4745 человек без МС.

Основные характеристики подгрупп с МС и без представлены в таблице 1. У мужчин с МС значимо выше, чем у женщин, были средние значения ОТ, ДАД, глюкозы плазмы крови, ТГ, однако у женщин — выше среднее значение ИМТ. В подгруппе без МС констатированы аналогичные закономерности: средние значения ОТ, САД, ДАД, глюкозы плазмы крови, ХС-ЛВП у мужчин были выше, чем у женщин. Средние значения ИМТ и общего холестерина (ОХС) у мужчин без МС — ниже, чем у женщин (табл. 1). Обращает на себя внимание то, что у женщин без МС среднее значение ИМТ находится в диапазоне критериев избытка массы тела. Показатели ОХС — выше критериев, рекомендованных Российским кардиологическим обществом (РКО) как у мужчин, так и у женщин. У лиц обоего пола средние уровни САД и ДАД категоризируются как “прегипертензия”.

За период 2003-2017гг (в среднем 13,6 лет) при проспективном наблюдении исходной популяционной выборки 45-69 лет (9360 чел., в анализ включено 9281 чел.) зарегистрировано 1447 случаев смерти от всех причин, что составило 15,5%, среди мужчин умерло 945 человек (22,2%) и 502 (9,9%) — среди женщин.

Таблица 3

**Риск смерти от всех причин и ССЗ в зависимости от МС  
и его компонентов по данным возраст-стандартизованного Соx-регрессионного анализа**

Переменные	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
<b>Смерть от всех причин</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,2 (1,0;1,4)	0,011	1,1 (0,9;1,3)	0,387
гипоХС-ЛВП	1,2 (0,9;1,5)	0,096	1,2 (1,0;1,5)	0,035
Гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л	1,2 (0,9;1,3)	0,078	1,2 (0,96;1,4)	0,115
Гипергликемия $\geq 7,0$ ммоль/л	1,3 (1,0;1,52)	0,014	1,9 (1,6;2,4)	0,0001
АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.	1,7 (1,4;2,1)	0,0001	2,2 (1,6;3,0)	0,0001
АО JIS	1,1 (0,95;1,2)	0,214	1,2 (0,95;1,6)	0,111
АО NCEP ATR III	1,3 (1,2;1,5)	0,0001	1,2 (0,97;1,4)	0,097
CutOff (ОТ $\geq 95$ см)	1,1 (0,96;1,2)	0,166	1,4 (1,2;1,6)	0,0001
МС	1,2 (1,1;1,4)	0,005	1,2 (0,97;1,4)	0,100
<b>Смерть от ССЗ</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,3 (1,1;1,5)	0,001	1,0 (0,8;1,3)	0,749
ГипоХС-ЛВП	1,3 (0,98;1,7)	0,062	1,2 (0,9;1,5)	0,209
Гипергликемия	1,1 (0,97;1,3)	0,129	1,2 (0,9;1,4)	0,172
Гипергликемия $\geq 7,0$ ммоль/л	1,5 (1,2;1,8)	0,0001	2,1 (1,6;2,7)	0,0001
АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.	2,3 (1,8;2,9)	0,0001	2,8 (1,8;4,3)	0,0001
АО JIS	1,2 (1,0;1,4)	0,028	1,2 (0,9;1,6)	0,300
АО NCEP ATR III	1,4 (1,2;1,7)	0,0001	1,2 (0,97;1,5)	0,079
CutOff (ОТ $\geq 95$ см)	1,2 (1,0;1,4)	0,024	1,4 (1,5;1,7)	0,001
МС	1,3 (1,2;1,6)	0,0001	1,1 (0,9;1,4)	0,223

**Примечание:** \* — в модели каждый компонент стандартизован по возрасту.

Из общего числа умерших от всех причин 1046 случаев приходилось на ССЗ, в т.ч. 674 — у мужчин и 372 — у женщин. Следовательно, на долю ССС приходилось 72,3% у лиц обоего пола, 71,3% и 74,1% — у мужчин и женщин, соответственно, от числа всех смертей (табл. 2).

В анализ фатальных случаев в когортах с МС и без него были включены 9281 обследованных из 9360, т.к. в первичных данных у 79 человек (0,99%) имелись пропуски некоторых переменных. Это не позволило идентифицировать у них наличие или отсутствие МС и отнести к соответствующей подгруппе. В когорте с МС за 14 лет наблюдения зарегистрирован 751 случай смерти от всех причин, что составило 16,6% у лиц обоего пола (табл. 2). Доля умерших мужчин при МС была в выше, чем женщин, и составила 25,1 и 11,5%, соответственно. Среднее время дожития у женщин — 8,9, у мужчин — 7,7 лет.

Из 751 умершего от всех причин в когорте с МС зарегистрировано 572 фатальных сердечно-сосудистых события, что составило 12,6% от 4536 лиц обоего пола с МС, в мужской и женской когортах — 20,5 и 8,9%, соответственно. Среднее время дожития составило 7,3 года, у женщин — 8,6 лет. В мужской популяции с МС частота смерти от всех причин в 2,2

раза выше, чем у женщин, а от ССЗ — в 2,3 раза выше, чем у женщин.

При анализе фатальных случаев в рамках дизайна “случай-контроль” получены статистически значимые различия между двумя группами (с МС и без МС), как в частоте случаев смерти от всех причин, так и от ССЗ (табл. 2).

По данным возраст-стандартизованного Соx-регрессионного анализа риск смерти от всех причин у мужчин был значимо выше при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, АГ, ГТГ и МС, у женщин — при гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, гипоХС-ЛВП и АГ.

В мужской когорте риск ССС был повышен при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, ГТГ, АГ, АО (табл. 3). У женщин риск ССС увеличивался при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л и АГ (в 2,8 раза).

Так как общим патогенетическим фактором для МС является АО, возникает вопрос, при каком показателе ОТ увеличивается риск общей или ССС? Дополнительно был проанализирован риск смерти при показателях ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин. В возраст-стандартизованной модели показано, что ОТ  $> 102$  см у мужчин увеличивает риск как общей, так и ССС.

Таблица 4

**Риск смерти от всех причин и ССЗ в зависимости от МС  
и его компонентов по данным мультивариантного Соx-регрессионного анализа**

Переменные	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
<b>Смерть от всех причин</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,1 (0,9;1,3)	0,295	1,2 (0,95;1,4)	0,147
ГипоХС-ЛВП	1,1 (0,9;1,4)	0,324	1,1 (0,87;1,5)	0,351
Гипергликемия	1,1 (0,9;1,2)	0,416	1,0 (0,86;1,2)	0,865
АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.	1,7 (1,4;2,1)	0,0001	2,2 (1,7;2,8)	0,0001
АО	1,0 (0,8;1,1)	0,520	1,0 (0,86;1,2)	0,831
Возраст	1,1 (1,1;1,1)	0,0001	1,1 (0,86;1,2)	0,0001
<b>Смерть от ССЗ</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,0 (0,8;1,2)	0,725	1,1 (1,1;1,2)	0,592
ГипоХС-ЛВП	1,2 (0,96;1,5)	0,110	1,1 (0,9;1,5)	0,338
Гипергликемия	1,1 (0,89;1,3)	0,439	1,1 (0,9;1,4)	0,424
АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.	2,2 (1,5;3,0)	0,0001	2,8 (1,8;4,3)	0,0001
АО	1,1 (0,8;1,4)	0,579	1,0 (0,8;1,4)	0,852
Возраст	1,1 (1,1;1,1)	0,0001	1,1 (1,1;1,2)	0,0001

**Примечание:** \* — стандартизация по возрасту, ГТГ, гипоХС-ЛВП, гипергликемия, АД  $\geq$ 130/85 мм рт.ст., АО.

Как у мужчин, так и у женщин значения ОТ  $\geq$ 95 см (пороговое значение ОТ для сибирской популяции, увеличивающее риск СД 2 типа) были ассоциированы с ростом фатальных сердечно-сосудистых случаев. У женщин данная отрезная точка увеличивает риск смерти от всех причин (табл. 3).

При оценке рисков в мультивариантной модели Соx-регрессионного анализа выявлено, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска как общей, так и смерти от ССЗ оказывает АД  $\geq$ 130/85 мм рт.ст. (табл. 4).

При изучении связи количества компонентов МС и риска фатальных событий выявлено, что в мужской выборке риск смерти от всех причин был выше в 2 раза при наличии от 1 до 5 компонентов МС по сравнению с отсутствием компонентов МС; в женской выборке значимо повышается риск смерти от всех причин только при наличии всех 5 компонентов МС (табл. 5).

Сердечно-сосудистая смертность у мужчин увеличивается при наличии даже 1 компонента МС и становится максимальной у лиц с 4-компонентным МС. У женщин значимо наличие 2- и 5-компонентного МС, где риск развития ССС увеличивается в 4,2 раза (табл. 5), по сравнению с отсутствием МС.

### Обсуждение

Насколько нам известно, эпидемиологическое исследование в Новосибирске является первым в России проспективным когортным анализом риска общей и ССС в связи с МС.

**Таблица 5  
Риск смерти от всех причин и ССЗ  
в зависимости от количества компонентов МС**

Количество компонентов МС	Смерть от всех причин			
	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
0 компонентов	1,0		1,0	
1 компонент	2,1 (1,5;3,1)	<0,001	1,3 (0,57;2,9)	0,533
2 компонента	2,2 (1,5;3,1)	<0,001	2,0 (0,95;4,4)	0,068
3 компонента	2,2 (1,6;3,2)	<0,001	1,8 (0,84;3,9)	0,130
4 компонента	2,7 (1,9;3,8)	<0,001	2,1 (0,99;4,6)	0,052
5 компонентов	2,3 (1,4;3,7)	<0,001	2,7 (1,2;5,9)	0,012
<b>Смерть от ССЗ</b>				
	Мужчины		Женщины	
0 компонентов	1,0		1,0	
1 компонент	2,7 (1,7;4,4)	<0,001	1,9 (0,6;6,3)	0,304
2 компонента	2,9 (1,8;4,7)	<0,001	3,2 (1,0;10,2)	0,047
3 компонента	3,3 (2,0;5,3)	<0,001	3,0 (0,9;9,2)	0,070
4 компонента	3,8 (2,4;6,3)	<0,001	3,0 (0,9;9,5)	0,065
5 компонентов	3,2 (1,7;5,8)	<0,001	4,2 (1,3;13,3)	0,017

**Примечания:** \* — в модели каждый компонент стандартизован по возрасту; 0 компонентов МС — референсная категория.

Опубликованная в 2010г работа по прогностической значимости МС и его отдельных компонентов в отношении этих причин смерти [8] проведена на селективной выборке 977 жителей Санкт-Петербурга 40-59 лет, обследованных в 1974г и находившихся под наблюдением в отношении конечных

точек в течение 30 лет. Целью первичного скрининга данного проекта являлось изучение липидного спектра крови и качества лечения гиполипидемическими средствами. МС, его компоненты и смертность в связи с ними была проанализирована после повторного обследования в 1997г на 15% выборке пациентов, у которых на первом скрининге было обнаружено повышение уровня липидов крови. Фактически был проведен субанализ смертности у лиц с нарушениями липидного обмена в сочетании с МС по критериям IDF.

Одно из первых в мире исследований по этой проблеме было проведено в 2002г среди 1209 мужчин 42-60 лет в Восточной Финляндии (Куопио), исходно не имевших ССЗ, рака и диабета [9]. В среднем за 11,4 лет наблюдения на 1209 обследованных было зарегистрировано 109 смертей (9%) от всех причин, в т.ч. 46 (3,8%) — от ССЗ. МС, выявленный по критериям Всемирной организации здравоохранения, был связан с увеличением смертности в 1,9-2,1 раза (в зависимости от груза его компонентов) от ССЗ и в 1,3-3,3 раза — от всех причин. При использовании дефиниций NCEP АТР III, по мнению авторов, МС менее последовательно предсказывал фатальные случаи ССС и общей смерти, по сравнению с данными Всемирной организации здравоохранения.

Оценка риска смерти от всех причин для отдельных компонентов МС показала, что для мужчин значимо увеличивают риск общей смертности и смерти от ССЗ такие компоненты, как ГТГ, АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст., а также наличие МС, однако риск у лиц с МС не превышает риск смерти у мужчин с отдельными перечисленными компонентами. Риски смерти были значимы также для более высоких значений ОТ и более высоких значений уровня глюкозы в крови. У женщин в увеличении риска смерти играет значимую роль АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.

В литературе фигурирует 2 критерия АО: NCEP АТР III (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин) и JIS (ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин). По нашим результатам возраст-стандартизованного анализа данные показатели не оказывают значимого влияния на риск общей и ССС у женщин. У мужчин риск ССС увеличивается уже при значениях ОТ  $\geq 94$  см, а риск смерти от всех причин возрастает при ОТ  $\geq 102$  см. Нами проведен дополнительный анализ по определению показателей ОТ, ассоциированных с риском смерти от ССЗ, т.к. средние значения ОТ в популяции были  $94 \pm 12$  см у мужчин и  $91,8 \pm 13,3$  см у женщин [10].

Ранее в наших работах было проведено определение региональных значений отрезных точек ОТ (Cut-off point) для новосибирской популяции как наиболее информативного критерия АО для идентификации МС и его компонентов в рамках эпидемиологического исследования. Отрезными точками ОТ для лиц

с наличием двух и более компонентов МС в сибирской популяции 45-69 лет в соответствии с ROC-анализом являются 95 см для мужчин и 91 см для женщин [11]. По данным ROC-анализа точка разделения (Cut-off) ОТ для определения субъектов с СД 2 типа у мужчин составила 99,0 см, у женщин точка разделения ОТ равнялась 95,5 см. Для обследованных, с возникшим СД 2 типа за 10 лет наблюдения, получены следующие пороговые значения ОТ (Cut-off): для мужчин — 95,1 см, для женщин — 95,3 см [11]. Как у мужчин, так и у женщин ОТ  $\geq 95$  см является пороговым значением ОТ для сибирской популяции, которое увеличивает риск СД 2 типа и ассоциировано с ростом фатальных сердечно-сосудистых случаев. У женщин данная отрезная точка увеличивает риск смерти от всех причин (табл. 3). Независимо от того, какие дефиниции МС используются, центральное ожирение постулируется как ключевой компонент МС и имеет важное значение в патогенезе нарушений углеводного обмена (НУО) [10].

Как известно, НУО и СД ассоциированы с риском развития ССЗ и увеличением смертности от них. Мы проанализировали риск смерти от ССЗ и всех причин при разных уровнях НУО по показателям глюкозы крови натощак:  $\geq 5,6$  и  $\geq 7,0$  ммоль/л. При значениях глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л риск смерти от всех причин и ССЗ существенно не возрастает, по сравнению с лицами без МС; при уровнях, соответствующих эпидемиологическому критерию СД ( $\geq 7,0$  ммоль/л), риск смерти увеличивается у лиц обоего пола (табл. 3). Следовательно, действия профилактической направленности должны быть нацелены именно на ту категорию лиц, у которых на скрининге выявлены уровни глюкозы крови натощак в интервале 5,6-7,0 ммоль/л, и которая не включена в шкалу риска SCORE, но является категорией для МС.

Наличие МС не увеличивает риск смерти в женской выборке.

Уровни прогностической значимости МС, по сравнению с предсказательной силой отдельных его компонентов (ожирение, АГ, гипергликемия, ГТГ и гипоХС-ЛВП), неоднократно обсуждались в литературе [12]. В ряде метаанализов, проведенных разными авторами в период 2010-2017гг, получены данные о том, что МС связан с риском смерти от ССЗ даже после корректировки на традиционные факторы риска. В метаанализе Ju SY, et al., 2017г по данным 20 проспективных когортных исследований у пожилых людей показано, что МС был связан с более высоким риском смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ)=1,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-1,3) и от ССЗ (ОШ=1,2; 95% ДИ 1,1-1,4) [13]. По данным Mottillo S, et al., 2010г в метаанализе 87 исследований, включающих 951083 пациентов с МС и без МС по критериям NCEP АТР III, риск смерти от ССЗ составил — относительный риск

(RR)=2,4; 95% ДИ 1,87-3,08, общей смертности RR=1,58; 95% ДИ 1,39-1,78 [14].

Проведенный нами мультивариантный анализ показал, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска как общей, так и ССС, оказывает АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст. Схожие данные получены при оценке риска смерти от всех причин для отдельных компонентов МС. В этом исследовании среди всех компонентов МС, АГ и гипергликемия были достоверно связаны со смертностью от всех причин и ССЗ. Связь с АГ наблюдалась у мужчин, женщин и лиц обоего пола после корректировки по возрасту и полу, в то время как гипергликемия была предиктором смерти от ССЗ у женщин [15].

Thomas F, et al. сообщили, что у участников исследования старше 65 лет АГ, но не МС, являлась сильным предиктором смертности от всех причин [16]. Обследование пожилых людей в Китае выявило значительную связь между высоким АД и смертностью от ССЗ у мужчин (относительный риск (ОР)=3,23; 95% ДИ 2,06-5,08). Статистически значимой была связь между гипергликемией (ОР=3,68; 95% ДИ 1,63-8,34), высоким АД (ОР=3,58; 95% ДИ 1,68-7,60), ГТГ (ОР=0,34; 95% ДИ 0,15-0,76) и смертностью от ССЗ у женщин [17]. Ранее в новосибирской когорте проекта MONICA был показан независимый вклад АГ в 10-летний риск фатальных ССЗ и смерти от всех причин [18].

Результаты нашего исследования согласуются с выше изложенными литературными данными относительно АГ и гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л. Как в возраст-стандартизованном, так и в мультивариантном Сох-регрессионном анализе, у лиц обоего пола АГ статистически значимо повышала риск смерти от всех причин и ССЗ в когортах с МС и без него. Это обусловлено высокой распространенностью АГ в новосибирской популяции 45-69 лет, которая составляла 61,1% у мужчин и 62,9% у женщин в 2003-2005гг и остается на высоком уровне в 2015-2017гг — 61,7% и 56,6% [19].

В нашем исследовании риск смерти от всех причин и от ССЗ в зависимости от МС и его компонентов, по данным возраст-стандартизованного Сох-регрессионного анализа, имел существенные гендерные различия. Прежде всего, только в мужской когорте МС по критериям JIS статистически значимо увеличивал риски общей и ССС. Если обратиться к характеристике метаболических детерминант в мужской и женской подгруппах при МС (табл. 1), то можно найти частичное объяснение полученному нами факту. У мужчин, по сравнению с женщинами, при более низких показателях ИМТ (29,6 и 32,3 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) и распространенности АО (49,4 и 80,9%, соответственно) констатированы более

высокие средние уровни диастолического АД, глюкозы крови натощак, триглицеридов, ХС-ЛВП и ОХС. Отсюда следует, что мужская когорта с МС имеет более высокие уровни большинства конвенционных факторов риска ССЗ, в основном определяющие все фатальные случаи и число ССС, которые в 2 раза выше, чем в женской когорте (табл. 2).

У мужчин сибирской популяции при наличии более чем 1 компонента МС статистически значимо растет риск как общей, так и смертности от ССЗ. У женщин значимый риск смерти от ССЗ выявлен при 5 компонентах МС, он был выше, чем у мужчин. Некоторые метаанализы 2007г показали, что МС был связан с более высоким сердечно-сосудистым риском у женщин по сравнению с мужчинами [12].

При накоплении количества компонентов МС у лиц обоего пола увеличивается риск общей и ССС (табл. 5). По данным Mazloomzadeh S, et al., 2019г получены аналогичные результаты. В этом исследовании риск смерти от всех причин и от ССЗ увеличивался с ростом количества компонентов МС, но не сохранялся после стандартизации по возрасту и полу ( $p=0,46$  и  $p=0,78$ , соответственно) [16]. Sun DL, et al. обнаружили больший риск смертности от ССЗ у лиц с 3, 4 или 5 компонентами МС (ОР=2,81-3,72) по сравнению с субъектами без МС [17].

### Заключение

1. Частота смерти от ССЗ и всех причин за 14 лет наблюдения у лиц с МС была на 25-30% выше, чем у лиц без МС.

2. Относительные риски ССС и смерти от всех причин среди лиц с МС сопоставимы с рисками при наличии АГ.

3. С увеличением количества компонентов МС от 1 до 5 растет риск смерти от ССЗ и всех причин. Уже при наличии 1 компонента МС у мужчин растет риск общей и СС смертности в 2 раза, у женщин увеличивается риск смерти при наличии 5 компонентов МС.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность Е. Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; Н. Pikhart, А. Peasey, М. Holmes, D. Stefler за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

**Отношения и деятельность.** Проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РФФ № 20-15-00371 и бюджетной темой темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

## Литература/References

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:399-404. doi:10.1210/jc.2006-0513.
2. Forti P, Pirazzoli GL, Maltoni B, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality in older men and women. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(9):1000-9. doi:10.1111/j.1365-2362.2012.02688.
3. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, et al. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):969-78. doi:10.1001/archinte.168.9.969.
4. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality, cardiac events, and cardiovascular events: a follow-up study in 25,471 young- and middle-aged Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev. Rehabil.* 2011;18(4):574-80. doi:10.1177/1741826710389529.
5. Noale M, Maggi S, Zanoni S, et al. ILSA working group. The metabolic syndrome, incidence of diabetes and mortality among the elderly: the Italian Longitudinal Study of Ageing. *Diabetes Metab.* 2012;38(2):135-41. doi:10.1016/j.diabet.2011.09.005.
6. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007;28(7):857-64. doi:10.1093/eurheartj/ehl524.
7. 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;18(6):255-65. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
8. Plavinsky SN, Plavinsky SL. Metabolic syndrome, its components and mortality in a long-term prospective study. *Russian family doctor.* 2010;14.1:24-32. (In Russ.) Плавинская С. Н., Плавинский С. Л. Метаболический синдром, его компоненты и смертность в длительном проспективном исследовании. *Российский семейный врач.* 2010;14(1):24-32. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=222424>.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16. doi:10.1001/jama.288.21.2709.
10. Mustafina SV, Malyutina SK, Rymar OD, et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of carbohydrate metabolism, according to a prospective study in Siberia. *Obesity and metabolism.* 2015;12(4):24-8. (In Russ.) Мустафина С. В., Малюткина С. К., Рымар О. Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(4):24-8. doi:10.14341/OMET2015424-28.
11. Simonova GI, Mustafina SV, Nikitin YP, et al. Waist circumference as an indicator of the components of the metabolic syndrome in the Siberian population. *Bulletin of Siberian medicine.* 2014;13(2):88-94. (In Russ.) Симонова Г. И., Мустафина С. В., Никитин Ю. П. и др. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(2):88-94. doi:10.20538/1682-0363-2014-2-88-94.
12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.032.
13. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies *Medicine.* 2017;96(45):8491. doi:10.1097/MD.0000000000008491.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;28;56(14):1113-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
15. Mazloomzadeh S, Zarandi FK, Shoghli A, et al. Metabolic syndrome, its components and mortality: A population-based study *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:11. doi:10.34171/mjiri.33.11.
16. Thomas F, Panner B, Benetos A, et al. The impact of the metabolic syndrome--but not of hypertension--on all-cause mortality disappears in the elderly. *J Hypertens.* 2011;29(4):663-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834320dc.
17. Sun DL, Wang JH, Jiang B, et al. Metabolic syndrome vs its components for prediction of cardiovascular mortality: A cohort study in Chinese elderly adults. *J Geriatr Cardiol.* 2012;9(2):123-9. doi:10.3724/SP.J.1263.2012.01172.
18. Malyutina S, Simonova G, Nikitin Y. The incidence of coronary heart disease and cardiovascular mortality in the urban Siberian population: Gender specific findings from the 10-year cohort study. In: *Heart Disease: Environment, Stress and Gender. NATO Science Series, Series I: Life and Behavioral Sciences.* 2002;327:69-79.
19. Malyutina SK, Denisova DV, Bobak M, et al. 30-year trends in hypertension prevalence, awareness and control in a definite Russian population by six large-scale surveys of 24,000 subjects. *European Heart Journal.* 2018;39(Suppl.1):P1276. doi:10.1093/eurheartj/ehy565.

## Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Сваровская А. В.<sup>1</sup>, Кужелева Е. А.<sup>1</sup>, Аржанник А. А.<sup>2</sup>, Федюнина В. А.<sup>1</sup>, Александренко В. А.<sup>1</sup>, Старченко А. Д.<sup>3</sup>, Гарганеева А. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Выявить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

**Материал и методы.** В настоящее проспективное одноцентровое исследование включено 225 пациентов со стабильным течением ИБС, которым необходимо проведение ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Средний срок наблюдения за пациентами составил 14,5 (6;23) мес. Оценивались следующие показатели крови: уровень гликированного гемоглобина, концентрация инсулина, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-6, интерлейкина-10, эндотелина-1 (ЭТ-1), а также липидный спектр. Инсулинорезистентность оценивали по индексу HOMA-IR. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включены 98 пациентов с развитием НССС, во 2-ю группу — 127 пациентов без развития НССС за период наблюдения.

**Результаты.** В течение всего периода наблюдения НССС зарегистрированы у 43,5%, из них: летальный исход — у 3 (3,1%) пациентов, острый коронарный синдром — 14 (14,3%), декомпенсация хронической сердечной недостаточности — 8 (8,2%), нефатальный инфаркт миокарда — 4 (4,1%), острое нарушение мозгового кровообращения — 3 (3,1%), рестеноз стента — 18 (18,4%), реваскуляризация целевого сосуда вследствие прогрессирования атеросклероза — 25 (25,4%), развитие жизнеугрожающих аритмий — 18 (18,4%), имплантация устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора — 5 (5%). С целью определения критических уровней для количественных предикторов были построены ROC-кривые с определением пороговых значений, увеличивающих вероятность развития НССС.

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что отношение окружности талии к окружности бедер  $>1,0495$ , значение индекса HOMA-IR  $>3,13$  и концентрация ЭТ-1  $>0,751$  ммоль/л являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС после ЧКВ со стентированием коронарных артерий.

**Ключевые слова:** эндотелин-1, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, прогноз, инсулинорезистентность, ожирение.

**Отношения и деятельность.** Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.

<sup>1</sup>НИИ кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГБУЗ Областной Соль-Илецкий центр медицинской реабилитации, Соль-Илецк, Россия.

Сваровская А. В.\* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Кужелева Е. А. — к.м.н., н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Аржанник А. А. — студент кафедры теории управления, программы “Прикладная математика и информатика в задачах медицинской диагностики”, ORCID: 0000-0003-4378-272X, Федюнина В. А. — м.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-1437-8250, Александренко В. А. — м.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-6717-5898, Старченко А. Д. — врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-7892-1841, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kuznecova-alla@list.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОБ — окружность бедер, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФНО- $\alpha$  — фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС нЛВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭТ-1 — эндотелин-1, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, NO — оксида азота.

Рукопись получена 29.05.2020

Рецензия получена 11.06.2020

Принята к публикации 29.06.2020



**Для цитирования:** Сваровская А. В., Кужелева Е. А., Аржанник А. А., Федюнина В. А., Александренко В. А., Старченко А. Д., Гарганеева А. А. Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3938. doi:10.15829/1560-4071-2020-3938

## Predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention

Svarovskaya A. V.<sup>1</sup>, Kuzheleva E. A.<sup>1</sup>, Arzhanik A. A.<sup>2</sup>, Fedyunina V. A.<sup>1</sup>, Aleksandrenko V. A.<sup>1</sup>, Starchenko A. D.<sup>3</sup>, Garganeeva A. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To identify predictors of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary artery disease (CAD) after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** This prospective single-center study included 225 patients with stable CAD requiring drug-eluting stent implantation. The average follow-up period for patients was 14,5 (6;23) months. Levels of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), insulin, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10),

endothelin-1 (ET-1) and the serum lipid profile were evaluated. Insulin resistance was assessed by the HOMA-IR index. The patients were divided into 2 groups: group 1 (n=98) — patients with MACE, group 2 (n=127) — patients without MACE over the follow-up period.

**Results.** During the follow-up period, MACE were recorded in 43,5% of patients, of which: fatal outcome in 3 (3,1%) patients, acute coronary syndrome (ACS) — 14 (14,3%), decompensated heart failure (HF) — 8 (8,2%), non-fatal myocardial infarct-

tion (MI) — 4 (4,1%), stroke — 3 (3,1%), in-stent restenosis — 18 (18,4%), target vessel revascularization due to progression of atherosclerosis — 25 (25,4%), life-threatening arrhythmias — 18 (18,4%), implantation of a cardiac resynchronization therapy defibrillator — 5 (5%). To determine critical levels for quantitative predictors, ROC curves were created with threshold values that increase the likelihood of MACE.

**Conclusion.** As a result of the study, we found that the waist-to-hip ratio  $>1,0495$ , the HOMA-IR index  $>3,13$  and the endothelin-1  $>0,75$  mmol/L are independent predictors of unfavorable prognosis in patients with CAD after PCI.

**Key words:** endothelin-1, coronary artery disease, myocardial revascularization, prognosis, insulin resistance, obesity.

**Relationships and Activities.** This study was carried within the State Assignment (№ АААА-А15-115123110026-3).

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Regional Sol Center for Medical Rehabilitation, Sol-Iletsk, Russia.

Svarovskaya A.V.\* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Kuzheleva E.A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Arzhanik A.A. ORCID: 0000-0003-4378-272X, Fedyunina V.A. ORCID: 0000-0003-1437-8250, Aleksandrenko V.A. ORCID: 0000-0002-6717-5898, Starchenko A.D. ORCID: 0000-0002-7892-1841, Garganeeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

\*Corresponding author:  
kuznecova-alla@list.ru

**Received:** 29.05.2020 **Revision Received:** 11.06.2020 **Accepted:** 29.06.2020

**For citation:** Svarovskaya A.V., Kuzheleva E.A., Arzhanik A.A., Fedyunina V.A., Aleksandrenko V.A., Starchenko A.D., Garganeeva A.A. Predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3938. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3938

Согласно литературным данным, имеется выраженная взаимосвязь ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром, гипертонию и сердечную недостаточность [1, 2]. Ожирение характеризуется инсулинорезистентностью (ИР), эндотелиальной дисфункцией, в дополнение к низкоинтенсивному воспалению и окислительному стрессу, которые представляют собой общие факторы риска (ФР) развития атеросклероза.

Эндоваскулярная реваскуляризация является одним из наиболее распространённых методов лечения пациентов с различными формами ИБС, характеризуясь эффективным восстановлением коронарного кровотока и стабилизацией состояния пациентов. Прогноз у больных после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) определяется рядом факторов [3]. В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у данной категории больных, в первую очередь, изучались клинические прогностические признаки, такие как пол, возраст, наличие сахарного диабета 2 типа [4].

Вместе с тем, идентификация дополнительных маркеров, ассоциированных с риском развития коронарных событий у пациентов, перенесших ЧКВ, представляется актуальной с целью оценки уровня коронарных маркеров до внутрисосудистого вмешательства и для выявления лиц с повышенной вероятностью развития неблагоприятного исхода.

Цель: выявить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

### Материал и методы

В настоящее проспективное одноцентровое исследование включено 225 пациентов со стабильным течением ИБС. В исследование включали пациентов

с документированной ИБС и поражением коронарных артерий, требующим проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Критерии исключения:  $<6$  мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Всем пациентам непосредственно перед ЧКВ назначали двойную антиагрегантную терапию в нагрузочной дозе: 300 мг ацетилсалициловой кислоты и 600 мг клопидогрела и далее поддерживающие дозы — 75 мг/сут. не менее 6 мес. после стентирования. Средний срок наблюдения за пациентами составил 14,5 (6;23) мес.

В ходе исследования регистрировали комбинированную конечную точку, которая включала в себя смерть от коронарных причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), реваскуляризацию целевого сосуда, инсульт, а также возврат стенокардии с ангиографически подтвержденным рестенозом стента, прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) на I функциональный класс и более, развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантацию электрокардиостимулятора. За рестеноз принимали клинически значимое (при наличии ангинозных болей) сужение диаметра просвета стента  $\geq 50\%$  или наличие сужения 70% коронарной артерии во всех случаях без указания на рецидив стенокардии. Гемодинамически значимые сужения коронарной артерии другой локализации, рассматривали как прогрессирование атеросклероза.

Кардиальными расценивались все случаи смерти, если не было установлено другой причины. Контрольное ангиографическое обследование проводи-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных

Показатель	1-я группа (с НССС), n=98	2-я группа (без НССС), n=127
Пол (м/ж)	83 (84,7)/15 (15,3)	108 (85,0)/19 (15,0)
Возраст, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ), годы	56 (51;63)	56 (52;62)
ОТ/ОБ	1,04 (1,02;1,05)	1,03 (1,02;1,04)
Стенокардия напряжения, абс. число (%)		
II ФК	27 (27,5)	19 (15,0)
III ФК	68 (69,4)	99 (77,9)
IV ФК	3 (3,1)	9 (7,1)
ФК ХСН (НУНА):		
I ФК	7 (7,1)	4 (3,1)
II ФК	70 (71,4)	91 (71,7)
III ФК	21 (21,5)	32 (25,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	60 (61,2)	88 (69,3)
Фибрилляция предсердий, абс. число (%)	57 (58,1)	62 (48,8)
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	93 (94,9)	124 (98,4)
Сахарный диабет, абс. число (%)	48 (49,0)	55 (43,3)
Статус курения, абс. число (%)	48 (51,6)	55 (47,8)
Отягощенная наследственность, абс. число (%)	31 (45,6)	54 (55,7)
СКФ (СКД-EPI): Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84 (74;94)	82 (73;96)
ТФН, Вт	42,5 (25,0; 60,0)	50 (25;75)

**Сокращения:** ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>) — медиана и квартильный размах, p — достигнутый уровень значимости.

лось через 12 мес. или при появлении ангинозных болей и/или ишемии по данным инструментальных методов исследования. Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Стандартная схема обследования перед ЧКВ включала в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, объективный осмотр, а также проведение общеклинических и биохимических исследований. Образцы крови на анализ забирали из периферической вены натощак за 2-3 дня до проведения ЧКВ. Уровень гликированного гемоглобина оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода (Diagnostic Systems (DiaSys), Германия). Определение концентрации инсулина (Mopobind Inc., США), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) (Вектор-БЕСТ, Россия), эндотелина-1 (ЭТ-1) (Biomedica, Австрия) в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного спектра, аполипопротеин А-1 (Апо-А1) и аполипопротеин В (Апо-В) определяли ферментативным колориметрическим методом (DiaSys, Германия). Рассчитывали содержание холестерина не-липопротеидов высокой плотности (ХС неЛВП) по формуле: общий холестерин (ОХС)-холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). ИР оценивали по индексу НОМА-IR. При значении  $>2,77$  диагностировали ИР.

Измерение окружности талии (ОТ) осуществляли в положении стоя по середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Измерение производили на выдохе, при упоре на обе стопы и руками, свободно висащими вдоль туловища. Окружность бедер (ОБ) измеряли вокруг самой широкой части ягодиц, лента удерживалась параллельно полу. Затем вычисляли отношение путем деления ОТ на ОБ [5].

Для оценки физической толерантности пациентам проводили функциональный тест с дозированной физической нагрузкой по стандартной методике непрерывно ступенеобразно возрастающей нагрузки.

В зависимости от последующих клинических исходов пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включены 98 пациентов с развитием НССС, во 2-ю группу — 127 пациентов без развития НССС за период наблюдения. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. По основным клинико-демографическим показателям существенных различий между группами выявлено не было.

Полная реваскуляризация (устранение всех выявленных стенозов) выполнена у 87,7% пациентов в 1-й группе и у 85,8% во 2-й группе ( $p=0,3$ ). Медикаментозная терапия до и после процедуры ЧКВ статистически значимо не различалась между группами (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка патогенетической терапии в группах

Терапия, абс. число (%)	1-я группа (с НССС), n=98	2-я группа (без НССС), n=127	p
β-адреноблокаторы	84 (85,7)	108 (85)	0,522
Нитраты	15 (15,3)	29 (22,8)	0,107
иАПФ	69 (70,4)	87 (68,5)	0,437
БРА	14 (14,3)	31 (24,4)	0,65
Диуретики	29 (29,5)	82 (64,6)	0,375
Антикоагулянты	57 (58,1)	62 (48,8)	0,38
Ацетилсалициловая кислота	98 (100)	127 (100)	0,607
Статины	98 (100)	98 (77,2)	0,53
Антагонисты кальция	26 (26,5)	45 (35,4,6)	0,099
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	17 (17,3)	18 (14,2)	0,81
Клопидогрел	98 (100)	127 (100)	1,000

**Сокращения:** БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, p — достигнутый уровень значимости.

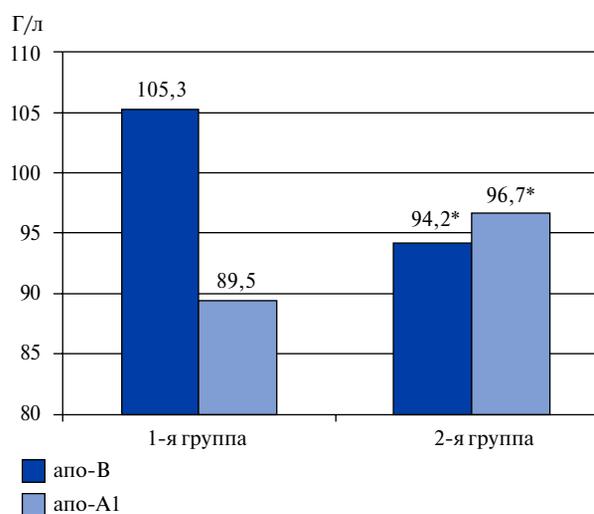
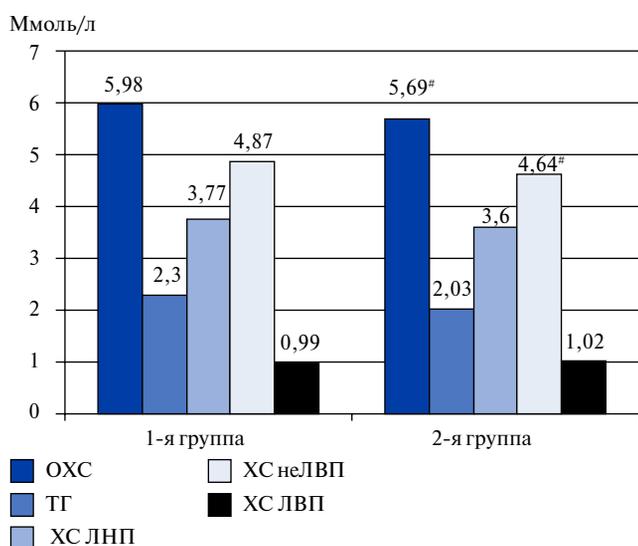


Рис. 1. Показатели липидного обмена.

**Примечание:** <sup>#</sup> — различия между 1 и 2 группой, p<0,05; <sup>\*</sup> — различия между 1 и 2 группой, p<0,05;

**Сокращения:** apo-A1 — аполипопротеин А-1, apo-B — аполипопротеин В, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха: Me (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>), качественные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных данных — точный критерий Фишера и критерий χ<sup>2</sup>. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при p<0,05.

Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением СОР (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты

Обнаружено, что в сыворотке крови у больных с НССС статистически значимо возростала концентрация атерогенных показателей липидного обмена (ОХС, ХС неЛВП) и снижалось содержание антиатерогенных фракций ХС ЛВП (рис. 1).

При оценке воспалительного статуса установлено, что концентрация ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови у лиц с НССС превышала соответствующие значения у лиц без НССС в 2,7 и 3,2 раза, соответственно, при этом уровень фибриногена также был повышен в 1-й группе на 11,6% (p=0,021). Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 существенно не различались в обеих группах (рис. 2).

В 1-й группе установлены более выраженные изменения углеводного обмена, в частности, имела место гиперинсулинемия и ИР, а индекс НОМА-IR увеличен был в 1,8 раза по сравнению со 2-й группой.

Кроме того, концентрации базальной, постпрандиальной гликемии, а также  $HbA_{1c}$  существенно превышали показатели во 2-й группе (табл. 3).

В течение всего периода наблюдения НССС зарегистрированы у 43,5%, из них: летальный исход — у 3 (3,1%) пациентов, ОКС — 14 (14,3%), декомпенсация ХСН — 8 (8,2%), нефатальный ИМ — 4 (4,1%), ОНМК — 3 (3,1%), рестеноз — 18 (18,4%), реваскуляризация целевого сосуда вследствие прогрессирования атеросклероза — 25 (25,4%), развитие жизнеугрожающих аритмий — 18 (18,4%), имплантация устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора — 5 (5%).

С целью определения значимости предикторов в прогнозировании НССС и их критических значений был проведен ROC-анализ, построены ROC-кривые с определением пороговых значений, увеличивающих вероятность развития НССС (табл. 4).

Фибриноген, толерантность к физической нагрузке (ТФН),  $HbA_{1c}$  и инсулин показали статистическую значимость как предикторы, но для этих показателей площадь под кривой не превышала 0,7, поэтому они являются слабыми с точки зрения прогностической значимости. Причем показатель фибриноген показал низкую чувствительность при высокой специфичности, для ТФН ситуация была противополож-

ной — специфичность была низкой, а чувствительность высокой.

Наиболее значимыми предикторами оказались концентрация ЭТ-1  $>0,75$  фмоль/л (AUC=0,946, Se=88,3; Sp=92,5), отношение ОТ/ОБ  $>1,0495$  (AUC=0,700, Se=74,8; Sp=74,7) и индекс НОМА-IR  $>3,13$  (AUC=0,714, Se=72,2; Sp=73,0) (рис. 3).

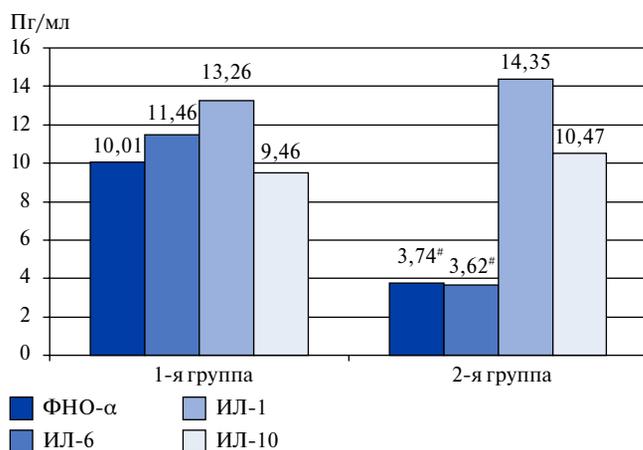


Рис. 2. Концентрация воспалительных маркеров.

Примечание: \* — различия между 1 и 2 группой,  $p=0,001$ .

Сокращения: ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ФНО-α — фактор некроза опухоли α.

Таблица 3

### Сравнительная характеристика воспалительных маркеров и параметров дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС

Показатель, Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ )	1-я группа (с НССС), n=98	2-я группа (без НССС), n=127	p
НОМА-IR, усл. ед.	4,81 (3,28;6,61)	2,65 (2,18;4,63)	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	16,39 (11,468;20,63)	9,62 (7,65;16,1)	<0,001
Глюкоза базальная, ммоль/л	6 (5,5;6,7)	6,5 (5,6;7,7)	0,016
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	8,5 (7,7;10,5)	9,55 (7,9;12,1)	0,029
$HbA_{1c}$ , %	6,2 (5,7;7,2)	7,15 (6,5;8,15)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,8 (3,3;4,3)	4,3 (3,4;5,1)	0,021
ЭТ-1, фмоль/л	0,41 (0,35;0,61)	1,72 (1,11;2,36)	<0,001

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ЭТ-1 — эндотелин-1, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин, Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ ) — медиана и квартильный размах, p — достигнутый уровень значимости.

Таблица 4

### ROC-анализ для показателей, влияющих на развитие НССС у пациентов, перенесших ЧКВ

Признак	AUC	p	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	СОР	Чувствительность	Специфичность
ТФН	0,612	0,006	0,539	0,682	$\leq 50$	79,4	43,4
Фибриноген	0,606	0,017	0,527	0,681	$>4,4$	44,3	80,9
ХС нелВП	0,592	0,021	0,524	0,657	$>4,07$	86,1	38,8
$HbA_{1c}$	0,686	<0,001	0,599	0,765	$>6,4$	76,4	57,9
Инсулин	0,697	<0,001	0,626	0,761	$>11,36$	75,7	61,5
ОТ/ОБ	0,700	<0,001	0,630	0,765	$>1,0495$	74,8	74,7
НОМА-IR	0,714	<0,001	0,644	0,777	$>3,13$	78,5	62,7
ЭТ-1	0,946	<0,001	0,892	0,978	$>0,75$	88,3	92,5

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ХС нелВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин.

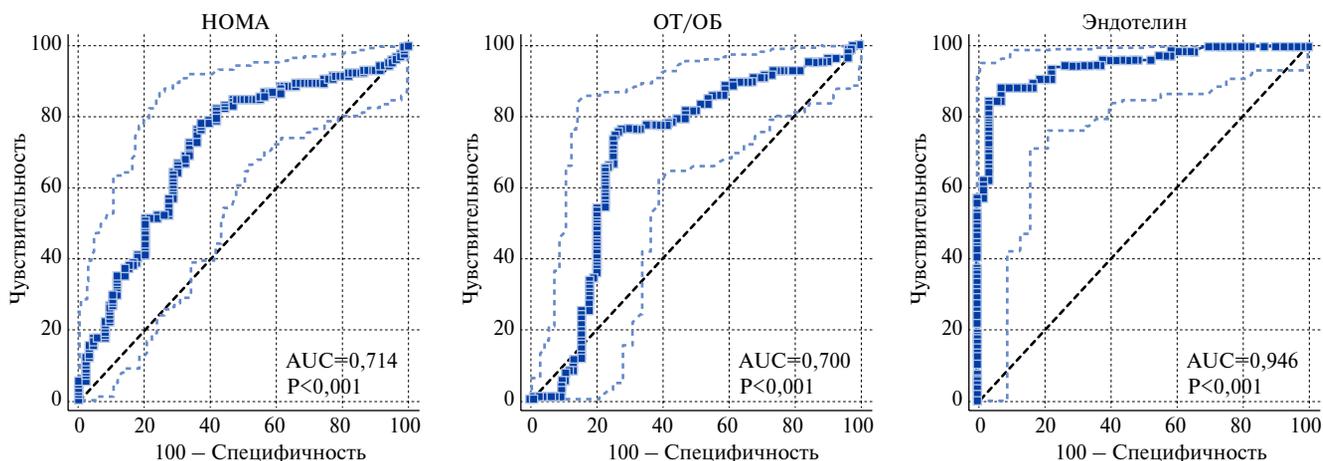


Рис. 3. ROC-кривые при определении индекса НОМА-ИР, ОТ/ОБ, ЭТ-1.

Сокращения: ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер, ЭТ-1 — эндотелин-1, НОМА-ИР — индекс инсулинорезистентности.

### Обсуждение

Существует мнение, что избыточная висцеральная жировая ткань является независимым ФР развития кардиометаболических нарушений, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, ИР [6]. Распределение жира в организме признается важным предиктором сердечно-сосудистого риска. Абдоминальная жировая ткань включает подкожные и висцеральные жировые отложения, которые в избытке приводят к развитию метаболических и гемодинамических нарушений [6]. Изучение феномена висцерального ожирения как одного из наиболее значимых ФР ССЗ и потребность в простом, доступном и достоверном методе оценки количества абдоминальной жировой ткани привели многих исследователей к использованию параметра ОТ и отношения ОТ/ОБ. Оценка ОТ представляет собой наиболее простой способ измерения, характеризующая абдоминальный тип распределения жировой ткани.

Несмотря на тесную взаимосвязь ОТ и индекса массы тела (ИМТ) измерение ОТ, в отличие от определения ИМТ, позволяет оценить не только степень отклонения массы тела от нормы, но и выраженность абдоминальной формы ожирения. Об этом свидетельствует высокая корреляционная связь между ОТ, с одной стороны, и висцеральной жировой тканью ( $r=0,696$ ) и подкожной жировой тканью ( $r=0,828$ ), с другой стороны [7].

Однако ОТ представляет собой суррогатный параметр, не дающий информации о преобладании подкожного или интраабдоминального компонентов жировой ткани. В связи с этим более предпочтительным представляется отношение ОТ/ОБ, характеризующее распределение подкожной клетчатки на уровне бедра и талии и, тем самым, определяющее выраженность висцерального депо.

Использование ОТ и ОТ/ОБ позволяет выделить группу “метаболически толстых” пациентов из числа лиц с нормальным ИМТ. Результаты исследований NHANES III и MONICA свидетельствуют о том, что

с учетом ОТ и отношения ОТ/ОБ абдоминальное ожирение верифицируется у 14% пациентов с нормальными значениями ИМТ и до 25% — у лиц с повышенной массой тела [8].

Возможности верификации абдоминального ожирения с помощью ОТ и ОТ/ОБ обуславливают значение этих антропометрических методов для стратификации риска ССЗ и метаболического синдрома. В ряде исследований отмечены повышение риска развития сахарного диабета в 10 раз у лиц с высоким значением ОТ, увеличение относительного риска ИБС в 1,5-2,5 раза при сравнении пациентов с высоким и низким значением ОТ, ассоциация высокого кардиометаболического риска с повышением отношения ОТ/ОБ независимо от ИМТ, в т.ч. у пациентов, перенесших ИМ [9].

Одним из наиболее распространенных, но менее изученных факторов, способствующих развитию множественных гемодинамических и метаболических расстройств, приводящих к ССЗ, является ИР.

ИР — это снижение действия инсулина в тканях, чувствительных к инсулину (печени, мышечной, жировой), вследствие чего снижается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина [10]. Это способствует развитию гипергликемии, которая приводит к усилению секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, и возникает компенсаторная гиперинсулинемия. При синдроме ИР развивается дисфункция эндотелия — субклинический ранний маркер атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Это связано, прежде всего, с нарушением синтеза оксида азота (NO) — мощного вазодилататора, основного продукта синтеза сосудистого эндотелия, как эндокринного органа сердечно-сосудистой системы. Известно, что NO оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к сосудистому эндотелию, снижает перекисное окисление липидов, т.е. предохраняет стенки сосудов от атеро-

склеротического повреждения [11]. Под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ — эндотелина, тромбксана А2 и снижение секреции таких мощных вазодилаторов, как простаглицлин и NO. В условиях ИР происходит повышение тонуса сосудов и замедление вазодилатации за счет электролитных нарушений, инактивации NO свободными радикалами с последующей выработкой вазоконстрикторных простаглицлинов, молекул адгезии эндотелия и факторов роста тромбоцитов [12].

Одним из сильных предикторов развития НССС в нашем исследовании была гиперэкспрессия ЭТ-1.

ЭТ-1 — пептид, состоящий из 21 аминокислоты, являющийся самым мощным вазоконстриктором в настоящее время. ЭТ-1 вызывает развитие эндотелиальной дисфункции и низкоинтенсивного воспаления, которые могут способствовать образованию атеросклеротических бляшек [13]. Согласно литературным данным, ЭТ-1 способствует плохому прогнозу у пациентов с ИБС через несколько механизмов. Во-первых, ЭТ-1 может снижать продукцию NO и усиливать деградацию NO, что приводит к дисбалансу между NO и ЭТ-1 и последующей эндотелиальной дисфункции. Во-вторых, ЭТ-1 может способствовать увеличению окислительного стресса и воспалительной клеточной инфильтрации, которые приводят к образованию, прогрессированию и разрыву атеросклеротических бляшек [14].

Тем не менее, уровень ЭТ-1 в плазме крови был идентифицирован как новый маркер тяжести заболевания и клинического исхода у пациентов с ИБС. Гиперэкспрессия ЭТ-1 является предиктором тяжести заболевания и ассоциирована с повышенным риском НССС у пациентов со стабильной ИБС [14]. В другом когортном исследовании у больных с острым ИМ, уровень ЭТ-1 был независимым предиктором смерти или сердечной недостаточности, с площадью под ROC кривой 0,76 [15].

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что отношение ОТ/ОБ, значение индекса НОМА-IR и концентрация ЭТ-1 являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС после ЧКВ со стентированием.

Определение данных показателей может позволить уже на исходном этапе обследования, при поступлении пациентов в стационар, до проведения ЧКВ, при различном клиническом варианте течения ИБС выделить совокупность биохимических маркеров, по которым можно достоверно прогнозировать развитие нежелательных событий в постриваскуляризованном периоде.

**Отношения и деятельность.** Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.

### Литература/References

- Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis 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.
- Batalina MV, Fedyunina VA, Batalin VA, et al. Nephrological aspects of acute coronary syndrome. *Orenburg medical vestnik*. 2019;7:14-19. (In Russ.) Баталина М.В., Федюнина В.А., Баталин В.А. и др. Непфрологические аспекты острого коронарного синдрома. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;7:14-19.
- Golukhova EZ, Grigoryan MV, Ryabinina MN, Bulaeva NI. Clinical and laboratory predictors of adverse cardiac events in patients with coronary heart disease after planned percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;5:528-35. (In Russ.) Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;5:528-35. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535.
- Tomilova DI, Karpov YA, Lopukhova VV. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention with drug eluting stent instable angina patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):7-12. (In Russ.) Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-7-12.
- National clinical guidelines: Diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second review). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;1:392. Supl. 2. (In Russ.) Национальные клинические рекомендации: Диагностика и лечение метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;1:392. Приложение 2.
- Loureiro LM, Cordeiro A, Mendes R, et al. Clinic, Anthropometric And Metabolic Changes In Adults With Class III Obesity Classified As Metabolically Healthy And Metabolically Unhealthy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12:2419-31. doi:10.2147/DMSO.S210616.
- Kim D-W, Kim J-Y, Jeong H. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-to-Height Ratio as Predictors of Abdominal Fat Distribution in Male Examinees from the Health Promotion Center. *Korean J Fam Pract*. 2017;7(4):596-9. doi:10.21215/kjfp.201774.596.
- Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care*. 2011;34(1):216-19. doi:10.2337/dc.10-0879.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):59-67. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):59-67. doi:10.15829/15604071-2015-4-59-67.
- Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *Journal of Diabetes*. 2020;12:102-4. doi:10.1111/1753-0407.12970104.
- Dylan O, Grunewald I, Ghiarone T, et al. Persistent insulin signaling coupled with restricted PI3K activation causes insulin-induced vasoconstriction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*. 2019;317:1166-72. doi:10.1152/ajpheart.00464.2019.
- Sato A, Satoh Y, Endo S, et al. Endothelial ERK2/thromboxane receptor pathway induces endothelial dysfunction, insulin resistance and steatohepatosis through superoxide with high fat high sucrose diet. *European Heart Journal*. 2019;40(1):ehz747.0341. doi:10.1093/eurheartj/ehz747.0341.
- Jankowich M, Choudharyac G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(1):1-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.007.
- Liberale L, Camici G. The Role of Vascular Aging in Atherosclerotic Plaque Development and Vulnerability. *Current Pharmaceutical Design*. 2019;25(29):3098-111. doi:10.2174/1381612825666190830175424.
- Zhou BY, Guo YL, Wu NQ, et al. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: A cohort study in patients with stable coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:76-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.082.

## Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста

Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А.

**Цель.** Изучить частоту и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста.

**Материал и методы.** В рамках исследования ЭССЕ-РФ обследовано 1600 человек 25–64 лет (59% — женщины) из общей популяции. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В ассоциативный анализ включали блоки социально-экономических, психосоциальных, поведенческих, медицинских переменных. Применяли методы одномерной и многомерной статистики. Вероятность ошибки <5% считали статистически значимой.

**Результаты.** Частота приема статинов составила 3,3% — в общей популяции, 5,5% — среди лиц  $\geq 45$  лет, 8,1% — в группе 55–64 лет. При умеренном, высоком и очень высоком риске статины принимали — 2,5; 2,9 и 10,9% лиц, соответственно. Среди принимающих статины 28,8% осуществляли прием с целью первичной профилактики, 50% — по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 21,2% — при других определяющих риск состояниях. При наличии априорных индикаторов очень высокого риска статины принимались чаще, чем при SCORE  $\geq 10$  без риск-индикаторов. Старший возраст, наличие ССЗ плюс умеренный и выраженный каротидный атеросклероз, гипотензивная терапия, хроническая болезнь почек 3 стадии, сахарный диабет — повышали, а SCORE  $\geq 10$  без риск-индикаторов — снижал шансы приема статинов в многофакторной модели. Гипотезу о значимой роли пола, социального градиента и поведенческих факторов полученные данные не подтверждают.

**Заключение.** Статины являются одним из основных инструментов первичной и вторичной профилактики ССЗ. Лишь незначительная часть населения принимает препараты данного класса, в большинстве случаев по поводу ССЗ и, таким образом, профилактический потенциал статинов на популяционном уровне еще в значительной мере не исчерпан. Больше внимания требуется к лицам со SCORE  $\geq 5$  без ССЗ, мало охваченным лечением, но значительно выигрывающим от приема данного класса препаратов. Решение о приеме статинов для первичной профилактики ССЗ целесообразно основывать на исходном уровне риска, степени снижения абсолютного риска и на том, насколько это снижение оправдывает возможный вред и длительный ежедневный прием препарата.

**Ключевые слова:** статины, популяция, SCORE, предикторы, сердечно-сосудистые заболевания, каротидный атеросклероз.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность всем участникам исследования ЭССЕ-РФ (Томск), при помощи которых были собраны данные, использованные в данной статье.

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

Кавешников В. С.\* — к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-4525, Серебрякова В. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-9265-708X, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kave@ngs.ru

АН — атеросклеротическая нагруженность, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛТ — липолипидемическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, Plaque Score — суммарная высота атеросклеротических бляшек, SCORE — риск по шкале "Systematic COronary Risk Evaluation"

**Рукопись получена** 15.05.2020

**Рецензия получена** 25.05.2020

**Принята к публикации** 07.06.2020



**Для цитирования:** Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3920. doi:10.15829/1560-4071-2020-3920

## Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population

Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., Trubacheva I. A.

**Aim.** To study the prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population.

**Materials and methods.** As a part of the ESSE-RF study, we examined 1,600 people aged 25–64 years (women — 59%) from the general population. All subjects signed informed consent. Association analysis included blocks of socio-economic, psychosocial, behavioral, and medical variables. We used methods of univariate and multivariate statistics. Error probability <5% was considered significant.

**Results.** The prevalence of statin therapy in the general population was 3,3%: 5,5% in subjects  $\geq 45$  years, 8,1% in the group of 55–64 years old. We revealed that 2,5%, 2,9% and 10,9% of individuals with moderate, high and very high risk received statins, respectively. Among those receiving statins, 28,8% took it for primary prevention, 50% — due to cardiovascular diseases (CVD), and 21,2% — due to other disorders specifying risk. With priori indicators of very high risk, statins were taken more often than with SCORE  $\geq 10$  without risk indicators. According to

multivariate model, older age, the presence of CVD + moderate and severe carotid atherosclerosis, antihypertensive therapy, stage 3 chronic kidney disease, and diabetes increased the likelihood of statin therapy, and SCORE  $\geq 10$  without risk indicators reduced it. The obtained data do not confirm the hypothesis about the significant role of sex, social gradient, and behavioral factors.

**Conclusion.** Statins are one of the primary tools for primary and secondary prevention of CVD. Only a minor part of the population takes these drugs, in most cases due to CVD. Therefore, the prevention potential of statins at the population level has not yet been exhausted. More attention is required for individuals with SCORE  $\geq 5$  and without CVD who are less likely to receive therapy, but who may benefit more by taking statins. The decision to take statins for primary prevention of CVD should be based on the baseline risk, the value of absolute risk reduction, and how much this reduction justifies possible harm and long-term daily intake of the drug.

**Key words:** statins, population, SCORE, predictors, cardiovascular diseases, carotid atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors are sincerely grateful to all participants of the ESSE-RF study (Tomsk) who helped collecting data for this article.

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

Kaveshnikov V.S.\* ORCID: 0000-0002-0211-4525, Serebryakova V.N. ORCID: 0000-0002-9265-708X, Trubacheva I.A. ORCID: 0000-0003-1063-7382.

\*Corresponding author: kave@ngs.ru

**Received:** 15.05.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 07.06.2020

**For citation:** Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A. Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3920. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3920

В России и многих странах мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения в трудоспособном возрасте, что приносит значительный социально-экономический ущерб [1]. Борьба с ССЗ рассматривается как один из приоритетов долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации (РФ). Положительный эффект предвидится от инвестиций, направленных на развитие подходов к первичной и вторичной профилактике ССЗ. Такие инвестиции будут способствовать не только улучшению здоровья населения, но и оздоровлению экономики в долгосрочной перспективе [1].

Современные возможности профилактики ССЗ связаны с концепцией здорового образа жизни и устранением модифицируемых факторов риска (ФР). Центральную роль в патогенезе ССЗ играют атерогенные липопротеины — холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и др., тесно связанные с риском возникновения и развития атеросклероза. При снижении уровня ЛНП происходит линейное снижение сердечно-сосудистого риска (ССР). Для уменьшения уровня атерогенных липопротеинов, прежде всего, рекомендуют ограничить их потребление с пищей [2]. К сожалению, несмотря на активную популяризацию здорового образа жизни распространенность гиперхолестеринемии среди населения остается высокой [3]. Наряду с немедикаментозными мерами для снижения уровня холестерина нередко требуется гиполипидемическая терапия (ГЛТ) [2].

Появление в арсенале врачей статинов считают одним из “наиболее значимых открытий человечества, направленных на снижение бремени ССЗ атеросклеротического происхождения”. С появлением на рынке первого препарата (lovastatin, 1987) статины продлили жизнь миллионам людей по всему миру [4]. Статины снижают уровень ЛНП, замедляют прогрессирование атеросклероза [5], снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность пропорционально степени снижения ЛНП [6].

За прошедшие 30 лет частота приема статинов в мире существенно увеличилась [6]. Отмечается тен-

денция к расширению целевой группы показаний к ГЛТ от лиц высокого в сторону менее высокого риска (первичная профилактика) [6]. Противники данной тенденции полагают, что вне группы высокого риска польза статинов убедительно не доказана, а вред побочных эффектов может перевешивать потенциальную пользу [7].

Как часто применяются статины — вызывает живой интерес, особенно, в РФ, т.к. частота их назначения всегда была недостаточной [5]. Большинство отечественных и зарубежных публикаций освещают прием данного класса препаратов в популяциях высокого риска, в которых лечение наиболее экономически обоснованно. Чаще всего статины принимают после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при других формах ишемической болезни сердца [5]. Ситуация в общей популяции освещается реже. Интересные данные о частоте приема статинов в популяции РФ (ЭССЕ-РФ) и Ирландии приводятся в недавних статьях Шальной С.А. и др. [5] и Вугне Р, et al. [8], соответственно.

Не меньший интерес вызывают факторы, влияющие на прием статинов в общей популяции. К ним относят — возраст, семейный статус, прием нескольких препаратов, количество визитов к врачу за прошедший год [8], экономические факторы [5]. Целью данной работы было изучить частоту и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста.

### Материал и методы

В рамках исследования ЭССЕ-РФ обследовано 1600 человек (59% — женщины) представительной выборки общей городской популяции 25–64 лет. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования, способ формирования выборки приводятся в публикации [9]. Использовали стандартный вопросник, составленный на основе адаптированных международных методик. Общий ССР определяли по шкале SCORE для стран с высоким ССР, учитывая наличие априорных риск-индикаторов [2]. При отсутствии последних, лиц моложе 40 лет относили к низкому ССР.

Таблица 1

**Факторы, ассоциированные с частотой приема статинов среди лиц 25-64 лет по данным множественной логистической регрессии**

Факторы	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	16,75	1,13 (1,07-1,20)	<0,001
Пол (Ж)	1,675	0,61 (0,29-1,29)	0,196
Уровень достатка	2,077	1,27 (0,92-1,75)	0,149
Гипотензивная терапия*	8,784	3,54 (1,53-8,15)	0,003
Сердечно-сосудистые заболевания**	7,049	2,41 (1,26-4,62)	0,008
Скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	7,715	9,41 (1,93-45,8)	0,006
Очень высокий риск по критериям SCORE***	7,975	0,15 (0,04-0,56)	0,005
Бета-блокаторы	5,879	2,38 (1,18-4,78)	0,015
Plaque Score	4,795	1,12 (1,01-1,24)	0,029
Сахарный диабет	4,143	2,18 (1,03-4,63)	0,042

**Примечания:** \* — прием гипотензивных препаратов (кроме бета-блокаторов), \*\* — инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, \*\*\* — SCORE  $\geq 10$  и отсутствуют определяющие риск заболевания.

В ассоциативный анализ включали следующие факторы: возраст, пол, образование, семейное положение, количество детей, уровень достатка, вид занятости, тип жилища; наличие артериальной гипертензии, ИМ, инсульта, сахарного диабета (СД) у ближайших родственников; тип физической активности (ФА) во время работы, частота интенсивной и умеренной ФА, тревога/депрессия (HADS); курение, потребление алкоголя, потребление соли; инсульт, ИМ, стенокардия, СД, визит к врачу за прошедший год, толщина комплекса “интима-медиа”, суммарная высота атеросклеротических бляшек (АСБ); индекс массы тела, априорные риск-индикаторы. Границей умеренного и чрезмерного потребления алкоголя считали 168 г этанола в неделю для мужчин и 84 г для женщин. Интенсивную ФА определяли как нагрузку не менее 20-30 мин, вызывающую появление пота или легкой одышки. Избыточным потреблением соли считали привычку досаливать пищу. Методика определения ультразвуковых параметров сосудистой стенки описана в работах Кавешникова В. С., Жернакова Ю. В. и др. [10, 11]. Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле “СКД-ЕР”.

Анализ данных осуществляли в программах SPSS (v.13) и R (v.2.15). Сравнения частот проводили методом хи-квадрат и точным тестом Фишера. Для анализа частотного тренда применяли критерий линейно-линейной связи. Ассоциации анализировали методом множественной логистической регрессии. Вероятность ошибки <5% считали статистически значимой.

**Результаты**

Частота приема статинов в популяции 25-64 лет составила 3,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,5-4,3%); 3,2% (95% ДИ 2,0-4,9%) у мужчин, 3,3% (95% ДИ 2,3-4,7%) у женщин (p=0,91); стандартизованный показатель (оба пола) — 2,3% (95% ДИ 1,7-3,2%). Среди лиц 45 лет и старше статины принимали 5,5% (95% ДИ 4,1-7,2%); стандартизованный показатель =4,8% (95% ДИ 3,6-6,4%); в возрастных группах 45-54 и 55-64 лет — 2,3% (95% ДИ 1,2-4,4%) и 8,1% (95% ДИ 5,9-10,9%), соответственно. Гендерные различия статистически незначимы. В структуру препаратов входили — аторвастатин (64%), симвастатин (28%), розувастатин (8%).

Среди лиц низкого, умеренного, высокого и очень высокого ССР частота приема статинов составила 0; 2,5; 2,7 и 10,9%, соответственно ( $\chi^2_{\text{тренд}}=71,2$ ; p<0,001). Среди лиц с априорными индикаторами высокого риска vs SCORE 5-9 статины принимали 4,7 и 1,6% респондентов (p=0,341), а при индикаторах очень высокого риска vs SCORE  $\geq 10$  — 12,8 и 1,8%, соответственно (p=0,016).

Согласно действующим на момент исследования рекомендациям [12] показания к ГЛТ опираются на уровень глобального ССР, ЛНП и транслируются в рекомендации — “изменение образа жизни”, “возможно назначение лекарств” (“Consider drugs”) и “немедленное назначение лекарств” (31% населения). Частота приема статинов в данных группах составила — 0,2; 2,9 и 7,5%, соответственно ( $\chi^2_{\text{тренд}}=46,1$ ; p<0,001). Гендерной специфики не выявлено.

При наличии или отсутствии ССЗ статины принимали 13,8 и 1,8% лиц, соответственно (p<0,001); в рамках первичной и вторичной/третичной профилактики — 1,2 и 11,2%, соответственно (p<0,001). Среди принимающих 28,8% — осуществляли прием с целью первичной профилактики, 50% — по поводу ССЗ; 21,2% — по поводу других определяющих риск состояний.

Для выявления предикторов приема статинов построена модель множественной логистической регрессии ( $\chi^2=141,75$ ; df=10, p<0,001) методом пошагового отбора. Возраст, пол и уровень достатка включали в модель в качестве ковариант. Результаты представлены в таблице 1. Возраст, ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии, СД, гипотензивная терапия, прием бета-блокаторов и Plaque Score повышали, а SCORE  $\geq 10$  без риск-индикаторов снижал шансы приема статинов. На промежуточном этапе построения модели значимую взаимосвязь продемонстрировал “визит к врачу за прошедший год”, но позже утратил значимость после отбора в модель “бета-блокаторов”.

Выявлено взаимодействие суммарной высоты каротидных АСБ (Plaque Score) с наличием ССЗ ( $\chi^2=7,727$ ; df=1, p=0,005), терм включен в модель

( $\chi^2=151,46$ ;  $df=11$ ,  $p<0,001$ ). Эффект Plaque Score был значим только среди лиц с ССЗ: отношение шансов (ОШ)=1,27 (95% ДИ 1,11-1,46,  $p<0,001$ ) и не выявлялся у остальных (ОШ=0,88;  $p=0,266$ ). На рисунке 1 представлена частота приема статинов среди лиц с ССЗ в зависимости от квартиля Plaque Score. Так, частота приема статинов возрастала с 5,4% при отсутствии АСБ до 29,4% при значениях Plaque Score, соответствующих верхнему квартилю (Q4). В модели эффект ССЗ был статистически незначим при значениях Plaque Score <2 мм, увеличивался с ОШ=2,15 при Plaque Score 2 мм до ОШ=9,42 при 6 мм, соответственно (табл. 2).

### Обсуждение

Задачи первичной профилактики ССЗ среди населения — прежде всего, воздействие на основные ФР: отказ от курения, сдерживание уровня артериального давления и ЛНП на безопасно низком уровне. Более чем у половины популяции РФ на рубеже 40-45-летнего возраста регистрируются гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия [3], требующие медикаментозной коррекции у трети взрослого населения трудоспособного возраста [5].

За прошедшие десятилетия частота использования статинов в мире существенно увеличилась [6, 13]. Основная доля отечественных и зарубежных публикаций адресована приему данного класса препаратов в популяциях высокого риска, польза в которых максимально доказана [7]. Как часто и кто принимает статины в популяции трудоспособного возраста — представляет научный и практический интерес.

Полученные данные показали низкую частоту приема статинов среди населения трудоспособного возраста, что отражает ситуацию в РФ в целом [5]. В современных работах сообщается о 8,8% принимающих статины в Германии среди лиц 18-79 лет [13], 24% — в популяции Австралии старше 36 лет [14], 30,5% — в Ирландии среди населения 50 лет и старше, 22,6% — среди лиц 50-64 лет, соответственно [8].

Согласно стратификации риска 31% населения составляет целевую группу ГЛТ. Таким образом, профилактический потенциал обсуждаемого класса препаратов на популяционном уровне ещё в значительной мере не исчерпан. С учетом низкой частоты приема статинов в популяции в целом, частота лечения была относительно ниже ожидаемой в группе высокого ССР, а также при SCORE  $\geq 10$  без априорных риск-индикаторов.

Из априорных риск-индикаторов статины чаще всего принимали при наличии ССЗ, что подтверждается в других исследованиях [8, 14]. Из принимающих препараты менее трети осуществляли это в рамках первичной профилактики ССЗ. Аналогичный показатель среди лиц  $\geq 50$  лет в Ирландии — 65% [8].

Таблица 2

Шансы приема статинов при ССЗ в зависимости от Plaque Score по данным множественной логистической регрессии

Plaque Score	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	p
Нет АСБ	0,004	1,03 (0,43-2,45)	0,951
1 мм	1,068	1,49 (0,70-3,15)	0,301
2 мм	4,402	2,15 (1,05-4,40)	0,036
3 мм	8,332	3,11 (1,44-6,73)	0,004
4 мм	10,71	4,50 (1,83-11,1)	0,001
5 мм	11,57	6,51 (2,21-19,2)	<0,001
6 мм	11,68	9,42 (2,60-34,1)	<0,001

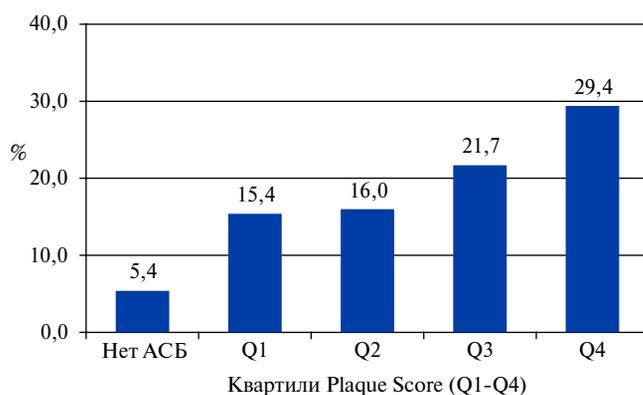


Рис. 1. Частота приема статинов (%) среди лиц с ССЗ в зависимости от выраженности каротидного атеросклероза.

По данным многофакторной модели с приемом статинов независимо ассоциировались ХБП 3 стадии и СД. Ассоциация с СД подтверждается современными данными, полученными в Австралии [14].

По данным многофакторной модели установлено 3 фактора, в наибольшей степени объясняющих вариацию приема статинов в обследованной популяции — возраст, Plaque Score среди лиц с ССЗ (или наличие ССЗ при как минимум — умеренно высоких значениях Plaque Score), прием гипотензивных препаратов.

Почти все респонденты, принимающие статины, были старше 45 лет. Значимая роль возраста в данном аспекте отмечается во многих исследованиях. Рост использования данного класса препаратов во многом объясняется увеличением частоты приема в старших возрастных группах [13].

Одной из гипотез было предположение о наличии взаимосвязи между параметрами каротидного атеросклероза и вероятностью приема статинов в общей популяции. Толщина комплекса “интима-медиа” не показала ассоциаций, а АСБ и Plaque Score были взаимосвязаны с вероятностью приема статинов, но только среди лиц с ССЗ. Plaque Score отобран в модель как более мощный предиктор. Самая высокая частота приема статинов наблюдалась в группе

ССЗ + 4-й квартиль Plaque Score (29,4%). Данную закономерность можно объяснить известной корреляцией между выраженностью каротидного атеросклероза и тяжестью проявлений ССЗ. Не исключается и роль субъективного восприятия выраженного каротидного атеросклероза как более веский довод принимать статины при наличии ССЗ.

Взаимосвязь гипотензивной и гиполипидемической терапии, ранее показанная нами в гипертензивной популяции [15], теперь актуальна и в общей популяции. Данная закономерность подтверждается в исследовании Byrne P, et al. [8]. Прием бета-блокаторов повышал шансы лечения статинами независимо от других гипотензивных препаратов. В литературе в данном аспекте также подчеркивают значимость количества визитов к врачу за прошедший год [8]. Косвенная роль данного фактора прослеживалась и в нашей работе, реализуемая через влияние бета-блокаторов, с приемом которых данный фактор тесно коррелирует.

Гендерная специфика, зависимость приема статинов от уровня достатка, других социально-экономических, поведенческих факторов в обследованной популяции не нашла своего подтверждения, как и в других современных работах [8, 13, 14].

### Заключение

Приверженность здоровому образу жизни, отказ от курения, гипотензивная и гиполипидемическая терапия статинами — основные инструменты профилактики ССЗ среди населения. В данной работе мы ставили целью определить — как часто и кто принимает статины в городской популяции трудоспособного возраста. Анализ показал, что лишь незначительная часть населения принимает препараты дан-

ного класса и, таким образом, профилактический потенциал статинов на популяционном уровне еще в значительной мере не исчерпан. Факторы, характеризующие “портрет” принимающего статины, это — старший возраст, наличие ССЗ + умеренный и выраженный каротидный атеросклероз, прием гипотензивных препаратов, ХБП 3 стадии, СД. Мощным фактором недостаточного приема статинов был SCORE  $\geq 10$  без априорных риск-индикаторов. Гипотезу о значимой роли пола, социального градиента и поведенческих ФР полученные данные не подтверждают.

Частота приема статинов в популяции зависит от осведомленности о повышенном уровне холестерина, своевременного определения уровня глобального ССР, наличия в продаже недорогих, но качественных медицинских препаратов [5]. Большое значение может иметь внимание и настойчивость врачей по отношению к лицам со SCORE  $\geq 5$  без ССЗ, мало охваченным лечением, но значительно выигрывающим от приема данного класса препаратов. Решение о приеме статинов с целью первичной профилактики “необходимо основывать на исходном уровне глобального ССР, степени снижения абсолютного риска и на том, насколько это снижение оправдывает возможный вред и длительный ежедневный прием лекарства” [6].

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность всем участникам исследования ЭССЕ-РФ (Томск), при помощи которых были собраны данные, использованные в данной статье.

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

### Литература/References

- Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(2):156-66. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):156-66. doi:10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ecvd-rf. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- McKenney JM, Roth EM. Statins. In: *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Eds: CM Ballantyne. 2015. Elsevier. Second edition, pp. 227-256. ISBN 978-0-323-28786-9.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Byrne P, Cullinan J, Smith A. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2019;9(4):e023085. doi:10.1136/bmjopen-2018-023085.
- Wallach-Kildemoes H, Stovring H, Holme Hansen E, et al. Statin prescribing according to gender, age and indication: what about the benefit-risk balance? *J. Eval. Clin. Pract.* 2016;22(2):235-46. doi:10.1111/jep.12462.
- Byrne P, Cullinan J, Murphy C. Cross-sectional analysis of the prevalence and predictors of statin utilisation in Ireland with a focus on primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018524. doi:10.1136/bmjopen-2017-018524.
- Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. *Systemic Hypertensions*. 2013;10(4):30-7. (In Russ.) Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):30-7.
- Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Carotid atherosclerosis severity in unorganized adult population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):84-9. (In Russ.) Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):84-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-84-89.

11. Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertensions. 2014;11(4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11(4):37-42.
12. Britov AN, Pozdnyakov YuM, Volkova EG, et al. National Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6 S2):2-64. (In Russ.) Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 S2):2-64.
13. Knopf HC, Busch MA, Du Y, et al. Changes in the prevalence of statin use in Germany — findings from national health interview and examination surveys 1997–1999 and 2008–2011. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundhwes. 2017;122:22-31. doi:10.1016/j.zefq.2017.04.001.
14. Johal S, Jansen KM, Bell JS, et al. Do statin users adhere to a healthy diet and lifestyle? The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017;24(6):621-7. doi:10.1177/2047487316684054.
15. Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Analysis of factors, associated with the probability of antihypertensive medication in the population of patients with arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):73-7. (In Russ.) Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Анализ факторов, ассоциированных с вероятностью приема гипотензивных препаратов в популяции больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):73-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-73-77.

## Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска

Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.

**Цель.** Анализ эффективности и безопасности терапии статинами у полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска в условиях текущей клинической практики.

**Материал и методы.** В исследование включён 131 пациент с установленным очень высоким сердечно-сосудистым риском. Собран анамнез, проведена антропометрия. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, пациенты разделены на группы умеренной (№ 1, ≤6 баллов) и высокой (№ 2, >6 баллов) полиморбидности. Оценена частота назначения статинов, диапазон используемых доз, достижение целевых показателей липидного обмена, частота развития побочных эффектов.

**Результаты.** Медиана индекса Чарлсон составила 6 (5÷8) баллов. В группу 1 вошло 72 пациента, в группу 2 — 59. Статины получали 87 (66,4%) пациентов, причём чаще в группе № 1 (54 чел.), чем 2 (33 чел.),  $p=0,026$ . Минимальные дозы принимали 17 обследованных, средние — 66, максимальные — 4, пациенты группы № 2 получали более высокие дозировки ( $\chi^2=9,3$ ,  $p=0,010$ ). Целевой уровень общего холестерина сыворотки достигнут у 8 (6,1%) пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности — ни у одного больного (0,0%). Из 106 когда-либо принимавших статины их приём был отменён у 19 (17,9%) пациентов, причиной отмены в 7 случаях стали побочные эффекты, в 5 — высокая стоимость терапии, в 7 — причину восстановить не удалось. Побочные эффекты зарегистрированы у 12 (11,3%) принимавших статины, с равной частотой в группах 1 и 2 ( $p=0,118$ ).

**Заключение.** Для пациентов группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска характерна высокая полиморбидность. Статины реже назначались больным с выраженной полиморбидностью, однако в более высоких дозах. Несмотря на достаточную частоту назначения статинов и использование средних терапевтических доз, целевые уровни липидных параметров не были достигнуты. Наличие полиморбидности не ассоциировано с возрастанием частоты побочных эффектов статинов.

**Ключевые слова:** статины, сердечно-сосудистый риск, безопасность, эффективность, полиморбидность, коморбидность.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К. Д., Бажину А. Д., Гордеевой А. Р., Даниловой В. А., Данилову А. Д., Липиной М. А., Малыгиной Ю. В., Масютиной Д. Д., Мельник А. А., Николаевой М. О., Ормонбек М., Пахотиной М. Н. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Изможерова Н. В.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7826-9657, Попов А. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6216-2468, Бахтин В. М. — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7907-2629.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
nadezhda\_izm@mail.ru

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ОХС — общий холестерин, РЕКВАЗА — Регистр кардио-васкулярных заболеваний, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm, DYSIS — Dyslipidemia International Study, EUROASPIRE — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events.

**Рукопись получена** 29.10.2019

**Рецензия получена** 16.12.2019

**Принята к публикации** 23.12.2019



**Для цитирования:** Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3578. doi:10.15829/1560-4071-2020-3578

## Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk

Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M.

**Aim.** To analyze the efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk in actual clinical practice.

**Material and methods.** The study included 131 patients with an established very high cardiovascular risk. History and anthropometric data were collected. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated; patients were divided into groups of moderate (№ 1, ≤6 points) and high (№ 2, >6 points) multimorbidity. The frequency of prescribing statins, the range of doses used, the achievement of lipid metabolism targets, and the incidence of adverse effects were evaluated.

**Results.** The median of the CCI was 6 (5÷8) points. Group 1 included 72 patients, group 2 — 59 patients. Statins received 87 (66,4%) patients, more often in group 1 ( $n=54$ ) than 2 ( $n=33$ ),  $p=0,026$ . The minimum doses were taken by 17 patients, the mean — 66, the maximum — 4. Patients of group 2 received higher dosages ( $\chi^2=9,3$ ,  $p=0,010$ ). The target level of total cholesterol was achieved in 8 (6,1%) patients, low-density lipoprotein cholesterol — no one (0,0%). Of the 106 patients ever taking statins, they were withdrawn in 19 (17,9%) patients. The reason for

discontinuation in 7 patients were adverse effects, in 5 — the high cost of therapy; in 7 patients, the reason was identified. Adverse effects were recorded in 12 (11,3%) patients; there were no differences between groups ( $p=0,118$ ).

**Conclusion.** Patients with a very high cardiovascular risk are characterized by high multimorbidity. Statins are less commonly prescribed for patients with severe polymorbidity, but at higher doses. Despite the sufficient prescribing statins and the use of mean doses, target lipid levels were not achieved. The presence of multimorbidity was not associated with an increase in the incidence of statin adverse effects.

**Key words:** statins, cardiovascular risk, safety, efficacy, multimorbidity, comorbidity.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors are sincerely grateful to Abramova K. D., Bazhin A. D., Gordeeva A. R., Danilova V. A., Danilov A. D., Lipina M. A., Malygi-

na Yu. V., Masyutina D. D., Melnik A. A., Nikolaeva M. O., Ormonbek M., Pakhotina M. N. for selfless work and high quality of initial data.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Izmozherova N. V.\* ORCID: 0000-0001-7826-9657, Popov A. A. ORCID: 0000-0001-6216-2468, Bakhtin V. M. ORCID: 0000-0001-7907-2629.

\*Corresponding author: nadezhda\_izm@mail.ru

Received: 29.10.2019 Revision Received: 16.12.2019 Accepted: 23.12.2019

**For citation:** Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M. Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3578. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3578

Приоритетной задачей здравоохранения является снижение смертности путём проведения первичной и вторичной профилактики. В крупных рандомизированных исследованиях показана высокая эффективность ингибиторов гидроксимирил-коэнзим-А-редуктазы (статинов) в снижении как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [1]. Однако успешность терапии напрямую зависит от приверженности пациента, рационального подбора доз и учёта сопутствующих заболеваний [2]. Результаты российской части исследования международного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study) продемонстрировали, что наименьший эффект терапии статинами имела у больных 3-4 категории сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. В условиях текущей клинической практики основную роль в ведении полиморбидных пациентов играют врачи амбулаторного звена.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности терапии статинами у полиморбидных пациентов крайне высокого ССР в условиях текущей клинической практики.

### Материал и методы

В одномоментном исследовании принял участие 131 амбулаторный пациент. Критерии включения: наличие информированного добровольного согласия пациента и установленный в соответствии с действующими рекомендациями [1] очень высокий ССР.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 5 от 15.05.2018.

Анамнез собран с помощью специально разработанного опросника, проведены антропометрия и измерение артериального давления (АД). Значения лабораторных показателей получены из амбулаторных карт. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, на основании которого пациенты были разделены на группы умеренной (группа 1,  $\leq 6$  баллов) и высокой (группа 2,  $> 6$  баллов) полиморбидности [4, 5].

Оценивалась частота назначения статинов, диапазон используемых доз: среднетерапевтических (20-40 мг симвастатина и аторвастатина, 10-20 мг розувастатина), максимальных (80 мг аторвастатина, 40 мг

розувастатина) и минимальных (10 мг симвастатина и аторвастатина, 5 мг розувастатина) [1, 6].

Эффективность терапии оценивалась по достижению целевых показателей липидного обмена: снижение общего холестерина (ОХС) ниже 4,5 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ниже 1,5 ммоль/л либо на 50% от исходного значения при его нахождении в интервале 1,5-3,5 ммоль/л [1].

Безопасность терапии оценивалась по частоте развития побочных эффектов и уровню аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз.

Статистическая обработка проводилась в среде Statistica 13.0. (лицензия JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Представлены медианы и межквартильный размах 25÷75%. Различия признака по независимым выборкам оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Таблицы сопряжённости анализировались с помощью двустороннего точного ф-критерия Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Ассоциации выявлялись R-критерием Спирмена.

### Результаты

В выборке из 131 респондента было 76 (58%) женщин и 55 (42%) мужчин. Медиана возраста обследованных составила 63 (57÷73) года, возраст женщин оказался выше (65 (57,5÷75) лет), чем мужчин (61 (55÷68) год),  $p=0,044$ .

Медиана индекса Чарлсон составила 6 (5÷8) баллов. В группу умеренной полиморбидности вошло 72 пациента с баллом 5 (4÷6), высокой — 59 с баллом 9 (7÷9), различие значимо ( $p<0,001$ ). Частота выявления основных сердечно-сосудистых заболеваний приведена в таблице 1.

Медиана индекса массы тела составила 28,7 (26,2÷32,6), он ассоциирован с индексом Чарлсон ( $R=0,21$ ,  $p<0,05$ ). Ожирение диагностировано у 53 (40,5%) пациентов, и чаще выявлялось в группе 2 (30 чел.), чем в группе 1 (23 чел.),  $p=0,033$ .

Медиана систолического АД в группе 1 составила 140,0 (130,0÷150,0) мм рт.ст., во второй — 137,5 (130,0÷150,0),  $p=0,479$ ; диастолического АД в первой группе — 86,8 (80,0÷90,0) мм рт.ст., во второй — 80,5 (75÷90) мм рт.ст., различие значимо ( $p<0,001$ ). У пациентов высокой полиморбидности значимо чаще регистрировалась высокие уровни артериальной гипертонии ( $\chi^2=24,8$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 1

Частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевание	Число пациентов			p
	Всего, n=131	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	
Артериальная гипертензия	118	63	55	0,382
Сахарный диабет 2 типа	48	17	31	0,001*
Инфаркт миокарда	42	10	32	<0,001*
Ишемический инсульт	28	10	18	0,031*
Транзиторная ишемическая атака	18	5	13	0,020*
Нестабильная стенокардия	26	7	19	0,002*
Стенокардия напряжения	48	23	25	0,275
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	16	6	10	0,179

Примечание: \* — различие между группами 1 и 2 значимо при  $p < 0,05$  (двусторонний точный критерий Фишера).

На момент обследования 87 (66,4%) участников выборки получали статины, частота назначения была значимо выше в первой группе (54 чел.), чем во второй (33 чел.),  $p = 0,026$ .

В обсуждаемой выборке симвастатин получали 24 чел., аторвастатин — 50, розувастатин — 13. Ни один пациент не принимал флувастатин, правастатин и лова-статин. Другие гиполипидемические средства, такие как фенофибрат, эзетимиб и эволокумаб, не назначались.

Минимальные дозы препаратов получали 17 обследованных, средние — 66, максимальные — 4, пациенты группы 2 получали значимо более высокие дозы ( $\chi^2 = 9,3$ ,  $p = 0,010$ ).

Целевой уровень ОХС достигнут у 8 (6,1%) пациентов, ХС ЛНП — ни у одного больного. Уровень ОХС в первой группе составил 6,0 (5,1÷6,8) ммоль/л, во второй — 6,0 (5,0÷6,9) ммоль/л ( $p = 0,795$ ), ХС ЛНП — 3,5 (3,0÷3,9) ммоль/л в первой и 3,2 (3,0÷3,6) ммоль/л во второй группе ( $p = 0,178$ ), холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,7 (1,3÷1,8) ммоль/л в первой и 1,3 (1,2÷1,5) ммоль/л во второй группе (различие значимо,  $p = 0,024$ ), триглицеридов — 1,5 (1,3÷2,1) ммоль/л в первой и 1,5 (1,2÷2,0) ммоль/л во второй группе ( $p = 0,364$ ). Выявлена обратная ассоциация уровней ОХС и ХС ЛНП с величиной используемой дозы статина ( $R = -0,37$  и  $-0,38$ , соответственно,  $p < 0,05$ ).

Из 106 чел., когда-либо принимавших статины, их приём был отменён у 19 (17,9%) пациентов. Причиной отмены в 7 случаях стали побочные эффекты, в 5 — высокая стоимость терапии, в 7 — причину установить не удалось. Имелась тенденция более частой отмены препарата у пациентов группы 2 ( $p = 0,071$ ).

Побочные эффекты зарегистрированы у 12 (11,3%) принимавших статины, в 4 случаях возникла головная боль, в 4 — диспепсия, в 3 — повышение трансаминаз (однако в первичной документации не удалось найти данных о степени повышения показателей) и в 1 — аллергическая реакция. Не обнаружено раз-

личий в частоте развития нежелательных реакций у пациентов обеих групп ( $p = 0,118$ ).

На момент обследования уровень АСТ у больных группы 1 составил 30 (23÷40) ЕД/л, группы 2 — 26 (21÷32) ЕД/л ( $p = 0,009$ ); АЛТ в группе 1 — 30 (25÷41) ЕД/л, в группе 2 — 24 (19÷31) ЕД/л ( $p < 0,001$ ).

Обсуждение

Для пациентов обследованной выборки характерна выраженная полиморбидность. Большая часть выборки имела индекс коморбидности Чарлсон равный 5 и более баллам, что говорит о снижении их годичной выживаемости до 85% [5].

Статины были показаны всем пациентам выборки, и их получали 2/3 респондентов, что отражает положительную тенденцию в их назначении пациентам крайне высокого риска в реальной клинической практике. Для сравнения, в конце 1990-х гг в исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы, статины получали только 32% перенесших острый инфаркт миокарда [7], а по данным регистра РЕКВАЗА за 2014г — лишь 28,7% больных с ишемической болезнью сердца [8].

Из статинов пациенты принимали симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Именно для данных препаратов было показано максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности и наиболее выраженный гиполипидемический эффект [6]. Четыре из пяти больных получали средние терапевтические или высокие дозы. Между тем целевой уровень ОХС был достигнут у невысокой доли обследованных (6,1%), а ХС ЛНП — ни у одного больного, что говорит о низкой эффективности проводимой терапии. Другие гиполипидемические средства не назначались. Вместе с тем рекомендации европейского общества кардиологов [9] по лечению нарушений липидного обмена за 2019г указывают на необходимость снижения ХС ЛНП у пациентов группы крайне высокого риска до уровня ниже 1,4 ммоль/л либо на 50%

от исходного значения. Приоритетной тактикой достижения данной цели рекомендации признают комбинированную гипополипидемическую терапию, включающую, помимо статины, эзетимиб или ингибитор PCSK9 [9].

Повышение активности трансаминаз сыворотки крови является наиболее частым, изученным, обратимым и дозозависимым нежелательным явлением при применении статинов [10, 11]. Показатели находились в пределах нормы в обеих группах, что говорит о схожей безопасности терапии у пациентов умеренной и высокой полиморбидности. Ранее мы не наблюдали повышения активности АЛТ и АСТ сыворотки до уровней, требующих отмены терапии, и у пациенток, получавших одновременно со статинами постменопаузальную гормональную терапию [12].

В текущем исследовании наиболее часто выявляемыми побочными эффектами статинов явились головная боль и диспепсия. Результат не соответствует ранее опубликованным данным, согласно которым наиболее частой нежелательной реакцией являлось повышение активности в сыворотке АСТ и АЛТ [1, 10, 11]. Стоит отметить существование у статинов эффекта ноцебо, который был продемонстрирован при анализе результатов слепой и открытой частей исследования ASCOT-LLA [13]. Пациенты, знавшие, что получают статин, а не плацебо, чаще сообщали о развитии нежелательных явлений, чем принимавшие статин, но не знавшие об этом.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики, несмотря на достаточно частое назначение

и безопасность терапии статинами, целевые показатели уровней липидов сыворотки крови, а значит и стратегические цели профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остаются недостижимыми.

### Заключение

1. Для пациентов группы крайне высокого ССР характерна полиморбидность, являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором.

2. Больным с выраженной полиморбидностью статины назначались значительно реже, но в более высоких дозах.

3. Несмотря на достаточную частоту назначения статинов и использование средних терапевтических доз, целевые уровни липидных параметров не были достигнуты.

4. Наличие полиморбидности не ассоциировалось с возрастанием частоты побочных эффектов терапии статинами.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К.Д., Бажину А.Д., Гордеевой А.Р., Даниловой В.А., Данилову А.Д., Липиной М.А., Малыгиной Ю.В., Масютиной Д.Д., Мельник А.А., Николаевой М.О., Ормонбек М., Пахотиной М.Н. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

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

### Литература/References

- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ехов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2019;4(3):206-13. doi:10.1001/jamacardio.2018.4936.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70-8.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненкова В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Nedogoda SV. Rosuvastatin: evidence base and importance for current clinical practice. Russian medical journal. 2015;15:886-90. (In Russ.) Недогода С. В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики. Русский медицинский журнал. 2015;15:886-90.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur. Heart J. 2001;22:554-72. doi:10.1053/euhj.2001.2610.
- Boitsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YuV. Statin safety. Journal of VolgSMU. 2012;4(44):9-14. (In Russ.) Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов. Вестник ВолГМУ. 2012;4(44):9-14.
- Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman EV. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;4:266-76. (In Russ.) Дядык А. И. Куглер Т. Е., Сулиман Е. В. и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. Архив внутренней медицины. 2018;4:266-76. doi:10.20514/22266704-2018-8-4-266-276.
- Izmozherova NV, Popov AA. Results of simvastatin treatment of climacterics woman with atherogenic dyslipidemias. Russian Journal of Cardiology. 2008;(2):40-2. (In Russ.) Изможерова Н. В., Попов А. А. Результаты терапии симвастатином женщин в климактерическом периоде с атерогенными дислипидемиями. Российский кардиологический журнал. 2008;(2):40-2.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. The Lancet. 2017;389:2473-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9.

**Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела**Галенко В. Л.<sup>1</sup>, Лелявина Т. А.<sup>1</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>1</sup>, Юкина Г. Ю.<sup>2</sup>, Борцова М. А.<sup>1</sup>, Дмитриева Р. И.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить ответ скелетной мускулатуры и миокарда на аэробную физическую нагрузку (ФН), проводимую по оригинальной методике, при сердечной недостаточности (СН) со сниженной фракцией выброса (СНФВ) левого желудочка (ЛЖ); провести морфометрическую оценку скелетного мышечного волокна (МВ) на фоне проводимой физической реабилитации (ФР).

**Материал и методы.** Сто пациентов с СНФВ III функционального класса (ФК), возраст — 52±5,2 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 23,5±2,8 кг/м<sup>2</sup>. Исходно и через 6 мес. ФР оценивали эхокардиограмму, пиковое поглощение кислорода ( $VO_{2peak}$ ), толерантность к физической нагрузке (ТФН) и качество жизни (КЖ). В биоптатах мышц голени оценивали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

**Результаты.** Через 6 мес. тренировок фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) увеличилась на 10,5±2,3%, КЖ улучшилось на 24,8±3,5 балла, ТФН увеличилась на 9,7±0,5 балла,  $VO_{2peak}$  возросло на 5,2±0,5 мл/мин/кг ( $p_{1,2,3,4} < 0,05$ ). Диаметр МВ (d МВ) в ходе ФР у 6 пациентов незначительно уменьшился. Активность ЩФ исходно составляла 0,33±0,09 D, на фоне ФР возросла на 24,2% ( $p < 0,05$ ); ЛДГ в гликолитических МВ исходно составляла 0,213±0,08 D, в окислительных МВ — 0,083±0,04, и через 6 мес. тренировок показатели снизились на 24,4% и 6,0%, соответственно ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 > 0,05$ ). Была выявлена положительная связь между динамикой ФК СН и d МВ ( $r=0,4$ ,  $p=0,05$ ), увеличение показателей кардиореспираторного тестирования (максимально допустимая величина) ассоциировалось с активностью ЩФ ( $r=0,5$ ,  $p=0,05$ ).

**Заключение.** 1. Дозированные аэробные тренировки у пациентов со стабильной СНФВ III ФК, нормальным ИМТ, подобранные на основании достижения лактатного порога, положительно влияли на величину ФВЛЖ, КЖ, ТФН и  $VO_{2peak}$ . 2. На фоне физических тренировок выявлено уменьшение d МВ, повышение активности ЩФ и снижение активности ЛДГ как в окислительных, так и в гликолитических МВ. 3. Выявлена функциональная взаимосвязь между возрастом ТФН и содержанием ЩФ в мышечной ткани.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, скелетные мышцы, физическая реабилитация.

**Отношения и деятельность.** Частичное финансирование проекта осуществлено из средств гранта RSF 16-15-10178.

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>НИЦ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Галенко В.Л.\* — м.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Лелявина Т.А. — в.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Юкина Г.Ю. — к.б.н., доцент, зав. лабораторией патоморфологии, ORCID: 0000-0001-8888-4135, Борцова М.А. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Дмитриева Р.И. — н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-3073-7914.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
vicka.galenco@yandex.ru.

ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, КРТ — кардиореспираторное тестирование, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МВ — мышечное волокно, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — физическая реабилитация, ЩФ — щелочная фосфатаза, d МВ — диаметр МВ,  $VO_{2peak}$  — объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки.

Рукопись получена 19.12.2019

Рецензия получена 02.01.2020

Принята к публикации 19.03.2020



**Для цитирования:** Галенко В. Л., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Юкина Г. Ю., Борцова М. А., Дмитриева Р. И. Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3670. doi:10.15829/1560-4071-2020-3670

**The effect of aerobic exercise on muscle tissue in patients with severe heart failure and normal body weight**Galenko V. L.<sup>1</sup>, Lelyavina T. A.<sup>1</sup>, Sitnikova M. Yu.<sup>1</sup>, Yukina G. Yu.<sup>2</sup>, Bortsova M. A.<sup>1</sup>, Dmitrieva R. I.

**Aim.** To assess the response of skeletal muscle and myocardium to original aerobic exercise (AE) program in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF); to assess morphometric changes in skeletal muscle fiber after AE.

**Material and methods.** The study included 100 patients with class III HFrEF (age — 52±5,2 years; body mass index (BMI) — 23,5±2,8 kg/m<sup>2</sup>). At baseline and after 6 months of AE, an echocardiogram, peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ), exercise tolerance and quality of life (QOL) were evaluated. Lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALP) activity were evaluated in biopsy material of lower leg muscles.

**Results.** After 6 months of AE, the left ventricular ejection fraction (LVEF) increased by 10,5±2,3%, QOL — by 24,8±3,5 points, exercise tolerance — by 9,7±0,5 points,  $VO_{2peak}$  — by 5,2±0,5 ml/min/kg ( $p_{1,2,3,4} < 0,05$ ). In 6 patients, the diameter of muscle

fiber decreased slightly. The activity of ALP (initially — 0,33±0,09 D) increased by 24,2% ( $p < 0,05$ ); LDH in glycolytic fibers was initially 0,213±0,08 D, in oxidative fibers — 0,083±0,04, and after 6 months of AE, decreased by 24,4% and 6,0%, respectively ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 > 0,05$ ). A positive relationship was found between the dynamics of HF class and fiber diameter ( $r=0,4$ ,  $p=0,05$ ); an increase in cardiopulmonary exercise test was associated with ALP activity ( $r=0,5$ ,  $p=0,05$ ).

**Conclusion.** 1. Dosed aerobic exercise in patients with stable class III HFrEF, normal BMI, based on reaching the lactate threshold, had a positive effect on LVEF, QOL, exercise tolerance and  $VO_{2peak}$ . 2. With exercise training, a decrease in fiber diameter and LDH activity in both oxidative and glycolytic fibers, an increase in ALP activity were revealed. 3. The functional relationship between the increase in exercise tolerance and ALP content in muscle tissue was revealed.

**Key words:** heart failure, skeletal muscle, physical rehabilitation.

**Relationships and Activities.** The study was partially supported by the Russian Science Foundation grant № 16-15-1017.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia.

Galenko V.L.\* ORCID: 0000-0002-0503-167X, Lelyavina T.A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M.Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Yukina G.Yu. ORCID: 0000-0001-8888-4135, Bortsova M.A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Dmitrieva R.I. ORCID: 0000-0002-3073-7914.

\*Corresponding author:  
vicka.galenco@yandex.ru.

**Received:** 19.12.2019 **Revision Received:** 02.01.2020 **Accepted:** 19.03.2020

**For citation:** Galenko V.L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Yukina G.Yu., Bortsova M.A., Dmitrieva R.I. The effect of aerobic exercise on muscle tissue in patients with severe heart failure and normal body weight. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3670. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3670

Существующие методы лечения не позволяют полностью устранить последствия нейрогуморальной гиперактивации и вазоконстрикции, присущие сердечной недостаточности (СН). Для генерализованной миопатии, развивающейся на фоне СН, характерно нарушение метаболизма мышечных волокон (снижение процессов окислительного фосфорилирования с преобладанием гликолиза, повышением активности его ферментов, например, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), что ведет к накоплению лактата, быстрому утомлению скелетных мышц, отеку и дезорганизации мышечных волокон (МВ), преобладанию процессов катаболизма [1-6]. Клинически миопатия при СН проявляется мышечной слабостью, снижением толерантности к физической нагрузке (ТФН), ухудшением качества жизни (КЖ). Как следствием, так и фактором прогрессирования этих изменений является гиподинамия [1-2, 6-10]. Ограничение применения методов физической реабилитации (ФР) больных СН обусловлено во многом недостаточной информированностью врачей о данном виде лечения и непониманием механизмов его влияния на организм [1].

У 67% больных с выраженной СН диагностируется миопатия СН, сопровождающаяся саркопенией и, в дальнейшем, кахексией. Как правило индекс массы тела (ИМТ) у таких пациентов становится менее 19 кг/м<sup>2</sup> [3, 4]. Эффект от физических тренировок у кахектичных пациентов значительно меньше, чем у больных с нормальной массой тела [5]. Наряду с пациентами со сниженным ИМТ существует группа больных с хронической СН с повышенной массой тела и выраженной саркопенией [3-5]. В связи с вышеизложенным в настоящем исследовании изучались больные только с нормальным ИМТ.

Точкой приложения ФР при СН является скелетная мышца и ее структурно-функциональная единица — МВ. Особый интерес представляет регенерационный потенциал скелетных мышц, возможность их обратного ремоделирования и глубинные молекулярные механизмы, лежащие в его основе [2, 6].

Цели исследования: оценить ответ скелетной мускулатуры и миокарда на аэробную физическую нагрузку, проводимую по оригинальной методике,

у больных с СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), имеющих нормальную массу тела; провести морфометрическую оценку скелетного МВ на фоне их ФР, проводимой по оригинальной методике.

### Материал и методы

Проспективное исследование выполнено в течение 2016–2019 гг на базе ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” в рамках пилотного проекта ФОРМА (Ф — физиологическое, О — обратное, Р — ремоделирование, М — миокарда) [7]. Все пациенты подписали форму информированного согласия, одобренную этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова”.

**Критерии включения:** возраст 18-65 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% (по Simpson), III функциональный класс (ФК) СН, стабильная (не менее 2 нед. до включения) фаза СН, оптимизированная медикаментозная и электрофизиологическая терапия, 19 < ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, наблюдение кардиолога-специалиста по СН.

**Критерии исключения:** инфаркт миокарда и реваскуляризация миокарда — <3 мес., инсульт и сердечная ресинхронизирующая терапия <6 мес., декомпенсация сопутствующих заболеваний на момент включения, желудочковые нарушения ритма высоких градаций без имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

**Характеристика пациентов.** В исследование было включено 100 пациентов III ФК СНнФВ, стабильного течения, получавших оптимальную медикаментозную терапию. Карта исследования и подробные характеристики пациентов представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Все пациенты на момент включения получали оптимальную терапию СН: бета-адреноблокаторы — 100%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 60%, антагонисты рецепторов ангиотензина — 40%; петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) — 100% участников. 15% испытуемых получали сложные схемы диуретической терапии, включавшие гидрохлортиазид в дозе 6,25-12,5 мг/сут. и ацетазоламид 250 мг 1-3 дня/нед.

Таблица 1

Карта исследования

Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Клинико-лабораторные показатели		+	+
ЭхоКГ			+
КРТ	+	+	+
КЖ			+
ТФН			+
Биопсия мышц голени			+

**Примечание:** КРТ — кардиореспираторное тестирование выполняли на тредмиле (Oxycop Pro, Jaeger, Германия), ЭхоКГ — эхокардиографию выполняли по стандартному протоколу (Vivid S 6, GE, США), КЖ — оценку качества жизни проводили с помощью Миннесотского опросника КЖ (MLHFQ), ТФН — толерантность к физической нагрузке оценивали по Опроснику для определения физической активности (составлен на основе материалов International Physical Activity Study).

**Биопсия икроножной мышцы** была выполнена 13 испытуемым (мужчины), 8-ми из них повторно через 3-6 мес. Процедура выполнялась в асептических условиях при отсутствии противопоказаний. Для гистологического исследования биоптатов готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм (поперечно МВ) с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином Майера и эозином (Bio-Optica, Италия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при окуляре 10, объективе 10, 40. Диаметр мышечных волокон (d МВ) определяли с помощью компьютерной программы анализа изображений ImageScore Color (версия М). Для каждого случая выполняли 20 измерений в 5 полях зрения, при объективе ×40, окуляре ×10. Для гистоэнзимологического исследования резку и постановку гистохимических реакций проводили одновременно для всего материала с целью стандартизации полученных данных. Для учёта гистофизиологических критериев была выбрана щелочная фосфатаза (ЩФ) — фермент, активность которого используется в качестве маркера эндотелия микроциркуляторного русла, и ЛДГ — фермент, отражающий активность гликолитического пути метаболизма. ЩФ выявляли методом азосочетания по Берстону с прочным синим RR, ЛДГ выявляли тетразолиевым методом Лойда. Активность указанных ферментов оценивали путём **спектроцитометрического исследования** плаг-методом при объективе ×40, окуляре ×7, площади зонда 0,785 мкм<sup>2</sup> с помощью спектроцитометра (ЛОМО, Россия) при длине волны 575 нм для ЩФ и 545 нм для ЛДГ. Результаты цитометрического анализа выражали в относительных единицах оптической плотности (D).

**Режим тренировок.** Выполнялась дозированная ходьба (90% скорости ходьбы на уровне лактатного порога) длительностью 1 час, ≥5 раз/нед. Все участники протокола были обучены принципам самоконтроля

Таблица 2

Клинические характеристики больных

Параметр	Показатель
Возраст, лет (M±m)	52±5,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	23,5±2,8
Женщины, n (%)	18 (18)
ФВ ЛЖ (Simpson), %	27,3±4,2
АГ, %	52
ИБС, %	45
ПИКС, %	30
АКШ, %	5
Постмиокардитический кардиосклероз, %	37
ДКМП, %	17
ХОБЛ, %	30
СД 2 типа, %	17
ИКД, %	19
CRT, CRT-D, %	7,5

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД 2 — сахарный диабет второго типа, CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, соответственно, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

с заполнением дневника. Коррекция ФН проводилась каждые 2 мес.

**Статистическая обработка** данных была выполнена с помощью пакета программ Statistica, 9.0. Методы описательной статистики для количественных признаков: при приближенно нормальном распределении — среднее значение (M) и среднее квадратичное отклонение (s), для признаков, не имеющих нормального распределения — медиана (Me), интерквартильный (25-й и 75-й процентиля). Для качественных номинальных признаков — мода (Mo), для порядковых — медиана (Me), нижний (LQ) и верхний квартиль (UQ). При нормальном распределении проводили анализ (ANOVA). В случае распределения, отличного от нормального, порядковых признаков — ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA). При аномальном значении признака все данные анализировались два раза — совместно с выпадающими значениями и без них, результаты сравнивались, в случае незначительного различия, выбирали первый результат. Критерием достоверности служило значение p<0,05.

### Результаты

Исследование завершили 94 пациента. Летальных исходов, обусловленных прогрессированием СН, не было, трое больных погибли от иных причин (1 — острая коронарная недостаточность, 2 — внезапная смерть из-за фибрилляции желудочков). Трансплантация сердца была выполнена 3 пациентам в плано-

Таблица 3

## Основные лабораторные и клинко-инструментальные характеристики пациентов на момент включения

Показатель	Значение			
	M	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	IQR
АД <sub>сист.</sub> , мм рт.ст.	100	105	140	35
АД <sub>диаст.</sub> , мм рт.ст.	65	70	82	12
Нв, г/л	140	132	150	22
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67	53	84,5	31,5
Натрий, ммоль/л	141	143	146	13
Мочевая кислота, мкмоль/л	512	435	547	112

**Примечание:** АД сист. и АД диаст. — уровень систолического и диастолического артериального давления (измеренного сидя), Нв — уровень гемоглобина крови, СКФ MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, Натрий — уровень натрия крови, Мочевая кислота — уровень мочевой кислоты крови.

**Сокращения:** M — медиана, Q<sub>1</sub> — первый квартиль, Q<sub>2</sub> — второй квартиль, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 4

## Динамика морфометрических показателей МВ на фоне тренировок

Активность фермента, D	Исходно	Через 3-6 мес.	Динамика, %	p
ЩФ эндотелия капилляров (M±m)	0,33±0,09	0,41±0,08	24,2%	<0,05
ЛДГ гликолитических волокон (M±m)	0,213±0,08	0,161±0,07	(-)24,4%	<0,05
ЛДГ окислительных волокон (M±m)	0,083±0,04	0,078±0,02	(-)6%	>0,05

**Сокращения:** ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЩФ — щелочная фосфатаза, D — относительных единицах оптической плотности.

вом порядке. Госпитализаций, обусловленных декомпенсацией СН, не было, госпитализации по иным причинам были у 25 участников программы.

Через 6 мес. тренировок ФВЛЖ, ТФН и объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки ( $VO_{2\text{реак}}$ ) возросли на  $10,5\pm 2,3\%$ ,  $9,7\pm 0,5$  балла и  $5,2\pm 0,5$  мл/мин/кг, соответственно ( $p_{1,2,3} < 0,05$ ). КЖ улучшилось на  $24,8\pm 3,5$  балла ( $p < 0,05$ ).

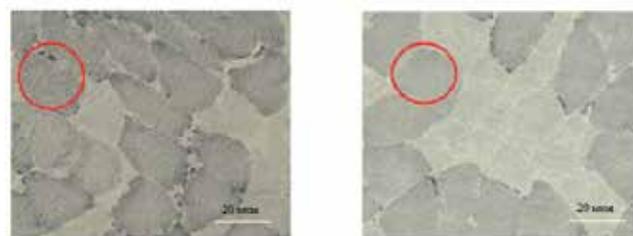
В большинстве биопсийных образцов (в 6 из 8) было установлено некоторое уменьшение диаметра мышечного волокна на фоне ФР (наиболее вероятно, из-за уменьшения отека волокон), а также увеличение активности ЩФ и достоверное уменьшение активности ЛДГ (табл. 4, рис. 1).

Была выявлена положительная связь между динамикой ФК СН и d МВ ( $r=0,4$ ,  $p=0,05$ ), увеличение показателей кардиореспираторного тестирования (максимально допустимая величина) ассоциировалось с активностью ЩФ ( $r=0,5$ ,  $p=0,05$ ).

## Обсуждение

Персистирующие снижение кровотока, гипоксия, недостаток метаболитов при СН носят системный характер, затрагивая миокард и скелетные мышцы. Максимальной степени эти изменения могут достигать у больных с сердечной кахексией [3-6]. Однако наличие нормального регенераторного потенциала в клетках-предшественниках мышечных волокон [6, 11] является обоснованием позитивного ответа скелетной мускулатуры на ФР.

Целью настоящего исследования, являющегося фрагментом пилотного проекта ФОРМА [6], было



Активность ЛДГ до ФР

Активность ЛДГ после ФР

Рис. 1. Уменьшение интенсивности окраски МВ на фоне ФР.

выявление динамики этих показателей, а также морфометрических и гистоэнзимологических характеристик скелетного МВ, а его объектом были пациенты с выраженной СН (III ФК, ФВЛЖ <40%), имеющие нормальный ИМТ. Последнее обстоятельство было продиктовано тем, что ответ на ФР, равно как и морфологические особенности скелетной мускулатуры у пациентов, имеющих сердечную кахексию или выраженный избыток массы тела, могут иметь существенные особенности. У 67% больных с выраженной СН диагностируется миопатия сердечной недостаточности, сопровождающаяся саркопенией и в дальнейшем кахексией. Как правило, ИМТ у таких пациентов становится  $< 21 \text{ кг/м}^2$  [3, 4], значительно меньше, чем у больных с нормальной массой тела [5]. Пациенты с ожирением, напротив, достаточно хорошо отвечают на физическую реабилитацию [5], однако выделена группа больных с хронической СН с повышенной массой тела и выраженной саркопенией [2, 3].

В связи с вышеизложенным, в настоящем исследовании изучались больные только с нормальным ИМТ.

Эффективность и безопасность метода ФР, основанного на подборе скорости ходьбы на основании исследования лактатного порога, уже была представлена в предыдущих исследованиях [6]. В настоящей работе было подтверждено улучшение таких показателей, как ФВЛЖ, КЖ, ТФН и  $VO_{2peak}$ , у больных тяжелой СНФВ, имеющих нормальный ИМТ. Повышение  $VO_{2peak}$  прогностически благоприятно и может указывать на возрастание резервов миокарда и поперечно-полосатой мускулатуры.

Souza RWA, et al. при моделировании СН в эксперименте показали, что ФР замедляла катаболизм скелетных мышц [12]. Нами было выявлено уменьшение d MB на фоне ФР в большинстве биопсийных образцов (6 из 8). Полученные данные также могут отражать уменьшение отека скелетных мышц и улучшение их васкуляризации. Сходные результаты были получены Larsen AI, et al. [13]. О вероятном улучшении состояния микроциркуляторного русла может свидетельствовать и повышение активности фермента ЩФ в поперечно-полосатой мускулатуре на фоне регулярной ФР, выявленное в нашей работе.

Ventura-Clapier R, et al. продемонстрировали снижение активности ЛДГ на фоне ФР, расценив эту динамику в качестве маркера нормализации метаболизма МВ [14]. Нами также было выявлено значимое снижение активности ЛДГ на фоне ФР в гликолитических МВ и выраженное, но статистически незначимое снижение активности ЛДГ в окислительных МВ. Вместе с повышением активности ЩФ этот факт

может отражать повышение кровоснабжения скелетных мышц и в результате — улучшение их функционального состояния.

Таким образом, полученные данные вновь подтверждают научные представления о влиянии ФР не только на клинические показатели, но и на морфофункциональные показатели скелетных мышц, при этом повышение активности ЩФ, нормализация обменных процессов в МВ (снижение активности ЛДГ) на фоне ФР четко было взаимосвязано с повышением  $VO_{2peak}$ , улучшением КЖ и ТФН по данным опросников, что отражает системное влияние проводимого вмешательства.

### Заключение

1. Дозированные аэробные тренировки у пациентов со стабильной СНФВ III ФК, имеющих нормальный ИМТ, подобранные на основании достижения лактатного порога, положительно влияли на величину ФВЛЖ, КЖ, ТФН и  $VO_{2peak}$ .

2. На фоне физических тренировок выявлено уменьшение d MB, повышение активности ЩФ и снижение активности ЛДГ как в окислительных, так и в гликолитических МВ.

3. Выявлена функциональная взаимосвязь между возрастанием толерантности к нагрузке и маркером состояния эндотелия — содержанием ЩФ в мышечной ткани.

**Отношения и деятельность.** Частичное финансирование проекта осуществлено из средств гранта RSF 16-15-10178.

### Литература/References

- Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Recommendations for the appointment of physical training for patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhfj.2017i.2339.
- von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. Nat Rev Cardiol. 2017 Jun;14(6):323-41. doi:10.1038/nrcardio.2017.51.
- Saitoh M, Ishida J, Doehner W, et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. Int J Cardiol. 2017 Jul 1;238:5-11. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.155.
- Belloum Y, Rannou-Bekono F, Favier FB. Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity (Review). Oncol Rep. 2017 May;37(5):2543-52. doi:10.3892/or.2017.5542.
- Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. Mayo Clin Proc. 2017 Feb;92(2):266-79. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001.
- Lelyavina TA, Sitnikova MY, Galenko VL, et al. The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study). Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):58-65. (In Russ.) Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л. и др. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование "ФОРМА"). Российский кардиологический журнал. 2019;(10):58-65. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65.
- Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. Lancet. 1990;335(8681):63-6. doi:10.1016/0140-6736(90)90536-e.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. Circulation. 1999;99(9):1173-82. doi:10.1161/01.cir.99.9.1173.
- Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Galenko V. The Effects of Individualized Physical Rehabilitation Program. International Journal of Engineering Research & Science (IJOER). 2016;2:9:1-7.
- Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. Heart Fail Rev. 2017 March;22(2):179-89. doi:10.1007/s10741-016-9593-0.
- Dmitrieva RI, Lelyavina TA, Komarova MY, et al. Skeletal muscle resident progenitor cells coexpress mesenchymal and myogenic markers and are not affected by chronic heart failure-induced dysregulations. Stem cells international. 2019; article ID 5690345, doi:10.1155/2019/5690345.
- Souza RWA, Piedade WP, Soares LC, et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. PLoS ONE. 2014;9(10):e110020. doi:10.1371/journal.pone.0110020.
- Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, et al. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. Int J Cardiol. 2002 Apr;83(1):25-32. doi:10.1016/s0167-5273(02)00014-1.
- Ventura-Clapier R, Bertrand M, Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. Cardiovascular research. 2007;73:10-8. doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.003.

## Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин — рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А.

**Цель.** Проанализировать эффективность и переносимость амлодипина/индапамид/периндоприла аргинина (Трипликсам) в подгруппе из 790 человек популяции российской наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, которым он был назначен без других антигипертензивных препаратов.

**Материал и методы.** В анализ включено 790 пациентов с артериальной гипертензией (37,9% мужчины, средний возраст 60,0±10,2 лет). Препарат был назначен в одной из четырех возможных дозировок на 3 мес. Первичная цель: динамика клинического и амбулаторного артериального давления (АД) при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического АД <140/90 мм рт.ст. через 3 мес.

**Результаты.** Через 3 мес. клиническое систолическое АД (САД) снизилось с 163,4±14,0 до 127,2±7,8 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — с 95,7±9,5 до 78,3±6,2 мм рт.ст. (p<0,001). Амбулаторное утреннее САД снизилось с 145,9±12,3 до 128,3±7,8 мм рт.ст., ДАД — с 86,2±7,7 до 78,4±5,6 мм рт.ст. (p<0,001). Частота достижения клинического АД <140/90 мм рт.ст. через 3 мес. составила 88,4%, амбулаторного АД <135/85 мм рт.ст. — 73%.

**Заключение.** Назначение Трипликсама без дополнительной терапии сопровождается снижением клинического АД на 36/17 мм рт.ст. и быстрым достижением контроля АД у большинства больных. Подтверждены хорошая переносимость и высокая безопасность препарата.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тройная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин, Трипликсам.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании "Сервье" (Франция).

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева

Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В. В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Троицкая Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Колесникова И. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-3243-1721, Маркова М. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6409-4075.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trelen@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЯ — нежелательные явления, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 24.03.2020

Рецензия получена 16.04.2020

Принята к публикации 23.04.2020



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин — рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3805. doi:10.15829/1560-4071-2020-3805

## Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine — a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL`STVO

Kobalava J. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A.

**Aim.** To analyze the efficacy and tolerability of amlodipine/indapamide/perindopril arginine (Triplixam) in a subgroup of 790 people participating in the Russian observational program DOKAZATEL`STVO without use of other antihypertensive agents.

**Material and methods.** The analysis included 790 patients with hypertension (HTN) (men — 37,9%, mean age — 60,0±10,2 years). The drug was administrated in one of 4 recommended dosages for 3 months. We assessed the dynamics of office and home blood pressure (BP) from visit 1 to visit 4 and the frequency of achieving the target BP <140/90 mm Hg in 3 months.

**Results.** After 3 months, office systolic BP (SBP) decreased from 163,4±14,0 to 127,2±7,8 mm Hg, diastolic BP (DBP) — from 95,7±9,5 to 78,3±6,2 mm Hg (p<0,001). Home SBP in the morning decreased from 145,9±12,3 to 128,3±7,8 mm Hg, DBP — from 86,2±7,7 to 78,4±5,6 mm Hg (p<0,001). After 3 months, target

office BP (<140/90 mm Hg) was achieved in 88,4% of subjects, home BP (<135/85 mm Hg) — 73%.

**Conclusion.** The administration of Triplixam without additional antihypertensive agents results in a significant BP decrease by 36/17 mm Hg and rapid achievement of BP control in most patients. The combination is safe and well tolerated.

**Key words:** hypertension, triple antihypertensive therapy, fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine, Triplixam.

**Relationships and Activities.** The paper was supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava J. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V. V. ORCID: 0000-0001-6847-8797, Troitskaya E. A.\* ORCID: 0000-0003-1756-7583, Kolesnikova I. A. ORCID: 0000-0003-3243-1721, Markova M. A. ORCID: 0000-0001-6409-4075.

\*Corresponding author: trelen@yandex.ru

Received: 24.03.2020 Revision Received: 16.04.2020 Accepted: 23.04.2020

Достижение целевого артериального давления (АД) — важнейший компонент стратегии снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) [1, 2]. В соответствии с последними версиями рекомендаций по лечению АГ, комбинированная терапия является оптимальной стартовой стратегией у пациентов с АГ, а назначение тройной комбинации у многих может стать вторым шагом, необходимым для достижения целевого АД [1-3]. Разнонаправленные механизмы действия антигипертензивных препаратов (АГП), входящих в состав фиксированных комбинаций, позволяют влиять на разные патогенетические механизмы АГ и тем самым обеспечивают более выраженное снижение АД и сердечно-сосудистого риска [4]. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) и диуретиком является рациональной за счет синергизма антигипертензивного эффекта и взаимного уменьшения некоторых побочных эффектов отдельных классов препаратов. Трипликсам (оригинальная комбинация “Servier”) — фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина — препаратов, обладающих доказанной эффективностью в отношении жестких конечных точек [5-12]. Эффективность тройной комбинации подтверждена в ряде постмаркетинговых исследований: PAINT, PIANIST, PETRA, ТРИУМФ (антигипертензивная эффективность [13-16]), ADVANCE-CCB (снижение риска общей смертности при добавлении амлодипина к фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид [12]). В исследовании PAINT также продемонстрированы благоприятные эффекты комбинации на метаболические параметры [13].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, в которой приняли участие 1599 пациентов, была организована с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Трипликсама и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в реальной клинической практике. Протокол и результаты исследования были опубликованы ранее [17]. Примечательно, что до включения в исследование 98,7% пациентов получали недостаточно эффективную антигипертензивную терапию (АГТ), при этом треть получала трехкомпонентные комбинации. Введение Трипликсама в терапевтический режим привело к достижению целевого АД у 87% пациентов. При этом у 49,4% препарат был назначен без другой АГТ [17]. Эти факторы послужили предпо-

**For citation:** Kobalava J. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A. Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine — a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL'STVO. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3805. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3805

сылкой для данного дополнительного анализа, целью которого было оценить эффективность и переносимость Трипликсама в группе пациентов, которым он был назначен без дополнительных АГП в качестве замены ранее неэффективной терапии.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Протокол программы Доказательство опубликован ранее [17]. Напомним, что в исследование включались пациенты с первичной АГ, которым Трипликсам мог быть назначен, если врач решал заменить эффективную свободную тройную комбинацию соответствующих препаратов на фиксированную. Не включали пациентов с вторичной АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (NYHA), другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющими противопоказания или анамнез непереносимости любого компонента препарата, беременных. Дозу препарата определял врач, выбирая из 4 возможных вариантов: амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин 5/1,25/5 мг, 10/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг.

Целевым уровнем АД считали значения <140/<90 мм рт.ст. для клинического и <135/<85 мм рт.ст. для амбулаторного. Дополнительно оценивали достижение более жесткого целевого уровня клинического АД <130/<80 мм рт.ст. Клиническое АД измеряли в ходе визита с помощью аускультативного или осциллометрического метода и полуавтоматического сфигмоманометра в соответствии с рекомендациями [1, 2], выполняли не менее двух измерений АД с интервалом 1-2 мин, в индивидуальные регистрационные карты записывали среднее значение. Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль АД за 6 дней до визита к врачу утром до приема АГП и вечером перед сном. АД измерялось не менее 2 раз на выбранной при первом визите руке после 3-5 мин отдыха в положении сидя. Результаты измерения заносились в выданный дневник самоконтроля АД.

Таблица 1

## Характеристика пациентов, включенных в дополнительный анализ программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО (n=790)

Параметр	Значение в общей группе наблюдения (n=1599)	Значение в группе дополнительного анализа (n=790)
Мужчины, n (%)	621 (38,9)	299 (37,9)
Возраст, лет, M±SD	61,6±10	60,0±10,2
<50 лет, %	11,2	14,6
50-59 лет, %	28,5	33,0
60-69 лет, %	38,3	35,1
70-79 лет, %	17,3	13,7
≥80 лет, %	3,2	2,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,5±4,7	28,6±4,5
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , %	40,7	37,0
Абдоминальное ожирение, n (%)	637 (39,8)	283 (35,8)
Курение, n (%)	324 (20,3)	177 (22,4)
Дислипидемия, n (%)	1068 (66,8)	470 (59,5)
Сахарный диабет, n (%)	307 (19,2)	104 (13,2)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	9,4 (0,4;47,4)	8,1 (0,4;47,4)
ИБС, n (%)	636 (39,8)	217 (27,5)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	141 (8,9)	55 (7,0)
ХСН, n (%)	290 (18,1)	80 (10,1)
ЗПА, n (%)	132 (8,3)	41 (5,2)
Заболевания почек, n (%)	110 (6,9)	47 (6,0)

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, M — среднее, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал, SD — стандартное отклонение.

Основными критериями эффективности лечения являлись динамика клинического и амбулаторного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В ходе исследования регистрировалась частота нежелательных явлений (НЯ).

Статистическая обработка выполнена с использованием методов описательной статистики. Исходные характеристики анализировались в выборке пациентов, начавших лечение; оценка эффективности терапии — в выборке пациентов выполнивших протокол. Для сравнения изменения всех изучаемых параметров использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

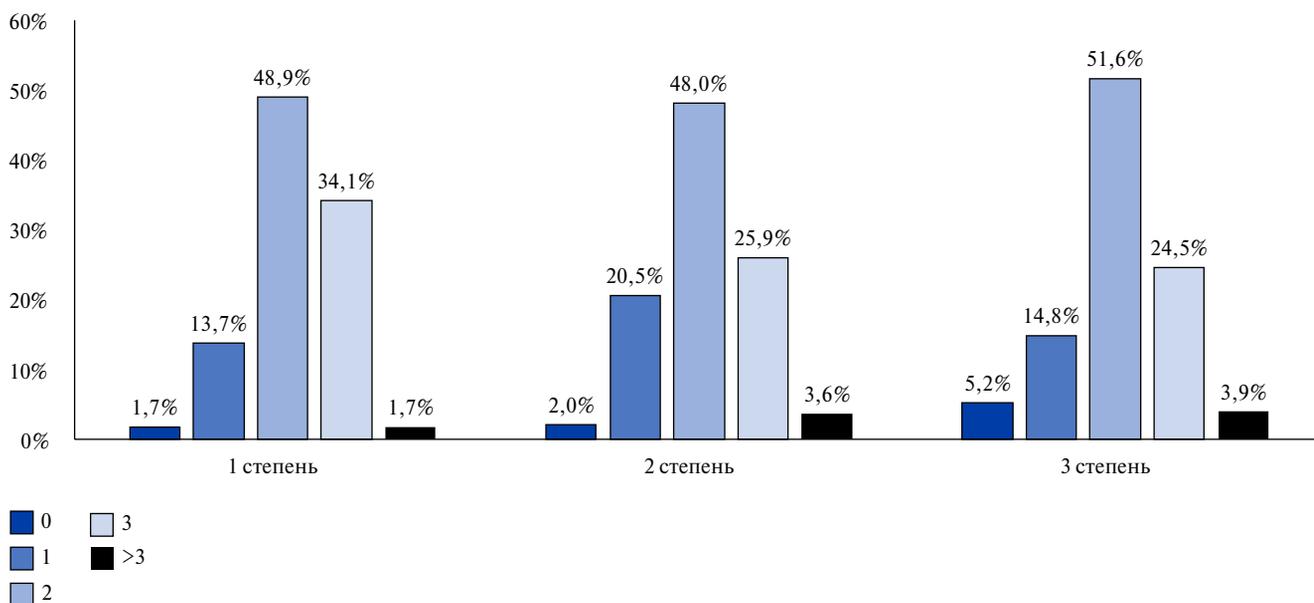
**Характеристика группы наблюдения.** В дополнительный анализ включили данные 790 пациентов с АГ, которым Трипликсам был назначен без дополнительной терапии. Сравнение этой группы с общей популяцией исследования позволяет заключить, что эти пациенты несколько реже страдали дислипидемией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН, цереброваскулярной болезнью. При этом пол, возраст, длительность АГ и частота ожирения между этими подгруппами существенно не отличались (табл. 1).

Как и группа наблюдения в целом, пациенты, включенные в дополнительный анализ, характеризовались преимущественно повышением АД 2 степени (56,2% vs 55,4% в общей группе наблюдения), несколько реже встречалась АГ 3 степени (19,6% vs 23,3%) и несколько чаще — АГ 1 степени (23,0% vs 20,0%). У 1,1% АД на момент включения находилось в пределах целевых значений.

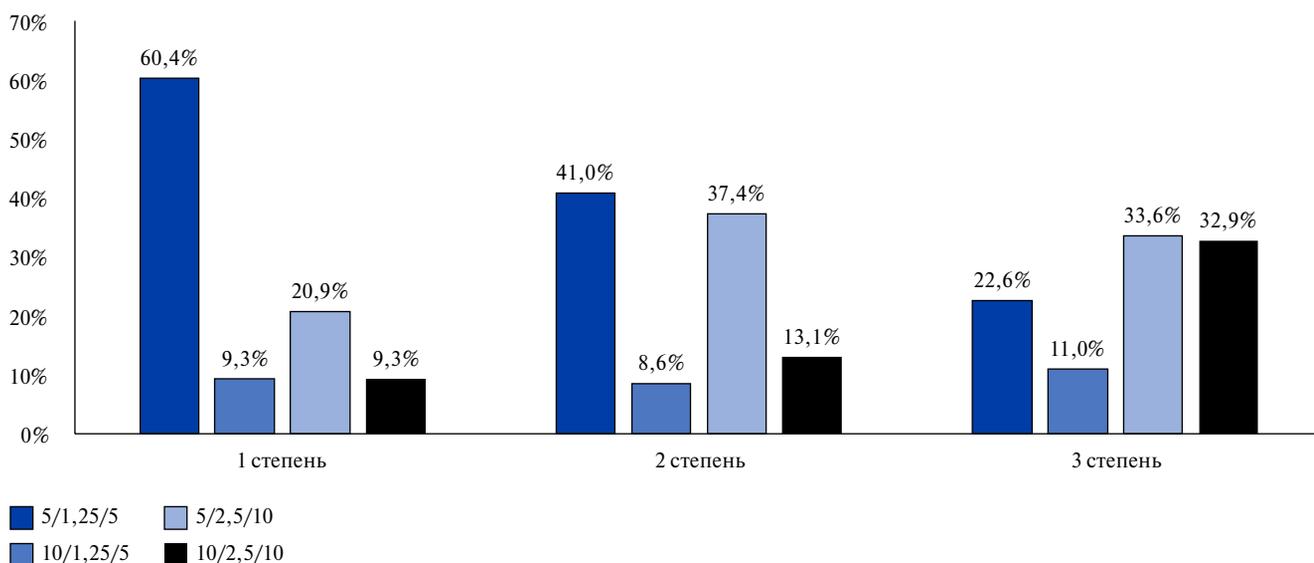
**АГТ до и в ходе исследования.** Перед включением АГТ получали 97,5% больных: монотерапию — 147 (18,6%) пациентов, комбинированную — 623 (78,9%). Наиболее часто назначаемыми классами АГП были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (62,0%), диуретики (56,0%) и АК (46,1%). Комбинированная терапия была представлена у 47,9% больных двухкомпонентными комбинациями; на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 27,7%, четырехкомпонентных — 3,2%, пятикомпонентных — 0,1%. Фиксированные комбинации получали лишь 109 (13,8%) больных.

Распределение исходного количества препаратов в зависимости от степени АГ представлено на рисунке 1.

У 48,9% пациентов исследуемая комбинация была назначена в максимальных и субмаксимальных дозах: дозу 5/2,5/10 мг получали 32,9% пациентов, дозу 10/2,5/10 мг — 16,0%, что несколько меньше, чем в общей группе (33,7% и 23%, соответственно). На момент окончания исследования дозу 5/1,25/5 мг получали 39,8% пациентов, 10/1,25/5 мг — 8,2%, 5/2,5/10 мг —



**Рис. 1.** Исходное количество АГП в зависимости от степени АГ.  
**Сокращения:** АГП — антигипертензивные препараты, АГ — артериальная гипертензия.



**Рис. 2.** Распределение по дозам Трипликсама в зависимости от степени АГ.  
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия.

33,2% и 10/2,5/10 мг — 18,7%. В общей группе минимальная доза Трипликсама назначалась несколько реже (у 32,7%), по частоте назначения остальных вариантов доз препарата исследуемая группа была сопоставима с общей популяцией исследования. На рисунке 2 представлено распределение по дозам Трипликсама в зависимости от исходной степени АГ.

**Динамика клинического АД в ходе исследования.** Анализ эффективности проведен в группе из 774 пациентов в связи с преждевременным выбытием 16 человек (см. ниже). Динамика клинического АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) по визитам представлена в таблице 2. Уже через 2 нед. после

начала терапии Трипликсомом отмечено достоверное снижение АД. Абсолютное снижение САД в течение 3 мес. приема препарата составило 36,2 мм рт.ст., ДАД — 17,4 мм рт.ст., что полностью сопоставимо с динамикой АД в общей группе (снижение на 37,9 и 17,9 мм рт.ст., соответственно).

К заключительному визиту частота достижения целевого клинического АД <140/90 мм рт.ст. составила 88,4%. Интересно, что на втором и третьем визите частота достижения целевого АД в исследуемой подгруппе была несколько выше, чем в общей группе, и достоверно выше, чем в группе принимавших дополнительные препараты (табл. 3).

Таблица 2

Динамика клинического АД и ЧСС на фоне назначения Трипликсама (n=774)\*

Показатель	Исходно	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД, мм рт.ст., M±SD	163,4±14,0	140,9±12,7	131,9±9,9	127,2±7,8
ДАД, мм рт.ст., M±SD	95,7±9,5	84,8±8,0	80,1±6,8	78,3±6,2
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,5±8,8	70,9±6,3	69,7±6,1	68,8±5,6

Примечание: \* — p<0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Частота достижения целевого АД в зависимости от анализируемой группы

Визит	Группа без дополнительной АГТ (n=774)	Группа с дополнительной АГТ (n=794)	Общая группа (n=1568)
2 недели	35,1%	26,7%*	30,9%
1 месяц	69,9%	61,2%*	65,5%
3 месяца	88,4%	85,6%	87%

Примечание: \* — p<0,001 при сравнении с группой без дополнительной терапии.

Сокращение: АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление.

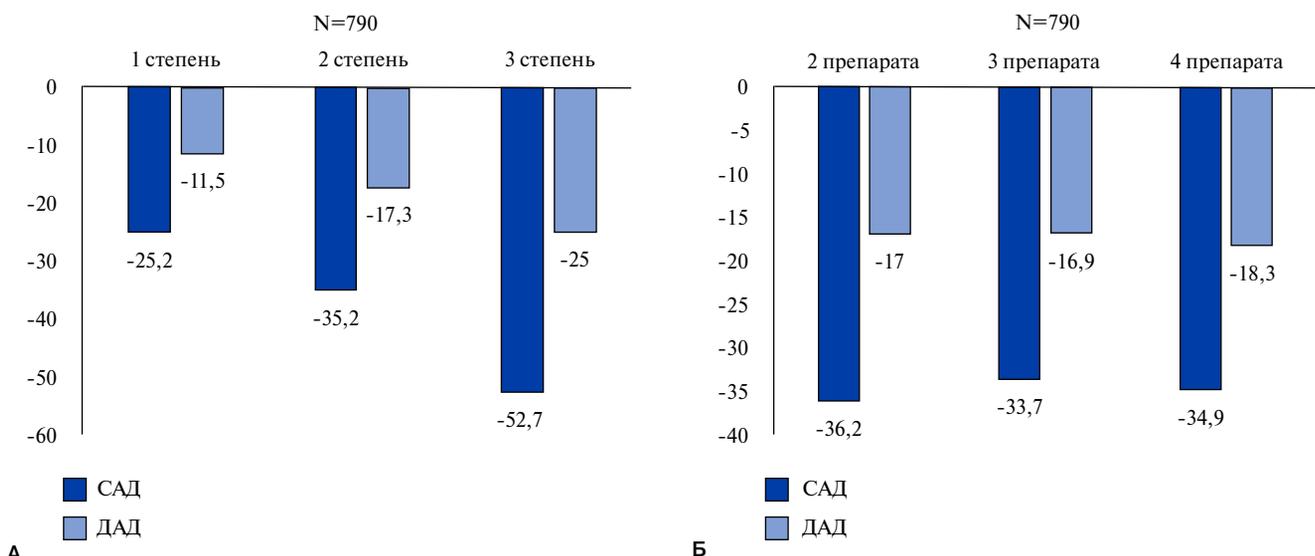


Рис. 3 (А, Б). Эффективность Трипликсама в зависимости от исходного уровня АД и количества принимаемых препаратов. А. Снижение систолического и диастолического АД в зависимости от исходной степени АД. Б. Снижение систолического и диастолического АД в зависимости от исходного количества АГП.

Примечание: p<0,001 при сравнении АД на завершающем визите с исходным значением.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Экстраполируя данный результат на общую популяцию исследования, среди 1364 пациентов, достигших целевого АД, 684 (50,1%) принимали только Трипликсам без других АГП. Интересно, что к концу исследования 186 (24%) пациентов достигли уровня клинического АД <130/80 мм рт.ст. Эффективность Трипликсама не зависела от уровня АД при включении и количества исходно принимаемых препаратов (рис. 3А и 3Б).

Частота достижения целевого АД не зависела от исходного уровня АД, количества исходно принимаемых препаратов и назначенной дозы Три-

пликсама (рис. 4), хотя у пациентов с АГ 1 степени отмечалась тенденция к более частому достижению целевого АД по сравнению с пациентами с АГ 2 и 3 степени. Аналогичные результаты наблюдались и в общей группе наблюдения [17].

**Динамика амбулаторного АД в ходе исследования.** Дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с протоколом, удалось получить у 200 пациентов из 774. В этой группе была проанализирована эффективность комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД

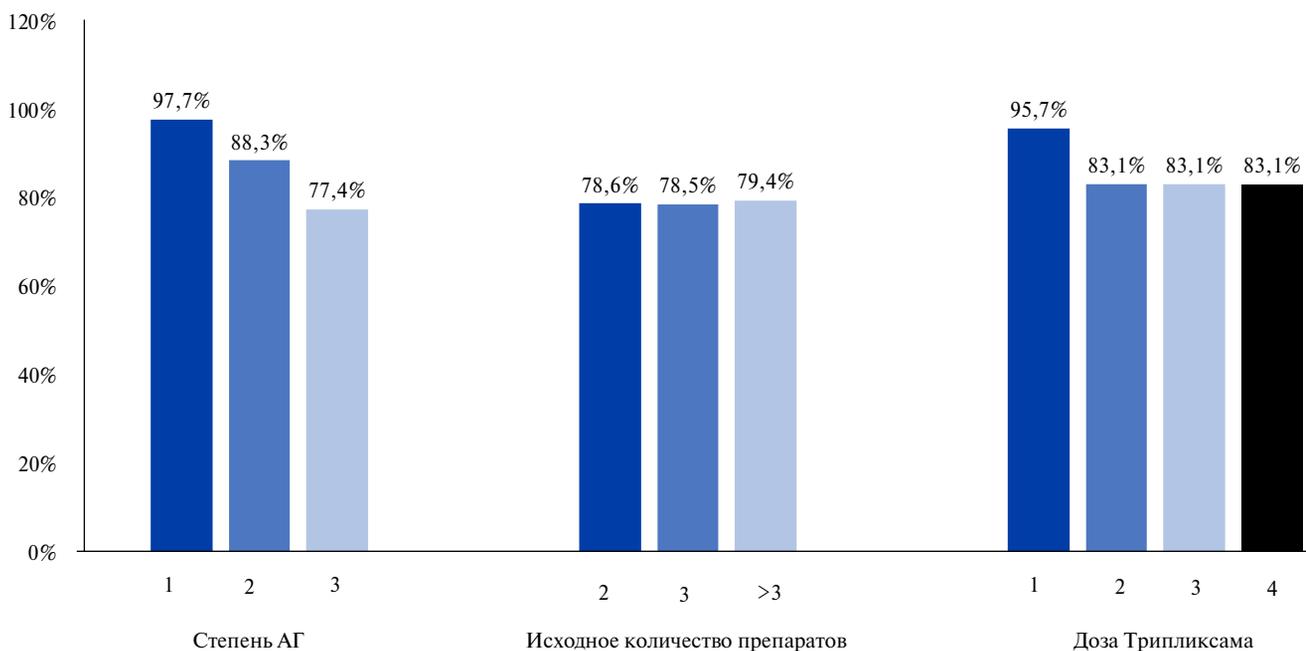


Рис. 4. Частота достижения целевого АД в разных подгруппах (n=790).

Примечание: p>0,05 при сравнении частот в каждой категории. Доза 1 — 5/1,25/5 мг, доза 2 — 10/1,25/5 мг, доза 3 — 5/2,5/10 мг и доза 4 — 10/2,5/10 мг.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

**Таблица 4**  
Динамика амбулаторного АД на фоне назначения Трипликсама

Показатель	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД утром, мм рт.ст.	145,9±12,3	133,3±9,7*	128,3±7,8**
САД вечером, мм рт.ст.	144,7±12,2	133,8±9,6*	129,0±7,3**
ДАД утром, мм рт.ст.	86,2±7,7	80,4±6,4*	78,4±5,6**
ДАД вечером, мм рт.ст.	85,6±7,4	80,6±6,4*	78,5±5,2**

Примечания: данные представлены в виде: M±SD. \* — p<0,001 по сравнению с визитом через 2 недели, \*\* — p<0,001 по сравнению с визитом через 1 мес.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. к визиту 2 достигли 12%, к визиту 3 — 48,5%, а к визиту 4 — 73% пациентов. Кроме того, у всех пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС к последнему визиту (71,3±5,7 и 68,4±4,6 уд./мин для утреннего и 72,1±5,8 и 69,4±4,6 уд./мин для вечернего, p<0,001).

Анализ эффективности комбинации в зависимости от уровня АД при включении продемонстрировал его высокую эффективность во всех диапазонах. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. достигли 75,6%, 73,8% и 65,6% с АГ 1, 2 и 3 степени при включении, соответственно. Частота достижения также не зависела от количества исходно принимаемых препаратов (73,5% и 66,1% для 2 и 3 препаратов, соответственно) и назначенной дозы Трипликсама (табл. 5).

**Таблица 5**  
Достижение целевого амбулаторного АД в зависимости от дозы Трипликсама

Доза амлодипина/индапамида/периндоприла аргинин, мг	2 нед.	1 мес.	3 мес.
5/1,25/5 (n=79)	16,5%	63,3%	84,8%
10/1,25/5 (n=13)	0%	23,1%	69,2%
5/2,5/10 (n=71)	14,1%	43,7%	66,2%
10/2,5/10 (n=37)	2,7%	35,1%	62,2%

Сокращения: АД — артериальное давление.

**Переносимость и НЯ.** Терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида и периндоприла аргинина хорошо переносилась пациентами. Из 790 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 19 (2,4%), из них в связи с НЯ — 2. Среди остальных причин выбывания были отказ пациента (n=3), финансовые причины (n=3). В 11 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была. В общей сложности НЯ зафиксированы у 3 пациентов: головная боль (1), отеки голеней (1) и эпизод гипотонии, слабость и головокружение через 1-2 ч после приема исследуемого препарата (1). В первых двух случаях НЯ послужили причиной преждевременного выбывания пациентов из исследования.

### Обсуждение

Идея программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, выполненной в условиях реальной клинической практики, заключалась в демонстрации возможностей современной стратегии лечения АГ с использованием фиксированной трехкомпонентной комбинации АК, диуретика и ингибитора АПФ в отношении достижения целевого АД у широкого спектра больных, ранее получавших АГТ. Популяция пациентов, включенных в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, преимущественно представлена лицами в возрасте от 50 до 69 лет, почти 2/3 — это женщины с преобладанием АГ 2 и 3 степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями из реальной клинической практики [14, 15, 18-21] и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля.

В рамках программы Трипликсам был назначен в общей сложности 1599 больным с АГ, причем 790 пациентов получали препарат без дополнительной АГТ. Среди этих 790 больных практически все (97,5%) были переведены на Трипликсам с предшествующей недостаточно эффективной терапии, причем треть из них ранее получала 3 и более препарата, у 90% в состав терапии входили блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Учитывая, что комбинированная терапия до включения в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО преимущественно была представлена свободными комбинациями [17], данный выбор можно расценивать как сознательный рациональный подход врачей к изменению тактики ведения больных.

При сопоставлении всей популяции программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО с анализируемой подгруппой выявлено, что последние несколько реже страдали дислипидемией, сахарным диабетом, ИБС, ХСН, цереброваскулярной болезнью. То есть у них реже встречались заболевания, заведомо требующие назначения дополнительных препаратов (например, бета-блокаторов при перенесенном инфаркте миокарда) или состояния, ассоциированные с трудноконтролируемой или резистентной АГ, требующие четырехкомпонентной терапии.

Анализ группы пациентов, у которых Трипликсам был назначен без дополнительной терапии, подтвердил высокую антигипертензивную эффективность препарата и быстрое развитие эффекта: среднее снижение САД составило 36,2 мм рт.ст., ДАД — 17,4 мм рт.ст., причем у трети пациентов достижение целевого клинического АД зафиксировано уже через 2 нед. от начала лечения, а к моменту завершения исследования цели достигли 88% больных. Представляется важным отметить, что препарат был эффективен во всем диапазоне исходного АД (цель достигнута у 77,4% пациентов с исходным АД  $\geq$ 180 и/или

110 мм рт.ст.) и независимо от ранее применявшегося состава АГТ.

Важной фармакологической особенностью препарата является его равномерная эффективность в течение суток, которая обусловлена различным временем достижения пиковых концентраций компонентов в крови. Анализ изменений амбулаторного АД подтвердил высокую эффективность препарата (цель достигнута у 73% больных), а равномерное снижение АД в утренние и вечерние часы свидетельствовало о стабильности антигипертензивного эффекта.

Клинически важно, что достижение контроля АД сопровождалось статистически значимым урежением ЧСС без дополнительного использования бета-блокаторов. Следует подчеркнуть, что сходная динамика ЧСС отмечалась в программе ПРОРЫВ [19]. Внимание к этому аспекту основано на данных крупных рандомизированных контролируемых исследований в области АГ (LIFE, VALUE и др.), свидетельствующих о том, что сохранение или появление тахикардии на фоне приема АГТ сопровождается ухудшением исходов [22].

Сопоставимые данные об эффективности Трипликсама в реальной практике получены в украинской программе ТРИУМФ с включением 1213 пациентов с неконтролируемой АГ [16]. Кроме того, сходная эффективность комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин отмечена в трех зарубежных исследованиях с похожим дизайном [13-15].

Лечение Трипликсамом хорошо переносилось пациентами. В данном исследовании число нежелательных реакций было небольшим, при этом эпизод гипотонии был зарегистрирован только у 1 пациента. Можно отметить крайне низкую частоту развития отеков, несмотря на то, что каждый четвертый пациент получал максимальные дозы амлодипина в составе комбинации. Тактика лечения с применением фиксированных комбинаций позволяет не только быстро достичь целевых уровней АД, но и снизить частоту развития нежелательных реакций [23] и закономерно повысить приверженность к терапии.

### Заключение

Перевод пациентов с АГ на фиксированную комбинацию амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам) — рациональная оптимизация терапевтического режима у больных с широким диапазоном исходного АД, позволяющая достигать целевого АД у 88% пациентов в реальной клинической практике, без назначения дополнительных АГП.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании “Сервье” (Франция).

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Arkhipov MV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Архипов М.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
- Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159-63. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073.
- Cecconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(948):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006;48(3):374-84. doi:10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21(12):2409-17. doi:10.1097/01.hjh.0000084782.15238.a2.
- Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
- Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
- Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
- Abraham G, Dezi C. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther* 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
- Lutay MI, Artemenko NG, Batanova IV, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. 2016;4:17-28. (In Ukrainian) Лутай М.І., Артеменко Н.Г., Батанова І.В. від імені учасників дослідження ТРИУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багаточентрового дослідження ТРИУМФ. Український кардіологічний журнал 2016;4:17-28.
- Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/ Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologija*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
- Lopatin YM, Kobalava ZD, Kislyak OA, et al. Ways of optimizing control of arterial hypertension. Main results of scientific program ARGUS-2. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2007;16(2):40-6. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Кобалава Ж.Д., Кисляк О.А. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертензии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Клиническая фармакология и терапия 2007;16(2):40-6.
- Karpov YuA, Deev AD, on behalf of doctors participating in the "PRORYV" program. Uncontrolled Arterial Hypertension — New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. *Kardiologija* 2012;52(2):29-35. (In Russ.) Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей — участников программы "ПРОРЫВ". Неконтролируемая артериальная гипертензия — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012;52:29-35.
- Kobalava ZHD, Kotovskaya luV, Lukyanova EA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. *Kardiologija*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;6:25-34.
- Nedogoda S, Stojanov V. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol Ther* 2017;6(1):91-104. doi:10.1007/s40119-017-0085-7.
- Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011;58:745-50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.

## Маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода на фоне применения мультимодальных нелекарственных терапевтических стратегий

Бериханова Р. Р.<sup>1,2</sup>, Миненко И. А.<sup>2</sup>, Бондарев С. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить влияние немедикаментозной коррекции на основные маркеры сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин с климактерическими расстройствами на фоне метаболического синдрома (МС).

**Материал и методы.** 330 женщин 45-50 лет с климактерическими расстройствами в периоде менопаузального перехода и МС ранжировано на 5 групп. В группе I применялись: базовое лечение, лечебная физкультура, бальнеотерапия, прием поливитаминов и минералов, а также физиотерапевтические факторы (вибротерапия, хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия). В группе II из перечисленных методов исключалась хромотерапия, в группе III — вибротерапия, в группе IV физиотерапия не применялась, в группе V использовалось только базовое лечение. Проводилось измерение артериального давления (АД), исследовалась липидограмма, определялись уровни глюкозы, инсулина сыворотки крови, индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance).

**Результаты.** Комплексное лечение с применением физических факторов способствовало оптимизации контроля АД, улучшило показатели углеводного и жирового обмена. Одновременное использование всех перечисленных физических факторов позволило улучшить контроль за уровнем АД, наиболее существенно снизить через 6 мес. терапии у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени тяжести индекс HOMA-IR — на 56,2%, индекс атерогенности — на 31,2%, у пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести — на 57,2% и 30,5%, соответственно ( $p < 0,0001$ ). Снижение общего балла теста Грина составило, соответственно, 55,3% и 39,9% ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Немедикаментозные программы коррекции с физиотерапией способствуют снижению выраженности факторов ССР у женщин с МС в периоде менопаузального перехода, положительно воздействуя на модифицируемые факторы в ассоциации с нормализацией деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений. Приоритетным является одновременное использование вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, физиотерапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва;  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Бериханова Р. Р.\* — к. м. н., врач акушер-гинеколог; соискатель кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-2193-5468, Миненко И. А. — д. м. н., профессор кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-6766-8764, Бондарев С. А. — д. м. н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3912-4003.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
rumiska07@mail.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс атерогенности, ИП — инсулинорезистентность, КС — климактерический синдром, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance.

Рукопись получена 24.03.2020

Рецензия получена 24.04.2020

Принята к публикации 11.06.2020



**Для цитирования:** Бериханова Р. Р., Миненко И. А., Бондарев С. А. Маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода на фоне применения мультимодальных нелекарственных терапевтических стратегий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3804. doi:10.15829/1560-4071-2020-3804

## Cardiovascular risk markers in women with metabolic syndrome at the menopausal transition using multimodal non-drug therapies

Berikhanova R. R.<sup>1,2</sup>, Minenko I. A.<sup>2</sup>, Bondarev S. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the effect of non-drug strategies on the main markers of cardiovascular risk in women with menopausal disorders and metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Three hundred women aged 45-50 years with disorders during the menopausal transition and MS were ranked in 5 groups. In group I, following methods were used: standard treatment, physiotherapy, balneotherapy, multivitamins and minerals, as well as physical factors (vibration therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy, aeroionotherapy). In group II, chromotherapy was excluded from the above methods, in group III — vibration therapy, in group IV, physiotherapy was not used, in group V only standard treatment was used. We assessed blood pressure (BP), lipid profile, levels of glucose and serum insulin, and estimated the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance).

**Results.** Complex treatment using physical factors contributed to the optimization of BP control, improved carbohydrate and fat metabolism. The simultaneous use of all the above physical factors made it possible to improve BP control and most significantly reduce after 6 months of therapy in patients with mild climacteric syndrome the HOMA-IR index by 56,2% and the atherogenic index by 31,2%, and in patients with moderate climacteric syndrome — by 57,2% and 30,5%, respectively ( $p < 0,0001$ ). The decrease in the Green test was 55,3% and 39,9%, respectively ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Non-drug strategies with physiotherapy help to reduce the manifestation of cardiovascular risk in women with MS at the menopausal transition, positively affecting modifiable factors and normalizing the activity of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The priority is the simultaneous use of vibration therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy and aeroionotherapy.

**Key words:** climacteric syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk, physiotherapy.

\*Corresponding author:  
rumiska07@mail.ru

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 24.03.2020 **Revision Received:** 24.04.2020 **Accepted:** 11.06.2020

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

**For citation:** Berikhanova R. R., Minenko I. A., Bondarev S. A. Cardiovascular risk markers in women with metabolic syndrome at the menopausal transition using multimodal non-drug therapies. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3804. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3804

Berikhanova R. R.\* ORCID: 0000-0002-2193-5468, Minenko I. A. ORCID: 0000-0002-6766-8764, Bondarev S. A. ORCID: 0000-0003-3912-4003.

Высокий риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у женщин с нарушениями углеводного обмена в периоде угасания функции яичников [1] как мультидисциплинарная проблема для изучения и выработки оптимальных лечебно-профилактических стратегий требует участия врачей разных специальностей. Менопауза определена в качестве предиктора метаболического синдрома (МС), связанного с инсулинорезистентностью (ИР) [2]. Согласно современным представлениям, нет убедительных данных, подтверждающих причинно-следственную связь между менопаузой и МС, но сопутствующий МС в менопаузе является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистой патологии [3]. Показано, что тяжесть и распространенность климактерического синдрома (КС) коррелирует с наличием у женщины МС: в частности, диссомнии, депрессивные расстройства, урогенитальные нарушения чаще встречаются у женщин с МС против женщин без МС, однако связь между МС, сердечно-сосудистым риском (ССР) и наиболее частым проявлением КС — приливами — убедительно не доказана, но требует дальнейшего изучения, т.к. вазомоторные проявления ассоциированы с симпатической гиперактивностью, которая, в свою очередь, связана с МС [4, 5]. Депрессия, развивающаяся в перименопаузе [6, 7], является мощным фактором риска МС и сердечно-сосудистых заболеваний [8-10]. Прогрессирующее снижение уровня эстрогенов, повышение уровня гонадотропных гормонов у женщин старшего возраста сопряжено с нарастанием ИР, дислипидемии, ожирения, активности симпатоадреналовой системы, эндотелиальной дисфункции при исходном наличии МС, т.е. усугубляется тяжесть обменно-эндокринных расстройств в условиях коморбидности [11-13]. Крайне значима роль дисбаланса между антиоксидантной системой и свободными радикалами, что приводит к возникновению оксидативного стресса и инициирует каскад биохимических процессов, влекущих за собой развитие митохондриальной дисфункции, гипоксии, эндотелиальной дисфункции, усугубление ИР [14]. Таким образом, представляется патогенетически обоснованным применение лечебных стратегий с антиоксидантным эффектом, в частности, витаминов и микроэлементов ( $\beta$ -ка-

ротин, аскорбиновая кислота, селен, цинк, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты) [15]. Из неспецифических лечебно-профилактических мероприятий целесообразны повышение физической активности, рациональное питание, отказ от курения [16]. В настоящее время бесспорна доминирующая роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) системного и местного действия в лечении КС средней и тяжелой степени, но она должна быть строго взвешенной у женщин с наличием факторов ССР [17, 18]. Систематический обзор литературных данных свидетельствует о разноречивости данных о кардиопротективных свойствах МГТ и ее безопасности в отношении онкозаболеваний [19]. Кроме того, нет четких рекомендаций по ведению женщин с коморбидной патологией (в частности, МС) в климактерическом периоде, купированию климактерических расстройств легкой степени, при невозможности применения МГТ. Таким образом, актуален поиск немедикаментозных методов, ориентированных на улучшение метаболического профиля, профилактику ССО, улучшение качества жизни у женщин с МС в периоде менопаузального перехода.

Цель: изучить влияние немедикаментозных методов лечения в дополнение к изменению образа жизни на основные маркеры ССР у женщин с МС и КС.

### Материал и методы

Обследовано 330 женщин, давших информированное добровольное согласие на включение в исследование. Осуществлено рандомизированное контролируемое проспективное сравнительное исследование, одобренное локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (№ 01-13 от 23.01.2013), соответствующее международным этическим требованиям, правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению исследований на людях.

Методом стратификационной рандомизации было сформировано 5 групп обследованных, каждая из которых разделена на 2 подгруппы по степени тяжести КС по шкале Грина (Greene Climacteric Scale (GCS), Greene JG 1998): подгруппа А — пациентки

с КС легкой степени тяжести (1-11 баллов), подгруппа В — пациентки с КС средней степени тяжести (12-19 баллов).

1. Группа I — 60 женщин, у которых применяли лечебный комплекс I: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой — вибротерапия, полноспектрковая и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения (диетотерапия, нормализация образа жизни, повышение физической активности). Подгруппа IA — 32 женщины, подгруппа IB — 28 женщин.

2. Группа II — 59 женщин, у которых применялся комплекс II: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой — вибротерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа IIA — 30 женщин, подгруппа IIB — 29 женщин.

3. Группа III — 66 женщин, у которых применялся комплекс III: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой — полноспектрковая и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа IIIA — 34 женщины, подгруппа IIIB — 32 женщины.

4. Группа IV — 70 женщин, у которых использовался комплекс IV: поливитамины с минералами, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия на фоне стандартного лечения. Подгруппа IVA — 36 женщин, подгруппа IVB — 34 женщины.

5. Группа V — 75 женщин, у которых применяли комплекс V: стандартное лечение, включающее диетотерапию, нормализацию образа жизни, повышение физической активности. Подгруппа VA — 38 женщин, подгруппа VB — 37 женщин.

Все пациентки постоянно проживали в Москве или Московской области. Средний возраст обследованных  $47,5 \pm 2,5$  лет. Группы не имели статистически достоверных различий по социальному статусу, уровню образования, спектру генитальной и экстрагенитальной патологии (табл. 1).

Критерии включения: женщины 45-50 лет, находящиеся в периоде менопаузального перехода; наличие исходно МС, диагностированного согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению МС (второй пересмотр, 2009); наличие КС легкой и сред-

ней степени тяжести, типичная осложненная форма (на фоне МС); отсутствие приема МГТ в анамнезе; отсутствие исходно нарушений функции щитовидной железы. Критерии не включения: заболевания сердечно-сосудистой системы в острой фазе, острые воспалительные заболевания, геморрагии, онкозаболевания, новообразования в стадии роста, тяжелая органная недостаточность, нарушения функции щитовидной железы по данным гормонального обследования, дисбактериоз кишечника 3 степени, сахарный диабет. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость физических факторов; индивидуальная непереносимость компонентов витаминно-минерального комплекса.

**Базовое лечение** осуществлялось в непрерывном режиме и состояло в модификации образа жизни — соблюдение режима труда и отдыха, рациональное питание, повышение физической активности, отказ от курения. Пациентки с артериальной гипертензией применяли антигипертензивную терапию (моксонидин, 200 мкг внутрь 1 раз/сут. непрерывно). Её получали 11 (34,4%) пациенток подгруппы IA и 13 (46,4%) пациенток подгруппы IB, 11 (36,7%) пациенток подгруппы IIA и 14 (48,3%) пациенток подгруппы IIB, 12 (35,3%) пациенток подгруппы IIIA и 15 (46,9%) пациенток подгруппы IIIB, 13 (36,1%) пациенток подгруппы IVA и 16 (47,1%) пациенток подгруппы IVB, 14 (36,8%) пациенток подгруппы VA и 17 (46,0%) пациенток подгруппы VB. Группы достоверно не различались по количеству женщин, принимавших моксонидин.

Разрабатывалась индивидуальная диета с пониженной энергетической ценностью. Рекомендовались дробный прием пищи 5-6 раз/сут. минипорциями в одно и то же время, ограничение количества соли до 3 г/сут., отказ от употребления простых углеводов, насыщенных жиров, кофе, алкоголя. Рацион допускал продукты с содержанием сложных углеводов (злаки, фрукты, овощи), был обогащен большим количеством пищевых волокон. Повышение физической активности достигалось за счет ежедневной ходьбы на свежем воздухе в течение 30 мин.

**Питьевая бальнеотерапия.** Прием внутрь минеральной воды “Ессентуки № 4” в объеме 180-300 мл (3 мл на 1 кг массы тела) комнатной температуры за 30 мин до еды. Продолжительность курса 4 нед., повторный курс через 3 мес.

**Лечебная физкультура:** в непрерывном режиме ежедневная утренняя гигиеническая гимнастика в течение 10-15 мин, тренировка мышц тазового дна (гимнастика Кегеля).

**Физиотерапия.** Применялись физические факторы, генерируемые физиотерапевтической установкой “Spectra Color SPA System” (“Sybaritic Inc.”, США, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 97/532 от 22.05.1997). Комбинирование физических факто-

Таблица 1

Характеристика клинических групп

Характеристика	Группа I n=60		Группа II n=59		Группа III n=66		Группа IV n=70		Группа V n=75	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Уровень образования обследованных										
Высшее	39	65	37	62,7	43	65,2	46	65,7	49	65,3
Неполное высшее	1	1,7	2	3,4	2	3,0	2	2,9	3	4,0
Среднее профессиональное	20	33,3	20	33,9	21	31,8	22	31,4	23	30,7
Социальное положение обследованных										
Домохозяйки	9	15,0	8	13,6	10	15,2	12	17,1	14	18,7
Рабочие	15	25,0	16	27,1	19	28,8	21	30,0	23	30,7
Служащие	31	51,7	30	50,8	32	48,5	31	44,3	32	42,7
Педагоги	4	6,7	4	6,8	3	4,5	4	5,7	3	4,0
Медицинские работники	1	1,7	1	1,7	2	3,0	2	2,9	3	4,0
Семейное положение										
Замужние	42	70,0	44	74,6	46	69,7	48	68,6	50	66,7
Не состоявшие в браке	4	6,7	2	3,3	5	7,6	6	8,6	7	9,3
Разведенные	12	20,0	11	18,6	12	18,2	14	20,0	15	20,0
Вдовы	2	3,3	2	3,3	3	4,5	2	2,9	3	4,0
Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных										
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	60	100	59	100	66	100	70	100	75	100
Заболевания органов пищеварения	60	100	59	100	66	100	70	100	75	100
Болезни системы кровообращения:										
– Гипертоническая болезнь 1, 2 степени	24	40,0	25	42,4	27	40,9	29	41,4	31	41,3
– Хроническая венозная недостаточность	23	38,3	21	35,6	25	37,9	28	40,0	31	41,3
Болезни нервной системы	36	60,0	35	59,3	40	60,1	43	61,4	46	61,3
Заболевания мочеполовой системы	18	30,0	17	28,8	19	28,8	21	30,0	23	30,7
Заболевания органов дыхания	20	33,3	18	30,5	21	31,8	23	32,9	25	33,3
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	19	31,6	17	28,8	22	33,3	23	32,9	25	33,3
Заболевания глаза и его придаточного аппарата	15	25,0	16	27,1	18	27,3	21	30,0	23	30,7
Структура гинекологических заболеваний обследованных										
Хроническое воспаление придатков матки	19	31,7	18	30,5	21	31,8	22	31,4	24	32,0
Заболевания шейки матки в анамнезе	25	41,7	25	42,4	27	40,9	29	41,4	31	41,3
Дисфункция яичников	20	33,3	19	32,2	21	31,8	23	32,9	25	33,3
Бесплодие в анамнезе	5	8,3	5	8,5	6	9,1	6	8,7	7	9,3
Эктопическая беременность в анамнезе	6	10	5	8,5	6	9,1	7	10,0	7	9,3
Операция на яичниках и матке в анамнезе	10	16,6	8	13,6	9	13,6	9	12,9	11	14,7
Миома матки	34	56,7	35	59,3	36	54,5	38	54,3	40	53,3
Эндометриоз	37	61,7	36	61,0	39	59,1	42	60,0	44	58,7
Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе	32	53,5	33	55,9	34	51,5	37	52,9	40	53,3
Пролапс гениталий	36	60	35	59,3	39	59,1	41	58,6	44	58,7
Мастопатия	55	91,7	54	91,5	60	91,9	65	92,9	70	93,7

ров и процедур осуществлялось в соответствии с приложением “Перечня необходимых медицинских услуг и процедур, отпускаемых в специализированных санаториях больному по профилю его заболевания. Методические указания” (утверждены Минздравом РФ 22.12.1999, № 99/229).

Общая вибротерапия осуществлялась в течение 15 мин., режим вибрации с меняющейся частотой от 10 до 60 Гц и нарастающей амплитудой до 7 мм, нарастающие частоты вибрации в течение 8-10 сек. Пассивная

(рецептивная) мелотерапия заключалась в применении релаксирующих мелодий в течение 30 мин. Ароматерапия: распрыскивались ароматические масла внутри капсулы: лаванда (*Lavandula officinalis*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Полноспектральная хромотерапия осуществлялась в течение 30 мин, длина волны от 760 до 400 нм. Селективная хромотерапия: применялся зеленый свет в течение 30 мин, длина волны 530 нм. Аэроионотерапия — обдув лица воздухом с преобладанием отрицательных ионов

в течение 30 мин. Внутри капсулы создавался индивидуальный комфортный микроклимат: температура 30-35° С, удобное контурное ложе позволяло принять расслабляющую позу. Сеансы в условиях физиотерапевтической установки “Spectra Color SPA System” проводились 2 раза/нед. в течение 30 мин, курс 10 сеансов. Повторный курс через 3 мес. Всего 20 процедур за время наблюдения.

Пациентки I, II, III и IV групп и групп сравнения принимали перорально комбинацию витаминов и минералов: 22 сбалансированных компонента (“Менопейс”, “Vitabiotics”, Великобритания) и кальция карбонат с колекальциферолом (витамин D3) (Кальций-Д3 Никомед, Nycomed Pharma, Норвегия). Менопейс принимался ежедневно по 1 капсуле в сут. во время или после еды. Курс лечения 6 мес. “Кальций-Д3 Никомед”, содержащий кальция карбонат 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию 500 мг) и колекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ), принимался внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут. 1 мес., повторный курс через 3 мес.

На каждом визите проводилось не менее двух измерений артериального давления (АД) с интервалом в 1-2 мин и одно дополнительное измерение при разнице между первыми двумя >10 мм рт.ст. На автоматическом селективном биохимическом анализаторе “Konelab 30” (“Thermo Fisher SCIENTIFIC”, Финляндия) с использованием стандартных наборов реактивов “BioSystems” (Испания) проводилось определение уровня глюкозы сыворотки крови, липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов). Определялся индекс атерогенности (ИА):  $ИА = (ОХС - ЛВП) / ЛВП$ ; где ИА — индекс атерогенности, ОХС — общий холестерин (ммоль/л), ЛВП — липопротеины высокой плотности (ммоль/л). Концентрацию иммунореактивного инсулина определяли на микропланшетном ридере “Multiscan EX” (“Labsystems”, Финляндия) с применением реактивов фирмы “DRG” (США). Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) рассчитывался по формуле:  $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/л)} / 22,5$  (Matthews D. R., 1985).

С помощью автоматического иммуноферментного анализатора “NexGen” (“ADALTIS”, Италия) в сыворотке крови с использованием набора реактивов “Алкор Био” (Россия) определялись уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ). Уровень эстрадиола исследовался с применением диагностических ИФА-наборов “ELISA’s” (“DRG”, Германия).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 (“StatSoft Inc”, США) и SAS JMP 11

(“SAS”, США). Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскала-Уоллеса. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену ( $r$ ). Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате “ $M \pm \sigma$ ”.

Анализ динамики показателей в случае сравнения 2 периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

### Результаты

Динамика изучаемых показателей представлена в таблице 2. Исходно выявлено широкое внутригрупповое колебание уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола. В подгруппах А средний уровень ФСГ составил  $66,97 \pm 30,5$  мМЕ/мл, ЛГ  $23,97 \pm 5,80$  мМЕ/мл, эстрадиола  $114,91 \pm 88,93$  пмоль/л, в подгруппах В —  $84,69 \pm 32,27$  мМЕ/мл,  $28,71 \pm 5,70$  мМЕ/мл,  $88,93 \pm 35,1$  пмоль/л. Наиболее существенная положительная трансформация функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы наблюдалась при использовании комплексов с физиотерапевтическим компонентом — комплексы I, II и III. У пациенток с КС легкой степени тяжести достоверно снизились через 6 мес. лечения уровень ФСГ — на 23,2% ( $p < 0,0001$ ), 20,3% ( $p < 0,0001$ ) и 19,1% ( $p < 0,0001$ ), уровень ЛГ — на 25,6% ( $p < 0,0001$ ), 25,0% ( $p < 0,0001$ ), 23,0% ( $p < 0,0001$ ), достоверно увеличился уровень эстрадиола на 22,3% ( $p = 0,0084$ ), 18,1% ( $p = 0,0208$ ) и 18,3% ( $p = 0,0005$ ), соответственно. У пациенток с КС средней степени тяжести через 6 мес. лечения уровень ФСГ достоверно регрессировал в подгруппе IV на 19,3% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе IVB на 17,6% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе IIIB на 16,5% ( $p < 0,0001$ ), уровень ЛГ — на 23,9% ( $p < 0,0001$ ), 19,4% ( $p < 0,0001$ ), на 20,0% ( $p < 0,0001$ ), соответственно. Уровень эстрадиола значимо не изменился. Обнаружено статистически значимое увеличение уровней гонадотропинов при стандартном подходе в переходном периоде у пациенток с КС легкой и средней степени тяжести, что свидетельствовало о нарастании дисбаланса в эндокринной системе: увеличение уровня ФСГ в подгруппе VB на 2,6% ( $p = 0,0008$ ), уровня ЛГ в подгруппе VA на 12,2% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе VB на 7,4% ( $p < 0,0001$ ).

Нами обнаружено, что исходно уровни систолического артериального давления (САД) были достоверно выше у пациенток с КС средней степени тяжести по сравнению с пациентками с КС легкой степени тяжести:  $161,75 \pm 2,99$  мм рт.ст. и  $146,70 \pm 2,69$  мм

рт.ст., соответственно ( $p < 0,0001$ ). Уровни диастолического артериального давления (ДАД) тоже достоверно отличались:  $96,89 \pm 2,98$  мм рт.ст. и  $91,45 \pm 2,86$  мм рт.ст., соответственно ( $p = 0,0495$ ). Достоверное снижение САД на фоне лечения отмечалось уже через 3 мес. лечения в обеих подгруппах всех исследуемых групп. Среди пациенток с КС легкой степени тяжести уровень САД снизился наиболее значительно в подгруппах IA, ПА и ПИА, через 6 мес. лечения приблизившись к нормальным значениям: САД в подгруппе IA снизилось на 15,9% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПА на 15,4% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПИА на 15,0% ( $p < 0,0001$ ). Между указанными подгруппами статистической разницы не было. Через 6 мес. регресс САД в подгруппе IVA составил 13,0% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе VA — 12,7% ( $p < 0,0001$ ). Отметим, что регресс САД в подгруппах IVA и VA был достоверно меньше vs подгруппы IA. Среди пациенток с КС средней степени тяжести наиболее значимое снижение САД продемонстрировали подгруппы IB, ПБ и ПИБ: через 6 мес. САД снизилось, соответственно, на 21,0% ( $p < 0,0001$ ), 20,8% ( $p < 0,0001$ ) и 19,8% ( $p < 0,0001$ ), различия между группами не были статистически значимыми. САД регрессировал в подгруппе IVB на 17,8% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе VB на 15,8% ( $p < 0,0001$ ), при этом снижение показателя в указанных подгруппах значимо отличалось от подгруппы IB. Достоверное снижение ДАД в обеих подгруппах всех групп зафиксировано через 6 мес. лечения. Через 6 мес. терапии приблизились к нормальным уровни ДАД в подгруппах IA, ПА и ПИА, снизившись, соответственно, на 12,8% ( $p < 0,0001$ ), 11,2% ( $p < 0,0001$ ) и 11,3% ( $p < 0,0001$ ). В подгруппах IVA и VA регресс уровня ДАД составил 9,4% ( $p < 0,0001$ ) и 7,3% ( $p < 0,0001$ ), соответственно. Между указанными подгруппами достоверных различий не было. Снижение ДАД в подгруппах IB, ПБ, ПИБ, IVB и VB оказалось равным 12,4% ( $p < 0,0001$ ), 10,3% ( $p = 0,0002$ ), 9,4% ( $p < 0,0001$ ), 9,1% ( $p < 0,0001$ ) и 8,9% ( $p < 0,0001$ ), соответственно. Важно, что в подгруппе ПБ в точках контроля уровень ДАД был достоверно выше в сравнении с показателями подгруппы IB.

Оценка показателей углеводного обмена в динамике показала, что у пациенток подгрупп А всех групп на фоне лечения уже через 3 мес. достоверно снижается уровень глюкозы сыворотки крови. Уровень глюкозы сыворотки крови снизился в подгруппе IA через 3 мес. терапии на 11,9% ( $p = 0,0084$ ), через 6 мес. терапии на 17,0% ( $p < 0,0001$ ), соответственно, в подгруппе ПА на 9,3% ( $p = 0,0183$ ) и 13,0% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПИА на 10,3% ( $p = 0,0112$ ) и 13,8% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе IVA на 6,5% ( $p = 0,0015$ ) и 8,7% ( $p < 0,0001$ ) от исходного уровня. В меньшей степени уровень гликемии снизился в подгруппе VA — на 5,2% ( $p = 0,0017$ ) и 6,7% ( $p < 0,0005$ ), соответственно. Межгрупповой статистический анализ показал, что в под-

группах А групп IV и V показатели были достоверно выше через 3 и 6 мес. в сравнении с группой I. Иная картина обнаружилась при анализе показателей в подгруппах В: уровень гликемии достоверно снизился только через 6 мес. лечения. Регресс уровня глюкозы составил в подгруппе IB через 3 мес. лечения 10,3% ( $p = 0,0506$ ), через 6 мес. лечения 15,2% ( $p < 0,0001$ ), соответственно, в подгруппе ПБ 6,5% ( $p = 0,1358$ ) и 11,5% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПИБ 5,8% ( $p = 0,1054$ ) и 11,9% ( $p < 0,0001$ ). Снижение показателя зафиксировано также в подгруппе IVB на 3,7% ( $p = 0,3787$ ) и 7,3% ( $p = 0,0012$ ) и подгруппе VB на 2,4% ( $p = 0,6600$ ) и 6,0% ( $p = 0,0152$ ), соответственно, но оно достоверно было менее значимым в сравнении с подгруппой IB.

Уровень инсулина уменьшился в подгруппе IA через 3 мес. терапии на 14,9% ( $p = 0,0498$ ), через 6 мес. терапии на 44,8% ( $p < 0,0001$ ), соответственно, в подгруппе ПА на 11,5% ( $p = 0,4302$ ) и 41,5% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПИА на 12,0% ( $p = 0,7000$ ) и 41,5% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе IVA на 6,2% ( $p = 0,9214$ ) и 32,8% ( $p < 0,0001$ ) от исходного уровня. Уровень инсулина уменьшился в подгруппе IB через 3 мес. лечения на 14,1% ( $p = 0,5613$ ), через 6 мес. лечения на 41,6% ( $p < 0,0001$ ), соответственно, в подгруппе ПБ на 7,8% ( $p = 0,3138$ ) и 28,6% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе ПИБ на 9,4% ( $p = 0,3679$ ) и 28,7% ( $p < 0,0001$ ), в подгруппе IVB — на 6,0% ( $p = 0,8795$ ) и 26,7% ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, достоверное снижение уровня инсулина было достигнуто в обеих подгруппах I, II, III и IV групп через 6 мес. лечения. Важно отметить, что при применении стандартного лечения (группа V) достоверного снижения уровня инсулина не зафиксировано как в подгруппе А, так и в подгруппе В. При этом показатели были достоверно выше в сравнении с группами, в которых применялись физиотерапевтические методы.

Регресс уровня НОМА-IR в подгруппе IA оказался достоверным уже через 3 мес. лечения, составив 25,0% ( $p = 0,0496$ ), достигнув через 6 мес. терапии 54,2% ( $p < 0,0001$ ). Через 6 мес. лечения достоверное снижение отмечено в подгруппах ПА, ПИА и IVA: соответственно, на 49,3% ( $p < 0,0001$ ), 49,7% ( $p < 0,0001$ ) и 38,7% ( $p < 0,0001$ ) от исходного уровня. Через 6 мес. лечения в подгруппах А групп I, II и III (с применением физиотерапии) НОМА-IR стал соответствовать нормальным значениям. Следует заметить, что индекс НОМА-IR между указанными подгруппами достоверно не отличался, однако через 6 мес. лечения был достоверно выше в подгруппе А группы IV (в которой физиотерапия не использовалась) против указанных групп. Индекс НОМА-IR достоверно снизился через 3 мес. лечения только в подгруппе IB на 22,9% ( $p = 0,0430$ ), а через 6 мес. лечения статически значимое снижение показателя продемонстрировали вместе с подгруппой IB под-

группы IIB, IIIB и IVB: в подгруппе IB на 50,5% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIB на 36,8% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIIB на 37,2% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IVB на 32,0% ( $p<0,0001$ ). Однако среди пациенток с КС средней степени тяжести только в подгруппе IB индекс НОМА-IR достиг нормальных значений к шестому мес. лечения ( $2,68\pm 0,20$ ). При этом уровень НОМА-IR через 6 мес. лечения в обеих подгруппах группы V значимо не изменился и был достоверно выше по сравнению с остальными группами.

Нами обнаружена сильная корреляционная связь между индексом НОМА-IR и общим баллом климатерической шкалы Грина ( $r=0,86$ ). Среди пациенток с КС легкой степени статистически значимое снижение общего балла теста Грина зафиксировано через 6 мес. лечения: в подгруппе IA на 55,3% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIA на 44,6% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIIA 40,4% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IVA на 28,1% ( $p=0,007$ ). Среди пациенток с КС средней степени тяжести данный показатель достоверно регрессировал через 6 мес. лечения в подгруппе IB на 39,9% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIB на 19,7% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IIIB

14,5% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IVB на 6,9% ( $p=0,0041$ ). Обращало внимание достоверное прогрессирование климактерических расстройств в группе V, о чем свидетельствовало увеличение общего балла теста через 6 мес. лечения в подгруппе VA на 17,1% ( $p=0,0006$ ), в подгруппе VB на 7,6% ( $p=0,0106$ ).

На фоне лечения в обеих подгруппах всех групп через 6 мес. лечения отмечалось снижение уровня ОХС. Наибольшее снижение продемонстрировала группа I: в подгруппе IA снижение ОХС составило 21,6% ( $p<0,0001$ ), в подгруппе IB — 22,2% ( $p<0,0001$ ). Изучение липидограммы показало, что регресс IA произошел за счет снижения атерогенных фракций липидов (преимущественно триглицеридов). Снижение IA было достоверным в обеих подгруппах всех исследуемых групп через 6 мес. лечения. Однако наиболее значимо данный показатель уменьшился при применении лечебных комплексов, включающих физиотерапию. Среди подгрупп женщин с КС средней степени тяжести наиболее выраженная положительная трансформация липидного профиля отмечена в подгруппе IB, что выражалось в снижении IA через 6 мес. лечения на 31,2% ( $p<0,0001$ ).

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных показателей в группах обследованных

Период	КС легкой степени					КС средней степени				
	Подгруппа IA	Подгруппа IIA	Подгруппа IIIA	Подгруппа IVA	Подгруппа VA	Подгруппа IB	Подгруппа IIB	Подгруппа IIIB	Подгруппа IVB	Подгруппа VB
САД, мм рт.ст.										
До	146,72±2,61	147,43±2,69	147,05±2,93	145,45±3,47	146,87±3,73	163,10±3,10	162,10±3,55	161,75±2,96	160,58±2,45	161,21±2,58
3 мес.	130,01±2,66 $p=0,0109$	131,60±2,66 $p=0,0208$	133,32±2,77 $p=0,0162$	134,96±3,50 $p=0,0144$	137,57±3,41 $p=0,0160$	136,52±2,20 $p=0,0181$	140,07±2,96 $p=0,0222$	141,46±3,21 $p=0,0183$	142,76±3,17 $p=0,0127$	145,13±3,03 $p=0,0136$
6 мес.	130,01±2,66 $p<0,0001$	124,69±3,09 $p<0,0001$	124,93±3,05 $p<0,0001$	126,57±3,47 $p<0,0001$	128,23±2,91 $p<0,0001$	128,89±2,95 $p<0,0001$	128,33±2,44 $p<0,0001$	129,71±2,05 $p<0,0001$	132,04±2,47 $p<0,0001$	135,67±2,59 $p<0,0001$
ДАД, мм рт.ст.										
До	92,50±2,90	91,33±2,63	91,02±3,09	91,22±2,70	91,16±3,00	97,12±2,54	97,20±3,15	96,26±3,52	96,99±2,86	96,89±2,8
3 мес.	83,55±2,41 $p=0,0019$	83,83±2,84 $p=0,0020$	83,20±2,94 $p=0,0033$	85,75±2,87 $p=0,0053$	86,32±2,97 $p=0,0017$	87,31±3,26 $p=0,0040$	90,01±2,77 $p=0,0053$	91,73±2,56 $p=0,1054$	92,53±3,19 $p=0,0325$	93,21±3,17 $p=0,2186$
6 мес.	80,69±2,91 $p<0,0001$	81,12±2,77 $p<0,0001$	80,71±2,81 $p<0,0001$	82,62±2,54 $p<0,0001$	84,47±3,03 $p<0,0001$	85,08±2,37 $p<0,0001$	87,18±3,31 $p=0,0002$	87,21±2,94 $p<0,0001$	88,16±3,05 $p<0,0001$	88,27±2,70 $p<0,0001$
Глюкоза, ммоль/л										
До	6,12±0,23	6,11±0,28	6,14±0,22	6,11±0,24	6,08±0,13	6,23±0,24	6,22±0,35	6,24±0,31	6,19±0,24	6,15±0,22
3 мес.	5,39±0,26 $p=0,0084$	5,54±0,20 $p=0,0183$	5,51±0,22 $p=0,0112$	5,71±0,29 $p=0,0015$	5,76±0,31 $p=0,0017$	5,58±0,26 $p=0,0506$	5,82±0,21 $p=0,1358$	5,88±0,25 $p=0,1054$	5,96±0,25 $p=0,3787$	6,00±0,35 $p=0,6600$
6 мес.	5,08±0,27 $p<0,0001$	5,30±0,31 $p<0,0001$	5,29±0,34 $p<0,0001$	5,58±0,23 $p<0,0001$	5,67±0,35 $p=0,0005$	5,28±0,31 $p<0,0001$	5,51±0,31 $p<0,0001$	5,49±0,31 $p<0,0001$	5,74±0,30 $p<0,0012$	5,78±0,33 $p=0,0152$
Инсулин, мКМЕ/мл										
До	18,94±2,47	18,38±2,65	18,71±2,44	18,64±2,90	18,44±2,20	19,56±3,11	19,49±1,99	19,59±2,90	19,57±3,00	19,52±2,11
3 мес.	16,11±3,40 $p=0,0498$	16,27±2,70 $p=0,4302$	16,46±3,55 $p=0,7000$	17,48±2,74 $p=0,9214$	17,90±3,23 $p=0,6940$	16,81±2,80 $p=0,5613$	17,96±2,74 $p=0,3138$	17,75±2,59 $p=0,3679$	18,40±3,01 $p=0,8795$	18,91±1,87 $p=0,4033$
6 мес.	10,46±0,84 $p<0,0001$	10,75±0,84 $p<0,0001$	10,94±0,75 $p<0,0001$	12,53±1,90 $p<0,0001$	16,72±4,46 $p=0,9880$	11,43±0,73 $p<0,0001$	13,90±2,23 $p<0,0001$	13,97±2,04 $p<0,0001$	14,34±3,27 $p<0,0001$	18,45±3,07 $p<0,0001$
НОМА-IR										
До	5,15±0,70	4,99±0,79	5,11±0,70	5,06±0,77	4,98±0,64	5,41±0,84	5,38±0,57	5,43±0,80	5,38±0,79	5,34±0,61
3 мес.	3,86±0,76 $p=0,0496$	4,01±0,69 $p=0,2883$	4,03±0,86 $p=0,4013$	4,43±0,68 $p=0,5264$	4,58±0,77 $p=0,9992$	4,17±0,68 $p=0,0430$	4,65±0,78 $p=0,1635$	4,64±0,69 $p=0,1510$	4,87±0,85 $p=0,6749$	5,04±0,60 $p=0,5166$
6 мес.	2,36±0,21	2,53±0,21	2,57±0,21	3,10±0,51	4,21±1,19	2,68±0,20	3,40±0,57	3,41±0,51	3,66±0,90	4,74±0,83

Таблица 2. Продолжение

ОХС, ммоль/л										
До	6,75±0,36	6,77±0,47	6,56±0,55	6,73±0,53	6,77±0,61	6,65±0,64	6,74±0,49	6,82±0,33	6,82±0,33	6,77±0,61
3 мес.	6,06±0,27 p=0,0993	6,12±0,26 p=0,6359	6,22±0,31 p=0,2096	6,29±0,29 p=0,6368	6,05±0,23 p=0,1786	6,19±0,28 p=0,5941	6,23±0,29 p=0,2759	6,29±0,27 p=0,0283	6,35±0,29 p=0,0538	6,05±0,23 p=0,1786
6 мес.	5,31±0,22 p<0,0001	5,37±0,29 p<0,0001	5,46±0,29 p<0,0001	5,60±0,29 p<0,0001	5,26±0,20 p<0,0001	5,41±0,33 p<0,0001	5,44±0,27 p<0,0001	5,65±0,28 p<0,0001	5,90±0,54 p<0,0001	5,26±0,20 p<0,0001
ИА										
До	3,35±0,35	3,24±0,45	3,47±0,51	3,40±0,41	3,38±0,39	3,35±0,59	3,43±0,52	3,48±0,49	3,55±0,44	3,47±0,29
3 мес.	2,86±0,31 p=0,0993	2,98±0,33 p=0,8010	3,08±0,36 p=0,3679	3,17±0,31 p=0,9110	3,22±0,35 p=0,7072	2,90±0,31 p=0,3679	3,00±0,35 p=0,2480	3,04±0,37 p=0,4013	3,18±0,35 p=0,1292	3,20±0,29 p=0,2502
6 мес.	2,33±0,17 p<0,0001	2,43±0,29 p=0,0003	2,51±0,35 p=0,0001	2,68±0,35 p=0,0010	3,01±0,38 p=0,0327	2,31±0,29 p<0,0001	2,52±0,32 p=0,0002	2,47±0,26 p<0,0001	2,76±0,36 p=0,0001	2,88±0,40 p=0,0007
ФСГ, мМЕ/мл										
До	66,92±30,50	64,57±30,30	66,88±30,67	68,76±30,73	67,70±30,33	88,80±32,38	85,10±33,21	83,55±32,04	83,38±31,93	82,64±31,81
3 мес.	58,98±31,67 p=0,0183	57,65±31,84 p=0,0208	59,90±32,50 p=0,0162	64,66±31,28 p=0,0227	68,26±32,70 p=0,5534	78,47±31,96 p=0,0237	77,61±31,32 p=0,0222	76,36±30,55 p=0,0183	80,67±32,73 p=0,0610	83,23±32,47 p=0,9875
6 мес.	51,41±31,78 p<0,0001	51,43±31,34 p<0,0001	54,08±31,29 p<0,0001	59,15±29,57 p<0,0001	70,26±35,23 p=0,9273	71,67±31,69 p<0,0001	70,12±30,49 p<0,0001	69,75±30,51 p<0,0001	73,39±31,32 p<0,0001	84,82±33,31 p=0,0008
ЛГ, мМЕ/мл										
До	23,87±5,93	23,47±5,49	23,49±6,02	24,53±5,92	24,47±5,72	29,84±6,01	29,04±5,50	28,41±5,75	27,97±6,02	28,27±5,58
3 мес.	19,19±6,71 p=0,0109	19,15±6,83 p=0,0069	19,48±6,75 p=0,0127	23,39±5,51 p=0,0525	25,39±5,61 p=0,0938	24,97±7,43 p=0,0181	26,39±7,48 p=0,1358	26,41±7,00 p=0,1054	27,42±6,49 p=0,2074	28,71±6,08 p=0,3613
6 мес.	17,76±6,12 p<0,0001	17,61±6,44 p<0,0001	18,10±6,25 p<0,0001	21,65±5,99 p<0,0001	27,45±4,70 p<0,0001	22,70±8,17 p<0,0001	23,39±8,33 p<0,0001	22,74±8,07 p<0,0001	26,85±5,39 p=0,0404	30,37±5,09 p<0,0001
Эстрадиол, пмоль/л										
До	113,83±53,71	119,28±54,66	114,07±54,65	112,18±52,94	115,18±55,82	83,88±34,03	88,55±35,03	91,20±36,45	90,29±34,78	90,76±35,09
3 мес.	126,04±65,67 p=0,5168	125,48±60,31 p=0,7057	119,33±59,40 p=0,2401	114,19±54,73 p=0,8110	115,42±56,26 p=0,8625	90,10±41,12 p=0,7368	92,23±38,49 p=0,5782	94,34±39,50 p=0,8688	92,31±36,92 p=0,7959	88,63±32,89 p=0,4932
6 мес.	139,17±77,87 p=0,0084	140,86±73,85 p=0,0208	134,88±73,78 p=0,0005	124,59±64,78 p=0,0113	118,69±59,59 p=0,7394	93,06±43,79 p=0,0993	94,65±41,14 p=0,1950	98,25±43,29 p=0,1786	94,66±39,16 p=0,2759	88,08±33,16 p=0,1012
Выраженность симптомов климактерического синдрома по шкале Грина, баллы										
До	11,00±1,05	10,61±1,10	10,40±1,08	10,31±0,99	10,61±1,09	18,68±1,27	18,83±1,49	18,36±1,28	18,21±1,39	18,65±1,29
3 мес.	8,19±1,16 p=0,1419	8,40±1,40 p=0,1324	8,47±1,14 p=0,0867	8,83±1,08 p=0,0737	11,95±1,36 p=0,0286	14,17±1,22 p=0,1219	16,80±1,04 p=0,2229	16,95±1,53 p=0,2203	17,34±1,53 p=0,1996	19,34±1,19 p=0,4619
6 мес.	4,91±0,70 p<0,0001	5,88±0,87 p<0,0001	6,20±1,13 p<0,0001	7,42±1,03 p=0,0006	12,43±1,08 p<0,0001	10,96±1,25 p<0,0001	14,75±1,43 p<0,0001	14,86±1,10 p<0,0001	16,80±1,68 p=0,0041	20,07±1,53 p=0,0106

**Примечание:** I — стандартный подход, лечебная физкультура, бальнеотерапия, прием поливитаминов и минералов, физиотерапия (вибротерапия, хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия); II — из перечисленных методов исключалась хромотерапия; III — из перечисленных методов исключалась вибротерапия; IV — физиотерапия не использовалась; V — стандартный подход.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о положительном влиянии комплексных программ нелекарственной коррекции климактерических расстройств на показатели углеводного, жирового обмена, уровень АД в унисон с улучшением функционирования гипоталамо-гипофизарной системы. Сравнительный анализ показателей свидетельствовал о том, что у пациенток с КС средней степени тяжести уровень АД, степень выраженности нарушений углеводного, жирового обмена достоверно выше в сравнении с пациентками с КС легкой степени тяжести, что согласуется с данными литературы [20, 21]. У пациенток с КС легкой степени тяжести снижение САД и ДАД, регресс уровней гликемии, инсулина и индекса

НОМА-IR, положительная трансформация липидограммы более выражены при использовании комплексов I, II, и III, в состав которых входила физиотерапия. У пациенток с КС средней степени указанные показатели претерпели положительные изменения при применении тех же комплексов, однако у данной категории женщин в оптимизации исследуемых параметров приоритет оказался у лечебной программы I, при применении которой кумулировались эффекты одновременно действующих вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии. С учетом сочетанного характера патологии, имеющих метаболических, гормональных нарушений у пациенток с МС в перименопаузе, согласно стандартному подходу к лечению как КС [22], так и МС [23], в основу

лечения положена модификация образа жизни — мощного инструмента, который значительно улучшает качество жизни и прогноз [24]. Биопотенциал Эссен-тукских минеральных вод, за счет активации энтеро-инсулярных гормональных взаимодействий, способствовал нормализации перекисного гомеостаза, снижению инсулинорезистентности и как следствие улучшению углеводного и липидного обмена, предотвращая прогрессирование метаболических нарушений [25]. Необходимость включения в программу витаминов и минералов как мощных антиоксидантов и регуляторов всех видов обмена на фоне возрастающей потребности в микроэлементах у женщин зрелого возраста явилась очевидной для предотвращения глубоких дефектов метаболизма белков, жиров, углеводов, электролитного обмена [26, 27]. Терапевтическое воздействие музыки заключалось в коррекции психоэмоционального статуса посредством ритмического раздражения слуховых рецепторов, воздействия на лимбическую систему, активации метаболизма, нормализации функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем [28]. Ароматерапия способствовала снижению последствий психоэмоционального стресса, нормализации деятельности эндокринной системы и как следствие нормализации метаболизма за счет воздействия на обонятельную сенсорную систему [29, 30]. Позитивное воздействие аэроионизации осуществлялось посредством нейрогуморального механизма, который заключается в передаче заряда аэроионов тканям и стимуляции рецепторов кожи и слизистых оболочек, влияния на тонус парасимпатической нервной системы [31]. Включение в программу вибротерапии было обосновано ее способностями стимулировать кровообращение, активировать окислительно-восстановительные процессы, регенерацию, проявлять противовоспалительный, анальгезирующий эффекты, блокировать развитие локального мышечного утомления. Вибрационные воздействия низкой частоты снижают тонус сосудов, обладают анальгезирующим действием, улучшают микроциркуляцию и лимфоотток за счет воздействия механических колебаний и избирательного возбуждения вибрацией свободных нервных окончаний, механорецепторов сосудов, вегетативных нервных проводников, интеро- и проприорецепторов. Применение полноспектральной хромотерапии посредством модуляции активности фоторецепторов зрительного анализа-

тора, воздействия на экстраокулярную фотонейроэндокринную систему способствовало нормализации деятельности центральной нервной системы, регуляции фаз сна и бодрствования. Транскутанное воздействие света осуществлялось за счет изменения импульсной активности термомеханочувствительных волокон кожи, стимуляции фотохимических процессов, что инициировало сегментарно-рефлекторные реакции. Селективное применение зеленого света было обосновано его седативным эффектом, способностью устранять патологическую вазоконстрикцию за счет влияния на эндотелийзависимые релаксирующие факторы, нормализовать функцию гипофиза, сердечно-сосудистой системы, гармонизировать симпатико-парасимпатические взаимоотношения [32]. Таким образом, сочетанное влияние диеты, лечебной физкультуры, приема витаминов и минералов, полимодальных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой, способствовало положительной модификации взаимной деятельности функциональных систем посредством нейрогуморального и рефлекторного механизмов, что выражалось в нормализации углеводного обмена и регрессе проявления климактерических расстройств.

### Заключение

У женщин с КС легкой и средней степени тяжести на фоне МС комплексные нелекарственные программы с применением физиотерапии позволяют значительно снизить выраженность факторов риска ССО посредством положительного воздействия на такие модифицируемые факторы, как уровень АД, показатели углеводного, липидного обмена, параллельно улучшению параметров функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. При этом преимуществом обладает программа, включающая весь ряд физиотерапевтических факторов (вибротерапия, мелотерапия, аэроионотерапия, хромотерапия, ароматерапия).

Разработанная немедикаментозная стратегия может применяться в практическом здравоохранении в стационарных, амбулаторно-поликлинических, санаторно-курортных условиях, в центрах восстановительной медицины и реабилитации.

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

## Литература/References

- Huang Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355(i5953):1-11. doi:10.1136/bmj.i5953.
- Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262-6. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.004.
- Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):595-603. doi:10.2174/1570161116666180904094149.
- Cengiz H, Kaya C, Suzen Caypinar S, Alay I. The relationship between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(4):529-33. doi:10.1080/01443615.2018.1534812.
- Tuomikoski P, Savolainen-Peltonen H. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas*. 2017;97:61-5. doi:10.1016/j.maturitas.2016.12.010.
- Willi J, Ehlert U. Assessment of perimenopausal depression: A review. *J Affect Disord*. 2019;249:216-22. doi:10.1016/j.jad.2019.02.029.
- Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*. 2020;131:91-101. doi:10.1016/j.maturitas.2019.11.002.
- Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018;47:1-5. doi:10.1016/j.jocn.2017.09.022.
- Zimmer P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019;266(2):181-91. doi:10.1111/joim.12924.
- Lemche AV, Chaban OS, Lemche E. Depression contributing to dyslipidemic cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):539-46. doi:10.1007/s40618-016-0601-y.
- Stevenson JC, Tsiligiannis S, Panay N. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):591-4. doi:10.2174/1570161116666181002145340.
- Chedraui P, Pérez-López FR. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric*. 2019;22(2):127-32. doi:10.1080/13697137.2018.1561666.
- Marlatt KL, Redman LM, Beyl RA, et al. Racial differences in body composition and cardiometabolic risk during the menopause transition: a prospective, observational cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):365.e1-365.e18. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.051.
- Smirnova EN, Turuntseva ON, Shulкина SG. Endothelial dysfunction in obese women in the early postmenopausal period. *Vyatsky Medical Bulletin*. 2017;1(53):23-7. (In Russ.) Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н., Шулькина С.Г. Дисфункция эндотелия у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде. *Вятский медицинский вестник*. 2017;1(53):23-7.
- Anti-age strategies and menopausal hormone therapy: from the regulation of cell metabolism to maintaining the quality of life. *Gynecology*. 2018;20(3):42-7. (In Russ.) Anti-age-стратегии и менопаузальная гормональная терапия: от регуляции клеточного метаболизма к сохранению качества жизни. *Гинекология*. 2018;20(3):42-7. doi:10.26442/2079-5696\_2018.3.42-47.
- Ward E, Gold EB, Johnson WO, et al. Patterns of Cardiometabolic Health as Midlife Women Transition to Menopause: A Prospective Multiethnic Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1404-12. doi:10.1210/je.2018-00941.
- Cobin RH, Goodman NF. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause — 2017. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-80. doi:10.4158/EP171828.PS.
- Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):564-72. doi:10.2174/1570161116666180709095348.
- Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-71. doi:10.1093/humupd/dmy039.
- Kostromina AA, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Risk Factors for Severe Menopausal Syndrome: a Clinicostatistical Study. *Doctor.Ru*. 2017;9(138):12-6. (In Russ.) Костромина А.А., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клинко-статистическое исследование. *Доктор. Ру*. 2017;9(138):12-6.
- Wassertheil-Smoller S, Kaplan RC, Salazar CR. Stroke findings in the Women's Health Initiative. *Semin. Reprod. Med*. 2014;32(6):438-46. doi:10.1055/s-0034-1384627.
- Yureneva SV, Ermakova EI. Management of women with menopausal disorders (review of clinical guidelines). *Reproduction problems*. 2017;23(5):115-22. (In Russ.) Юренева С.В., Ермакова Е.И. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):115-22. doi:10.17116/repro2017235115-122.
- Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Practical medicine*. 2010;5(44):81-101. (In Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;5(44):81-101.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited experts) Developed With the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Frolkov VK, Nagornev SN, Bobrovnikitsky IP. The use of mineral water for drinking use to increase functional reserves and nonspecific resistance of the body. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017;3:34-61. (In Russ.) Фролков В.К., Нагорнев С.Н., Бобровницкий И.П. Использование минеральных вод питьевого применения для увеличения функциональных резервов и неспецифической резистентности организма. *Российский журнал восстановительной медицины*. 2017;3:34-61.
- Jamillan M, Sabzevar NK, Asemi Z. The Effect of Magnesium and Vitamin E Co-Supplementation on Glycemic Control and Markers of Cardio-Metabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res*. 2019;51(2):100-5. doi:10.1055/a-0749-6431.
- Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020;12(1):202. doi:10.3390/nu12010202.
- Bliznichenko MV. Music and music therapy in the evolution of mankind. *Kant*. 2014;3(12):146-8. (In Russ.) Близниченко М.В. Музыка и музыкотерапия в эволюции человечества. *Kant*. 2014;3(12):146-8.
- Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Khadivzadeh T, et al. Effect of Lavender on Sleep, Sexual Desire, Vasomotor, Psychological and Physical Symptom among Menopausal and Elderly Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(2):88-93. doi:10.6118/jmm.18158.
- Schneider R, Singer N, Singer T. Medical aromatherapy revisited-Basic mechanisms, critique, and a new development. *Hum Psychopharmacol*. 2019;34(1):e2683. doi:10.1002/hup.2683.
- Boryak VP. Correction of disturbed vagosympathetic balance with the help of phytoaeroionization. *Spa medicine*. 2013;2:30-3. (In Russ.) Боряк В.П. Коррекция нарушенного вагосимпатического равновесия с помощью фитоаэроионизации. *Курортная медицина*. 2013;2:30-3.
- Physiotherapy and balneology. Book I. Ed. Bogolyubova V.M. M.: BINOM Publishing House, 2018. p. 408. (In Russ.) Физиотерапия и курортология. Книга I. Под ред. Боголюбова В.М. М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. с. 408. ISBN 978-5-9518-0273-6

## Результаты использования бережливых процессов в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе ультразвуковых маркеров атеросклероза

Цуканова Е. И., Алексанин С. С.

**Цель.** Установить практическую ценность исследования ультразвуковых маркеров атеросклероза для оценки сердечно-сосудистого риска при скрининговых исследованиях на диспансерных осмотрах населения на основе применения бережливых технологий.

**Материал и методы.** В исследование были включены 305 пациентов. Возраст участников составлял от 31 до 84 лет, медиана возраста 61,0 лет. Объектом изучения были 1830 сосудов экстракраниальной зоны, включая общие сонные артерии, внутренние сонные артерии, подключичные артерии. Дуплексное сканирование выполняли на аппарате Acuson 2000 линейным датчиком с частотой 3-9 МГц. Использовался сокращенный протокол УЗИ. Полученные данные были обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

**Результаты.** В результате применения бережливых технологий время выполнения услуги значительно сократилось, удалось добиться улучшения процесса в 6 раз. Изменения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) выявлены в 42,6% случаев, причем достоверно чаще изменения ТИМ встречались у женщин в 48,1% случаев, у 25,0% мужчин,  $p=0,0005$ . Атеросклеротические бляшки (АСБ) выявлены в 53,4% случаев, у 68,1% мужчин и 48,9% женщин,  $p=0,0043$ . До 50 лет у мужчин наблюдался более интенсивный рост распространенности АСБ, чем у женщин, начиная с 50 лет, темпы увеличения распространенности АСБ выровнялись. Распространенность каротидного атеросклероза в любом возрасте была выше у мужчин. Начиная с 50 лет гендерные различия не имели статистической значимости,  $p=0,133$ . В 87,1% случаев АСБ располагалась в пределах бифуркации. В изучаемых группах сужения до 50% встречались чаще (46,2%,  $p=0,0005$ ). При анкетировании участников марафона выявили, что в течение последних трех лет дуплексное сканирование выполняли 21% пациентов. Удовлетворенность качеством обследования составила 57,0% (174/305).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о практической значимости использования ультразвуковых маркеров атеросклероза при массовых обследованиях пациентов в рамках сокращенного протокола УЗИ. Включение данных неинвазивной визуализации сосудов в программы скрининга будет способствовать достижению целевых показате-

лей снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и персонализации оценки сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** доклиническая диагностика, бережливые технологии, скрининг, бережливые процессы, оптимизация диагностики, пациентоориентированность, информированность населения, атеросклероз факторы риска, дуплексное сканирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия.

Цуканова Е. И.\* — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5135-0591, Алексанин С. С. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Заслуженный врач РФ, директор, Главный врач МЧС России, ORCID: 0000-0001-6998-1669.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Eka\_77@bk.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДС — дуплексное сканирование, КАС — каротидный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, FoCUS — фокусированное УЗИ сердца, FAST — фокусированное УЗИ при травме, BLUE протокол — urgentное исследование легких, СОП — стандарты операционных процедур.

Рукопись получена 29.11.2019

Рецензия получена 04.02.2020

Принята к публикации 19.03.2020



**Для цитирования:** Цуканова Е.И., Алексанин С.С. Результаты использования бережливых процессов в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе ультразвуковых маркеров атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3643. doi:10.15829/1560-4071-2020-3643

## The results of using lean technologies in assessing the cardiovascular risk based on ultrasound markers of atherosclerosis

Tsukanova E. I., Aleksanin S. S.

**Aim.** To establish the practical value of studying ultrasound markers of atherosclerosis for assessing cardiovascular risk as a part of screening of the population based on lean technologies.

**Material and methods.** The study included 305 patients. The age of participants ranged from 31 to 84 years, the median age was 61,0 years. The object of study was 1830 extracranial vessels, including common carotid arteries, internal carotid arteries, subclavian arteries. Duplex ultrasound was using an Acuson 2000 ultrasound system with a frequency of 3-9 MHz. An abbreviated ultrasound protocol was used. The obtained data were processed using the software package Statistica 12.0 (StatSoft, USA).

**Results.** As a result of lean technology application, the duration of procedure was significantly reduced, and the process was improved by 6 times. Changes in intima-media thickness (IMT) were detected in 42,6% of cases, and significantly more changes in IMT were found in women (48,1%) than in men (25,0%),  $p=0,0005$ .

Atherosclerotic plaques (ASP) were detected in 53,4% of cases (men — 68,1%; women — 48,9%),  $p=0,0043$ . In men <50 years of age, a more intense increase in ASP prevalence than in women was recorded. Starting from 50 years old, ASP prevalence has leveled off. The prevalence of carotid atherosclerosis at any age was higher in men. From the age of 50, sex differences had no significance,  $p=0,133$ . In 87,1% of cases, ASP was located within the bifurcation. In the studied groups, obstruction to 50% were more common (46,2%,  $p=0,0005$ ). Questioning revealed that over the past three years, duplex ultrasound was performed in 21% of patients. Satisfaction with the quality of the procedure was 57,0% (174/305).

**Conclusion.** The results of the study indicate the high practical value of ultrasonic markers of atherosclerosis using abbreviated ultrasound protocol as a part of screening of the population. The inclusion of noninvasive vascular imaging data in screening programs will help to achieve targets for reducing cardiovascular mortality and personalize the assessment of cardiovascular risk.

**Key words:** preclinical diagnostics, lean technologies, screening, lean processes, optimization of diagnostics, patient focus, public awareness, risk factors of atherosclerosis, duplex ultrasound.

\*Corresponding author: Eka\_77@bk.ru

**Relationships and Activities:** none.

Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia.

Tsukanova E.I.\* ORCID: 0000-0002-5135-0591, Aleksanin S.S. ORCID: 0000-0001-6998-1669.

**Received:** 29.11.2019 **Revision Received:** 04.02.2020 **Accepted:** 19.03.2020

**For citation:** Tsukanova E. I., Aleksanin S. S. The results of using lean technologies in assessing the cardiovascular risk based on ultrasound markers of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3643. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3643

Высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (636,4 случая на 100 тыс. населения по Санкт-Петербургу в 2018г, по данным статистики) [1], превышающие целевые показатели снижения смертности (525 случаев на 100 тыс. чел.) от заболеваний системы кровообращения, обуславливают актуальность исследования. Формирование эффективной системы профилактики невозможно без оптимизации технологических процессов в медицинских организациях и устранения необоснованных потерь времени и ресурсов. Опыт фокусированных протоколов ультразвукового исследования (УЗИ) (FoCUS, FAST, BLUE протокол) позволяет использовать современные технологии в экономичном режиме для выполнения конкретных задач [2] и является примером успешного применения бережливых технологий. Попытки существенно сократить протокол дуплексного сканирования (ДС) путем направленного поиска ультразвуковых маркеров атеросклероза без потери информативности предпринимались неоднократно [3, 4]. Целью данного исследования было установить практическую ценность исследования ультразвуковых маркеров атеросклероза для оценки сердечно-сосудистого риска при массовых осмотрах населения на основе применения бережливых технологий.

### Материал и методы

В исследование были включены 305 пациентов, посетивших поликлинику в рамках программы скрининга каротидных артерий с февраля по май 2019г. Возраст участников составлял от 31 до 84 лет, медиана возраста 61,0 лет (интерквартильный размах от 56,0 до 69,0 лет). В исследование включались жители Санкт-Петербурга, пожелавшие принять участие в акции (информация о мероприятии была размещена в СМИ).

Рабочие процессы изучали системно с использованием следующего инструментария: диаграмма “спагетти”, картирование потока создания ценности. Для построения диаграммы “спагетти” использовали компоновку рабочих зон, на которую наносили траектории движения пациента без разрывов. Для создания визуального представления о перемещении пациента использовали не менее 30 рабочих циклов.

В ходе построения ленточной карты потока создания ценности определили операции, создающие и не создающие добавленную ценность. Все эти элементы были представлены на одном листе, что обеспечило полный обзор процессов и четкое понимание того, как функционируют все его этапы и где скрыты потери. В ходе анализа процессов были рассчитаны следующие показатели: время цикла (время необходимое для завершения одного цикла операции); питч (оптимальное количество времени для продвижения определенного объема работ через поток создания ценности). С целью оптимизации процессов использовал метод 5S, который позволил улучшить условия труда, освободить место для обеспечения логистики пациентов. Компонентами метода 5S были: сортировка, порядок, систематизация, формирование стандартов операционных процедур (СОП), метод оконтуривания рабочих материалов.

Объектом изучения были 1830 сосудов экстракраниальной зоны, включая общие сонные артерии, внутренние сонные артерии, подключичные артерии. ДС выполняли на аппарате Acuson 2000 линейным датчиком с частотой 3-9 МГц. Использовался сокращенный протокол УЗИ. Протокол включал обследование подключичной, общей сонной и внутренней сонной артерий с обеих сторон в двух продольных (переднем и латеральном) и поперечном сечениях с использованием серошкального В-режима и режима цветового доплеровского картирования потоков. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) в стандартной зоне измерения, степень выраженности (по площади) и структуру атеросклеротической бляшки (АСБ). Все измерения проводились в реальном времени в диастолу. Для подтверждения стеноза 50% и более дополнительно использовали спектральный анализ доплеровского сдвига частот. Критерием гемодинамически значимого стенозирования считали прирост скорости трансстенотического потока по сравнению с постстенотическим 10 см/сек и более в бифуркации и 20 см/сек и более во внутренней сонной артерии. Исследования выполнены одним оператором. Глубина, угол сканирования и усиление регулировались в процессе для получения оптимальной визуализации бляшек и измерений.

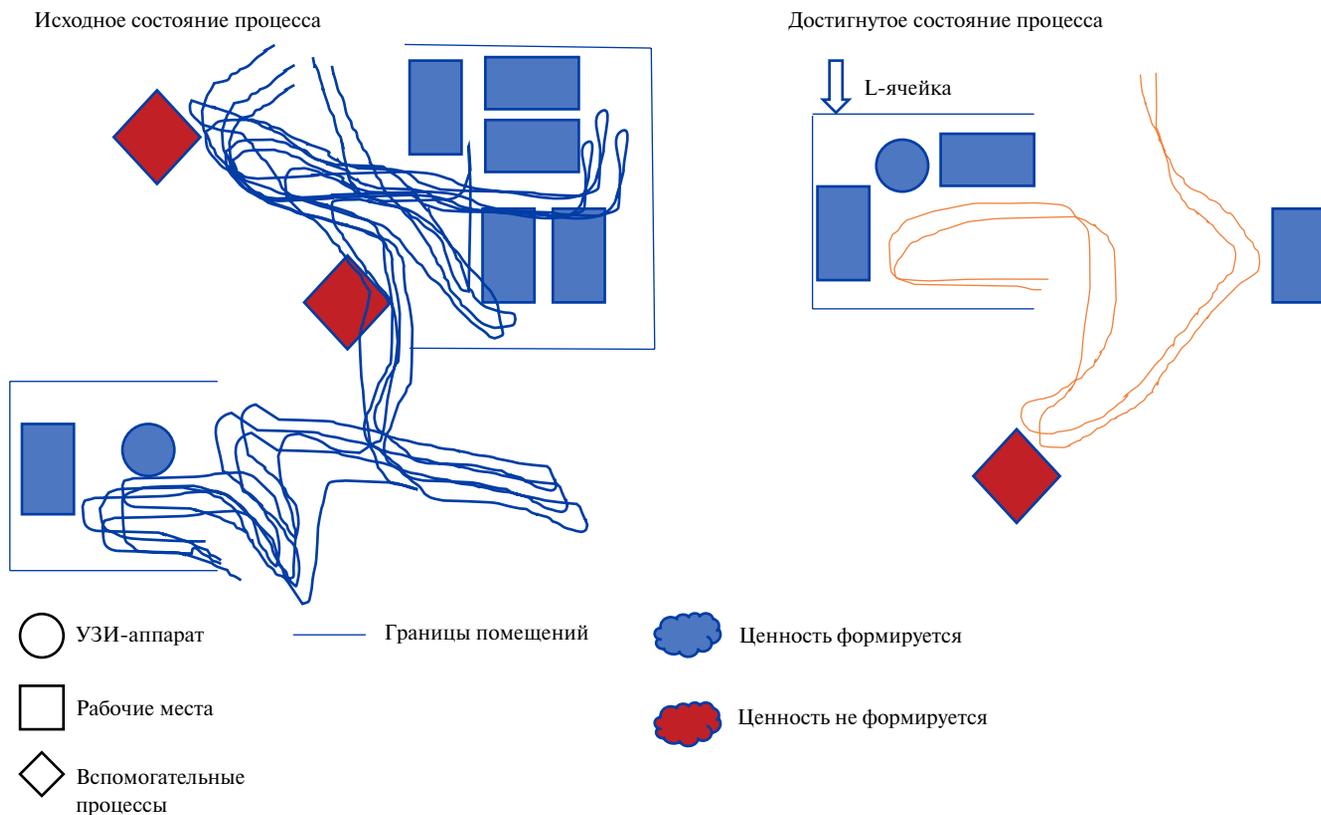


Рис. 1. Перемещения пациентов в ходе выполнения ультразвукового сканирования экстракраниальных артерий (диаграмма "спагетти").

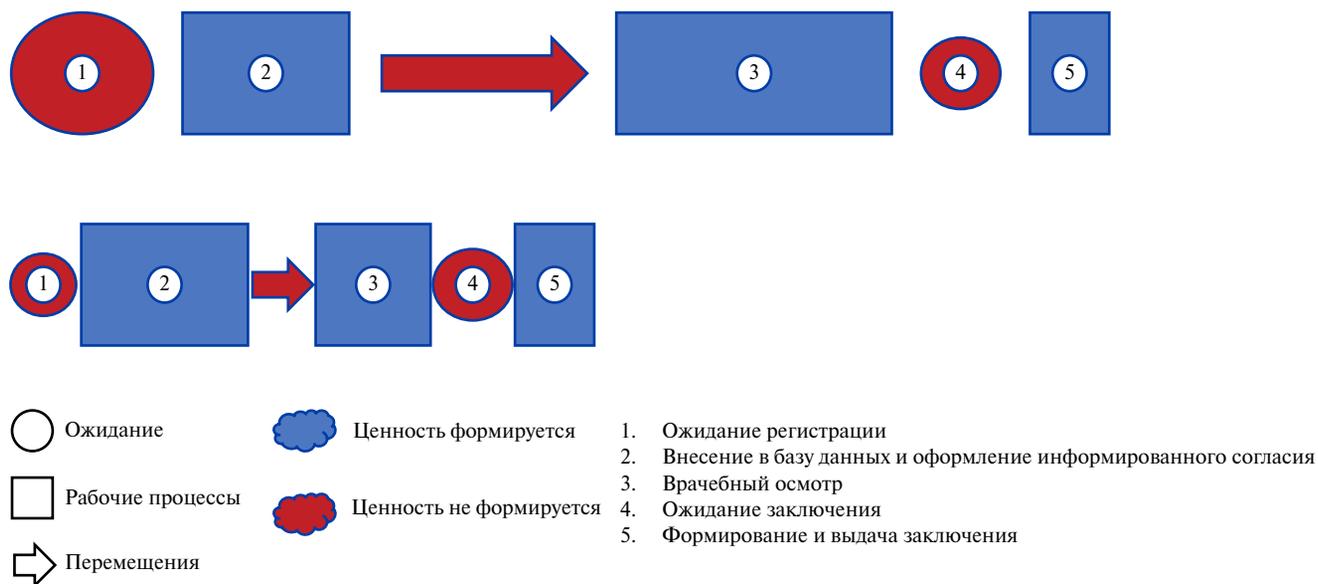


Рис. 2. Ленточная карта потока создания ценности.

Согласно Мангеймовскому консенсусу 2011г, в качестве АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной ТИМ прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм. Измерение ТИМ прово-

дили в ручном режиме в продольном сечении дистальной трети общей сонной артерии на протяжении 1,0 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии. Измеряли ТИМ дальше от датчика стенки общей сонной артерии как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и грани-

Таблица 1

Показатели состояния рабочего процесса

	Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий	Скрининговое сканирование экстракраниальных артерий
Время такта, сек	1800	300
Время питча, сек	14400	12600
Пропускная способность, чел./ч	2	12
Улучшение процесса, %	100	600

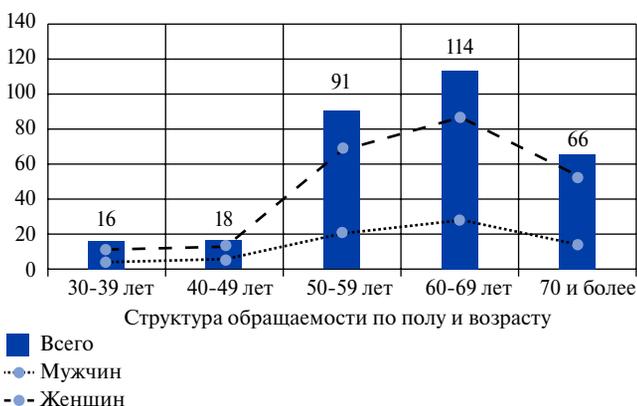


Рис. 3. Структура исследуемой выборки населения по полу и возрасту.

цей медиа-адвентития передним доступом. За значения ТИМ принимали максимальное. Нормальной ТИМ считается величина, не превышающая 0,9 мм, что отражено в руководства Европейского общества кардиологов. Мы учитывали данные, полученные в ходе проекта Всемирной организации здравоохранения MONICA, нормированные по полу: максимальной величиной для мужчин является 0,9 мм, для женщин — 0,8 мм [5].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и основными положениями Хельсинкской Декларации (WMA, 2016), разработанными Всемирной Медицинской ассоциацией. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Полученные данные были обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При статистическом анализе данных решали следующие задачи: оценка параметров изучаемых признаков, сравнение по качественным признакам, исследование связей признаков. В статью приводятся все сопоставления, которые выполнили в ходе анализа данных. Порог статистической значимости принят на уровне 0,01.

**Результаты**

При анализе диаграммы “спагетти” выявили значимое число перемещений пациентов от места регистрации до выполнения исследования, а также множественные пересечения потоков в процессе получе-

ния услуги (рис. 1). Путем размещения оборудования, места регистратора и места оказания услуги в непосредственной близости друг к другу удалось значительно сократить количество перемещений пациентов, обеспечить обзорность и комфортную рабочую среду, “выпрямить” поток пациентов.

Для минимизации и устранения потерь была проведена предварительная оценка рабочего процесса и затем использован метод картирования потока создания ценности, включающий все этапы оказания услуги ДС экстракраниальных сосудов (рис. 2). При картировании были выделены операции, добавляющие ценность и не добавляющие ее. Для услуги ДС экстракраниальных сосудов операциями, добавляющими ценность, были: внесение в базу данных и оформление информированного согласия; врачебный осмотр и формирование заключения. При внедрении сокращенного протокола УЗИ удалось уменьшить временные затраты на проведение врачебного осмотра и формирование заключения. Кроме того, в результате улучшений процесса на основе анализа диаграммы “спагетти”, а также рациональной планировки рабочего места по типу L-образной ячейки (рис. 1) были сокращены временные затраты на перемещения пациентов. L-образная планировка была произведена таким образом, чтобы оборудование, инструменты и материалы способствовали выполнению поставленной задачи с учетом эргономики (движение против хода часовой стрелки более удобно для правой руки). В ходе анализа были определены такие показатели процесса, как время такта и питча, пропускная способность. В результате применения принципов бережливых процессов значительно сократилось время выполнения услуги (табл. 1).

Абсолютные временные показатели зависели от атеросклеротической отягощенности исследуемых артерий. Структура обследованной выборки населения представлена на рисунке 3.

Наибольшая активность по обращаемости была в возрастной группе 60-69 лет. Большую часть участников 76,4% (233/305) составили женщины,  $p < 0,0001$ . Медиана возраста 61,0 лет (интерквартильный размах от 56,0 до 69,0 лет). При оценке частот встречаемости изменений в разных группах проводили проверку нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях. Изменения

Таблица 2

## Распространенность изменений ТИМ и КАС в исследуемой популяции

Возраст, лет (n)	Изменения ТИМ		КАС		Максимальное сужение просвета, %			
	абс	%	абс	%	20-49		50 и более	
					абс	%	абс	%
Мужчины (72; 23,6%, p=0,0000)								
30-39 лет (4)	1	25,0	0	0	0	0	0	0
40-49 лет (5)	2	40,0	2	40,0	2	40,0	0	0
50-59 лет (21)	9	42,9	12	57,1	12	57,1	0	0
60-69 лет (28)	6	21,4	21	75,0	18	64,3	3	10,7
70 и более (14)	0	0	14	100,0	10	71,4	4	28,6
%		25,0 p=0,0005		68,1 p=0,0043		58,3		9,7
Женщины (233; 76,4%, p=0,0000)								
30-39 лет (12)	10	83,3	0	0	0	0	0	0
40-49 лет (13)	8	61,5	0	0	0	0	0	0
50-59 лет (70)	43	61,4	27	38,6	26	37,1	1	1,4
60-69 лет (86)	39	45,3	47	54,7	42	48,8	5	5,8
70 и более (52)	12	23,1	40	76,9	31	59,6	9	17,3
%		48,1 p=0,0005		48,9 p=0,0043		42,5		6,4

**Сокращения:** КАС — каротидный атеросклероз, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

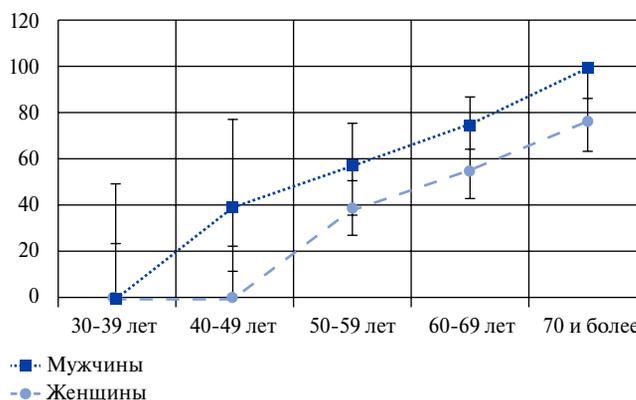
ТИМ выявлены в 42,6% (130/305) случаев, причем достоверно чаще изменения ТИМ встречались у женщин в 48,1% (112/233) случаев, в 25,0% (18/72) мужчин,  $p=0,0005$ . АСБ выявлены в 53,4% (163/305) случаев, у 68,1% (49/72) мужчин и 48,9% (114/233) женщин,  $p=0,0043$  (табл. 2).

До 50 лет у мужчин наблюдался более интенсивный рост распространенности АСБ, чем у женщин, а начиная с 50 лет темпы увеличения распространенности выровнялись. Распространенность каротидного атеросклероза (КАС) в любом возрасте была выше у мужчин, однако начиная с 50 лет гендерные различия не имели статистической значимости,  $p=0,133$  (рис. 4).

Изолированное поражение бифуркации сонных артерий выявлено в 71,2% случаев (116/163),  $p<0,0001$ . В 15,9% (26/163) случаев наблюдалось сочетанное поражение бифуркации, внутренней сонной артерии и подключичной артерии. Изолированные поражения внутренней сонной и подключичной артерии составили, соответственно, 10,4% (17/163) и 1,8% (3/163). Двусторонний характер поражения составил 49,7% (81/163). В 87,1% случаев (142/163),  $p<0,0001$  АСБ располагалась в пределах бифуркации (табл. 3).

В изучаемых группах сужения 20-49% встречались чаще чем стенозы 50% и более в 86,5% (141/163),  $p=0,0005$ . Распространенность стенозов <50% у мужчин составила 58,3%, у женщин — 42,5%, гендерные различия статистически незначимы,  $p=0,0857$ .

При анкетировании участников марафона выявили, что в течение последних трех лет ДС выполняли 21% (64/305) пациентов. Возраст данной категории



**Рис. 4.** Распространенность КАС в исследуемой выборке, 95% ДИ.

участников был >50 лет. Имели информацию о наличии АСБ 9,5% (29/305) участников, прогрессирующее КАС было выявлено у 21,9% (14/64) ранее обследованных (табл. 4).

По результатам анкетирования пациентов выявили, что удовлетворенность качеством обследования составила 57,0% (174/305), более того, 21,8% (38/174) высказали просьбу о регулярном проведении подобных акций, 18,9% (33/174) нуждались в расширении программ обследования с включением исследования сосудов нижних конечностей и обследования на остеопороз; отличную организацию мероприятия отметили 17,0% (30/174) участников.

### Обсуждение

Контроль факторов риска в популяции, достигаемый в рамках действующих профилактических стра-

Таблица 3

Характеристика атеросклеротической отягощенности

Возраст	АСБ 20-49%, абс (%)			АСБ 50% и более, абс (%)		
	1 зона	2 зоны	3 зоны	1 зона	2 зоны	3 зоны
Всего	78 (25,6)	59 (19,3)	4 (1,3)	1 (0,3)	18 (5,9)	3 (1,0)
40-49 лет	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
50-59 лет	29 (9,5)	9 (3,0)	0	0	1 (0,3)	0
60-69 лет	37 (12,1)	22 (7,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (1,6)	2 (0,7)
70 и более	11(3,6)	27 (8,9)	3 (1,0)	0	12 (3,9)	1 (0,3)

Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

Таблица 4

Информированность пациентов о наличии КАС

Возраст	ДС выполнена в течение 3-х лет		Подтвержденный КАС				Прогрессирование КАС	
	абс	%	абс	%	АСБ 20-49%, абс (%)	АСБ 50% и более, абс (%)	абс	%
Всего	64	21	29	9,5	17 (58,6)	12 (41,4)	14	21,9
30-39 лет	0	0	0	0	0	0	0	0
40-49 лет	1	1,5	0	0	0	0	1	7,1
50-59 лет	18	28,1	6	20,7	5 (29,4)	1 (8,3)	4	28,6
60-69 лет	22	34,4	11	37,9	5 (29,4)	6 (50,0)	5	35,7
70 и более	23	35,9	12	41,4	7 (41,2)	5 (41,7)	4	28,6

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КАС — каротидный атеросклероз.

тегий, многими признается недостаточным и не позволяющим существенно улучшить эпидемиологическую ситуацию в отношении ССЗ. Европейские и Российские клинические рекомендации свидетельствуют об эффективности неинвазивных УЗИ сонных артерий в стратификации риска ССЗ у разных категорий пациентов. Так определение АСБ в сонных или бедренных артериях при ультразвуковом сканировании предлагается рассматривать как модификатор риска у пациентов с низким и промежуточным риском (класс ПА) [6].

При организации скрининга должны быть приняты во внимание следующие требования к методам исследования: высокая чувствительность и специфичность; низкая стоимость; воспроизводимость результатов; безопасность и доступность. Идеальный скрининговый тест должен проводиться в течение нескольких минут, не требовать особой подготовки пациента или дополнительного визита к врачу. Исследователи показывают, что повышение уровня удовлетворённости работников и пациентов, а также сокращение времени ожидания свидетельствует об эффективности реализованных организационных решений [7]. Концепция бережливых процессов способна решить основные проблемы организации работы диагностических подразделений. Используя принципы контроля качества по методологии бережливого производства, такие как улучшение качества, уменьшение времени цикла, уменьшение производственных площадей, сокращение путей перемеще-

ния, уменьшение времени простоя оборудования, улучшение производительности, возможно значимое улучшение процесса оказания медицинских услуг.

Выполнение медицинских исследований с использованием принципов бережливых технологий является практической реализацией принципа ориентации на пациента. Применение подобных технологий в медицинских организациях позволит не только увеличить пропускную способность, сократить время ожидания, увеличить производительность труда, но и обеспечить значительный экономический эффект как в амбулаторном звене, так и в госпитальном секторе [8, 9]. Бережливые технологии в медицине позволяют произвести больший объем услуг при меньших затратах, на меньших производственных площадях и оборудовании при полном удовлетворении ожиданий потребителя [10].

В литературе обсуждались предложения сократить стандартный протокол УЗИ артерий в соответствии с конкретными задачами. Так, в работах Lavenson GS, et al. (2004), Högberg D, et al. (2016) была предложена быстрая визуализация сонных артерий с помощью цветового и импульсно-волнового доплеровского методов при сохранении высокой информативности исследования. Такой подход к выявлению пациентов как со значимыми АСБ, так и гемодинамически незначимыми АСБ показал высокую чувствительность и специфичность (>90%) [3, 4]. Расчеты экономической эффективности такого метода показали, что при проведении исследований у 6073 пожилых

(старше 60 лет) людей будет предотвращено 30 инсультов, что, в свою очередь, позволит сэкономить почти 2 млн долларов [3]. Балахонова Т. В и др. (2019) предложили алгоритм принятия решений на основе ДС сонных артерий по сокращенной методике [11].

При разработке и практической апробации сокращенного протокола ДС экстракраниальных артерий мы использовали бережливые технологии как методологию повышения эффективности процессов [7]. В качестве целевых показателей были определены доступность обследования (суррогатный показатель — пропускная способность) и удовлетворенность (по данным анкетирования). Применен метод картирования потока создания ценности, включающий все этапы от входа пациента до выхода из диагностического отделения для минимизации и устранения потерь. Для улучшения технологических процессов был определен график работы оборудования с учетом планового такта; сформированы шаблоны протоколов по стандартным схемам; распределены подготовительные работы, непосредственно процесс ДС и формирование заключения, с применением диаграммы “спагетти” изучены потоки пациентов. При картировании определены такие показатели процесса, как время регистрации пациентов, время ожидания приема, время проведения исследования, время ожидания результата. Далее проведена оптимизация процесса регистрации пациентов, открытие кабинета скрининговых исследований, рациональная маршрутизация потоков пациентов, организация рабочего места по системе 5S, формирование стандартных протоколов заключений по разным клиническим ситуациям, исключение дублирования ввода информации позволили сократить время на выполнение исследования и увеличить пропускную способность в среднем в 6 раз. Кроме того, по результатам анализа диаграммы “спагетти” мы расположили локации работы с пациентами в непосредственной близости, обеспечили последовательное движение пациентов по заданной траектории, упростили навигацию (добавили модератора). Таким образом, удалось уменьшить количество прерываний нормального рабочего процесса в виде ошибок, длительного поиска и ожидания.

О практической значимости предлагаемого протокола исследования свидетельствует то, что по нашим данным в течение последних трех лет перед скринингом ДС брахиоцефальных сосудов выполняли всего лишь 21% пациентов при медиане возраста 61,0 лет. Следовательно, профилактические рекомендации были минимальными или отсутствовали. Около половины ранее обследованных пациентов имели информацию о наличии АСБ, у 21,9% — было выявлено прогрессирование атеросклеротического процесса. По нашим данным, распространенность стенозирующих АСБ у мужчин составила 58,3%,

у женщин — 42,5%, гендерные различия статистически незначимы,  $p=0,086$ . В связи с тем, что во многих случаях цереброваскулярные события манифестируют при среднем общем сердечно-сосудистом риске, в настоящее время рекомендовано рассматривать артериальную бляшку в сонных или/и бедренных артериях как модификатор риска у людей с низким и умеренным риском [6], класс рекомендаций ПА, уровень доказательности В.

Результаты популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между степенью выраженности атеросклероза в одной области сосудистого русла и вовлеченностью других артерий [12]. По нашим данным изменения ТИМ выявлены в 42,6% случаев, причем достоверно чаще изменения ТИМ встречались у женщин в 48,1% случаев, у 25,0% (18/72) мужчин,  $p=0,0005$ , что согласуется с данными ряда исследований [12], в которых доказано, что величина ТИМ является независимым предиктором ССЗ и, возможно, имеет большее прогностическое значение у женщин, по сравнению с мужчинами.

Кроме того, сведения об АСБ в сонных артериях изменяют поведение как врачей, так и пациентов. Так, при наличии АСБ врачи в 5 раз чаще добавляют к лечению антитромбоцитарные и в 7 раз чаще гиплипидемические препараты [13]. Поэтому выявление и мониторинг КАС в популяции рассматривается сегодня в качестве потенциальной возможности для улучшения контроля сердечно-сосудистого риска по сравнению с использованием традиционного подхода, основанного на оценке только классических факторов риска ССЗ [12]. В исследуемой популяции АСБ достоверно чаще были выявлены у мужчин (68,1%),  $p=0,0043$ . Отмечалась относительно низкая обращаемость мужчин, что, учитывая их более высокую смертность от ССЗ в трудоспособном возрасте (в среднем 24% по данным статистики Санкт-Петербурга за 2017–2019гг) требует более активного приглашения на программы скрининга.

В качестве отдельных причин низкой удовлетворенности качеством медицинской помощи населения были названы неудовлетворительная организация мероприятий в медицинских учреждениях, длительное время ожидания приема специалиста. По данным сводного годового доклада о ходе реализации и оценке эффективности государственных программ Российской Федерации по итогам 2018г удовлетворенность жителей России качеством оказания медицинских услуг составила 38,7%. Мы получили позитивную оценку скрининговых мероприятий в указанном формате со стороны участников марафона — 57,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 51,4–62,5), что достоверно выше общероссийских показателей удовлетворенности качеством медицинской помощи. Следовательно, при рациональной организации потоков пациентов с исклю-

чением потерь, ритмичного использования диагностической аппаратуры появляется возможность увеличить доступность медицинской помощи и удовлетворенность пациентов.

В ходе проведенного исследования удалось наглядно представить результаты внедрения бережливых технологий в процессы оказания медицинской помощи. Путем стандартизации процессов с использованием клинических рекомендаций, визуализации расположения пациентов и оборудования достигли значимого снижения потерь от избыточной диагностики, ожидания в очередях, неоптимального расположения оборудования и потоков пациентов. Перспективы использования данной методики в том, что сокращенный протокол ДС можно выполнять во время посещения пациентами врача по другим поводам с использованием современных портативных ультразвуковых аппаратов с ограниченными функциональными возможностями, что будет значительно дешевле, чем требующие специальных визитов тесты. Кроме того, возможна интеграция передачи изображений с портативных ультразвуковых аппаратов в единый центр медицинских изображений с возможностью получения второго мнения от консультантов стационара и развитием телемедицинских технологий. Дальнейшие исследования

в этом направлении могут оценить экономический эффект от внедрения сокращенных протоколов в медицинскую практику. Также перспективным будет использование собранных архивов изображений (обезличенных) для включения в программы непрерывного медицинского образования с целью формирования навыков “чтения” ультразвуковых изображений.

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о практической значимости использования ультразвуковых маркеров атеросклероза при массовых обследованиях пациентов в рамках сокращенного протокола УЗИ. Выявление лиц с высоким сердечно-сосудистым риском позволит оптимизировать тактику лечебных и профилактических мероприятий. Включение данных неинвазивной визуализации сосудов в программы скрининга будет способствовать достижению целевых показателей снижения смертности от ССЗ и персонализации оценки сердечно-сосудистого риска.

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

### Литература/References

1. Natural movement of the population of Saint Petersburg in 2018. Statistical bulletin. (In Russ.) Естественное движение населения Санкт-Петербурга в 2018 году. Статистический бюллетень [https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/Ест+движ+нас+СПб\\_2018.pdf](https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/Ест+движ+нас+СПб_2018.pdf) (27 Okt 2019).
2. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure: The BLUE Protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25. doi:10.1378/chest.07-2800.
3. Lavenson GS, Pantera RL, Garza RM, et al. Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening. *The American Journal of Surgery*. 2004;188:638-43. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.08.055.
4. Högberg D, Dellagrammatica D, Kragsterman B, et al. Simplified ultrasound protocol for the exclusion of clinically significant carotid artery stenosis. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016;121:165-9. doi:10.1080/03009734.2016.1201177.
5. Ryabikov AN, Ryabikov MN, Malyutina SK. Age and gender specific gradient of arterial wall intima media. *Atherosclerosis*. 2008;4:27-32. (In Russ.) Рябиков А. Н., Рябиков М. Н., Мalyutina С. К. Состояние интимо-медиаляного комплекса сонных артерий популяции. *Атеросклероз*. 2008;4:27-32.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Masaaki Imai. Gemba Kaizen. The way to reduce costs and improve quality. Moscow: Alpina publishers, 2019. 340 p. (In Russ.) Масааки Имаи. Гемба кайдзен. Путь к снижению затрат и повышению качества. М.: Альпина Паблшерз, 2019. 340 с. ISBN 978-5-9614-7111-3.
8. Vergazova EK, Boitsov SA, Drapkina OM, et al. Organization of the medical examination process based on the principles of lean production. Methodical recommendation. (In Russ.) Веразова Э. К., Бойцов С. А., Драпкина О. М. и др. Организация процесса диспансеризации на принципах бережливого производства. Методические рекомендации. [http://dz.ivanovoobl.ru/wp-content/uploads/sites/3/2017/10/Organizatsiya\\_protsesta\\_dispanserizatsii\\_na\\_printsipah\\_berezhlivogo\\_proizvodstva.pdf](http://dz.ivanovoobl.ru/wp-content/uploads/sites/3/2017/10/Organizatsiya_protsesta_dispanserizatsii_na_printsipah_berezhlivogo_proizvodstva.pdf) (25 Okt 2019).
9. Improta G, Romano M, Di Cicco MV, et al. Lean thinking to improve emergency department throughput at AORN Cardarelli hospital. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):914. doi:10.1186/s12913-018-3654-0.
10. Bertolaccini L, Viti A, Terzi A. The Statistical point of view of Quality: the Lean Six Sigma methodology. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):E66-68. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.11.
11. Balakhonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, et al. Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5(5):62-8. (In Russ.) Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И. и др. Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):62-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-62-68.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Komorovsky R. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification. *Vascular Health Risk Management*. 2005;1(2):131-6. doi:10.2147/vhrm.1.2.131.64077.

## Chaotic global analysis of heart rate variability following power spectral adjustments during exposure to traffic noise in healthy adult women

Garner D. M.<sup>1,2</sup>, Alves M.<sup>2</sup>, da Silva B. P.<sup>2</sup>, de Alcantara Sousa L. V.<sup>3</sup>, Valenti V. E.<sup>2</sup>

**Aim.** Previous studies have described the substantial impact of different types of noise on the linear behaviour of heart rate variability (HRV). Yet, there are limited studies about the complexity or nonlinear dynamics of HRV during exposure to traffic noise. Here, we evaluated the complexity of HRV during traffic noise exposure via six power spectra and, when adjusted by the parameters of the Multi-Taper Method (MTM).

**Material and methods.** We analysed 31 healthy female students between 18 and 30 years old. Subjects remained at rest, seated under spontaneous breathing for 20 minutes with an earphone turned off and then the volunteers were exposed to traffic noise through an earphone for a period of 20 minutes. The traffic noise was recorded from a busy urban street and the sound involved car, bus, trucks engines and horn sounds (71-104 dB).

**Results.** The results stipulate that CFP3 and CFP6 are the best metrics to distinguish the two groups. The most appropriate power spectra were, Welch and MTM. Increasing the DPSS parameter of MTM increased the performance of both CFP3 and CFP6 as mathematical markers. Adaptive was the preferred type for Thomson's nonlinear combination method.

**Conclusion.** CFP3 with the adaptive option for MTM, and increased DPSS is designated as the best mathematical marker on the basis of five statistical tests.

**Key words:** autonomic nervous system, cardiovascular physiology, cardiovascular system, noise, noise occupational, nonlinear dynamics.

**Relationships and Activities.** This study received financial support from FAPESP (Process number 2012/01366-6). Dr. Vitor E. Valenti receives financial support from

the National Council for Scientific and Technological Development, an entity linked to the Ministry of Science, Technology, Innovations and Communications from Brazil (Process number 302197/2018-4).

<sup>1</sup>Cardiorespiratory Research Group, Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Headington Campus, Oxford, United Kingdom; <sup>2</sup>Autonomic Nervous System Center, Sao Paulo State University, Marília, Brazil; <sup>3</sup>School of Medicine of ABC, Santo Andre, Brazil.

Garner D. M.\* — PhD candidate, ORCID: 0000-0002-8114-9055, Alves M. — PT, ORCID: 0000-0001-8846-1626, da Silva B. P. — M. Sc. candidate, ORCID: 0000-0002-0570-8345, de Alcantara Sousa L. V. — PhD, Assistant Professor, ORCID: 0000-0002-6895-4914, Valenti V. E. — PhD, Adjunct Professor, ORCID: 0000-0001-7477-3805.

\*Corresponding author: davidmgarner1@gmail.com

**Received:** 05.02.2020

**Revision Received:** 29.02.2020

**Accepted:** 09.03.2020



**For citation:** Garner D. M., Alves M., da Silva B. P., de Alcantara Sousa L. V., Valenti V. E. Chaotic global analysis of heart rate variability following power spectral adjustments during exposure to traffic noise in healthy adult women. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3739. doi:10.15829/1560-4071-2020-3739



## Анализ глобальных хаотических параметров variability сердечного ритма после коррективки спектральной плотности при воздействии шума от движения транспорта у здоровых женщин

Garner D. M.<sup>1,2</sup>, Alves M.<sup>2</sup>, da Silva B. P.<sup>2</sup>, de Alcantara Sousa L. V.<sup>3</sup>, Valenti V. E.<sup>2</sup>

**Цель.** В предыдущих исследованиях было продемонстрировано существенное влияние различных типов шума на линейную динамику variability сердечного ритма (BCP). Тем не менее, имеется мало данных о показателях нелинейной динамики BCP при воздействии шума от движения транспорта. В настоящем исследовании мы оценили нелинейную динамику BCP при воздействии транспортного шума с помощью шести спектров плотности и спектрального анализа по методу мультизаострений (Multitaper method).

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 31 здоровая студентка в возрасте от 18 до 30 лет. В течение 20 минут, находясь в состоянии покоя, участницы сидели с выключенными наушниками, а затем слушали запись транспортного шума в течение 20 минут. Запись была сделана рядом с оживленной городской улицей, и включала звуки движения легковых автомобилей, автобусов, грузовиков и звуковых сигналов (71-104 дБ).

**Результаты.** Результаты продемонстрировали, что CFP3 и CFP6 являются лучшими показателями для определения различий двух групп. Наиболее подходящими видами спектрального анализа являлись методы Уэлча (Welch method) и мультизаострений. Увеличение показателя DPSS при использовании метода мультизаострений увеличило функциональную эффективность как CFP3, так и CFP6 в качестве математических маркеров. Адаптивный вариант нелинейной комбинации по методу Томпсона (Thomson's adaptive nonlinear combination method) был предпочтителен.

**Заключение.** CFP3 с адаптивной опцией для метода мультизаострений и увеличенным DPSS является лучшим математическим маркером по данным пяти статистических критериев.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, физиология сердечно-сосудистой системы, сердечно-сосудистая система, шум, промышленный шум, нелинейная динамика.

**Отношения и деятельность.** Настоящее исследование было выполнено с финансовой поддержкой FAPESP (№ 2012/01366-6). Доктор Витор Э. Валенти получает финансовую поддержку от Национального совета по научно-техническому развитию, связанного с Министерством науки, технологий, инноваций и связи Бразилии (процесс № 302197 / 2018-4).

<sup>1</sup>Cardiorespiratory Research Group, Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Headington Campus, Oxford, Великобритания; <sup>2</sup>Autonomic Nervous System Center, Sao Paulo State University, Marília, Бразилия; <sup>3</sup>School of Medicine of ABC, Santo Andre, Бразилия.

Garner D. M.\* — PhD candidate, ORCID: 0000-0002-8114-9055, Alves M. — PT, ORCID: 0000-0001-8846-1626, da Silva B. P. — M. Sc. candidate, ORCID: 0000-

0002-0570-8345, de Alcantara Sousa L.V. — PhD, Assistant Professor, ORCID: 0000-0002-6895-4914, Valenti V.E. — PhD, Adjunct Professor, ORCID: 0000-0001-7477-3805.

\*Автор, ответственный за переписку: davidmgarner1@gmail.com

Рукопись получена 05.02.2020

Рецензия получена 29.02.2020

Принята к публикации 09.03.2020

**Для цитирования:** Garner D.M., Alves M., da Silva B.P., de Alcantara Sousa L.V., Valenti V.E. Chaotic global analysis of heart rate variability following power spectral adjustments during exposure to traffic noise in healthy adult women. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3739. doi:10.15829/1560-4071-2020-3739

Traffic noise exposure can be unpleasant and distracting, which may have effects on physiological variables. It is often found in hazardous situations as a result of industrialization and urbanization [1]. Hence, the scientific research literature has previously investigated the effects of different types of noise on autonomic nervous system (ANS) by investigating heart rate variability (HRV) [1].

The consecutive heart beats (RR-intervals) derived from the electrocardiograph (ECG) have been demonstrated to fluctuate in an irregular and chaotic manner [2]. Here, the objective is to estimate the possible pathological risks that traffic noise exposure during driving in women poses to the individual by evaluating the heart rate variability (HRV). To complete this we enforced the Shannon Entropy [3] and Detrended Fluctuation Analysis (DFA) [4] algorithms to six alternate power spectra to understand which exhibited the greatest parametric sensitivity. At the outset, Garner and Ling [5] computed the spectral Entropy and spectral Detrended Fluctuation Analysis (sDFA) [5], and these were based on the Welch power spectrum [6, 7]. Later, the *high spectral Entropy* (*hsEntropy*) [8] and *high spectral Detrended Fluctuation Analysis* (*hsDFA*) [8]; were formulated founded on the Multi-Taper Method (MTM) power spectrum [9]. Yet, here further parameters based on Covariance [10], Burg [10], Yule-Walker [11] and the Periodogram [12] are computed. By implementing six different power spectra we hope to accomplish results of greater significance by parametric and non-parametric statistics and, the three effect sizes (discussed later) when equating the control subjects to those experiencing exposure to traffic noise via an earphone. It would then be possible to reach a clinical diagnosis quicker and provide the required treatment earlier.

Chaotic global techniques are more responsive to erraticism in dynamical systems than those based on linear, time-domain, geometric methods, frequency domain or the nonlinear measurements [2]. Chaotic behaviour in biological systems typically indicates normal physiological status; while a reduction of chaotic tendencies could be a pathophysiological marker [13]. Such computations are beneficial when assessing surgical patients [13], particularly if sedated [14, 15] or incapable of indicating discomfort as with sleep apnea [16] or those with “air hunger” [17, 18]. We expected the subjects exposed to traffic noise to perform in a nonlinear manner equivalent to persons with cardiac arrest [19], epileptic seizures [20, 21], chronic

obstructive pulmonary disease (COPD) [22] or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [8].

The advantage for constructing the correlation with HRV is that it can provide a benchmark of the potential risks of the dynamical diseases [23] in the traffic noise exposure group. HRV is a simple, reliable and inexpensive technique to continuously record the ANS. Therefore, we aimed to evaluate nonlinear HRV through chaotic global analysis during exposure to traffic noise.

### Material and methods

All method and materials were exactly as in the study by Alves M, et al. [24], which followed the STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) guidelines. Our study previously published [24] described information regarding setting, variables, study design, participants, measurements, data sources, quantitative variables description, statistical methods and potential sources of bias.

**Ethical approval and informed consent.** All procedures were performed in accordance with the 466/2012 resolution of the National Health Council of December 12th 2012 and all subjects signed a confidential informed consent letter. All experimental protocols were inspected and approved by the Research Ethics Committee in Research of UNESP/Marilia through the Brazilian online platform (Number 5406).

**Six Power Spectra.** Formerly, we computed the Welch and Multi-Taper Method (MTM) power spectras. De Souza NM, et al. [25] described the application of the Welch power spectrum to achieve chaotic globals in subjects with type I diabetes mellitus. Yet, it was anticipated that since the MTM is an adaptive and nonlinear technique, and as such has a reduced amount of spectral leakage it would potentially be more sensitive to chaotic responses. The *high spectral Entropy* (*hsEntropy*) and *high spectral Detrended Fluctuation Analysis* (*hsDFA*) via the MTM power spectrum have been applied in studies on malnutrition [26], youth obesity [27] and ADHD [8]. Throughout all of the studies we applied the MTM power spectrum to generate the third parameter spectral Multi-Taper Method (sMTM) [5]. This quantifies the extent of broadband noise in the system associated with increasing chaotic response. This parameter remains unchanged throughout all the subsequent analysis.

In this study, when calculating spectral Entropy (*hsEntropy* for MTM) or spectral DFA (*hsDFA* for MTM) we enforce six different power spectra (Welch, MTM, Covariance, Burg, Yule-Walker and Periodogram) to give six variants of these parameters. There are seven different non-trivial permutations of three chaotic globals. The Chaotic Forward Parameters (CFP1 to CFP7) enables seven different combinations of chaotic globals to be applied to ensure optimum chaotic response. Initially whilst assessing the effects of the six power spectra all three chaotic global values have equal weighting of unity. The settings for these six power spectra are described next.

When we compute spectral Entropy and sDFA via Welch's method the parameters are set at: (i) sampling frequency of 1Hz, (ii) 50% overlap, (iii) a Hamming window and the number of discrete Fourier transform (DFT) point to use in the power spectral density (PSD) estimate is the greater of 256 or the next power of two greater than the length of the segments, and (iv) there is no detrending.

Then, with MTM, the parameters are set as the following: (i) sampling frequency of 1Hz; (ii) time bandwidth for the discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) often referred to as slepian sequences [28] is 3; (iii) FFT is the larger of 256 and the next power of two greater than the length of the segment (iv) Thomson's adaptive nonlinear combination method to combine individual spectral estimates is applied.

The Periodogram power spectral density estimate is a nonparametric estimate of a wide-sense stationary random process using a rectangular window. The number of points in the discrete Fourier transform (DFT) is a maximum of 256 or the next power of two greater than the signal length.

Finally, for the Covariance, Burg and Yule-Walker methods the order is of the autoregressive model (AR) used to produce the power spectra density estimate and is set to 16. A default discrete Fourier transform (DFT) length of 256 is applied.

### Nonlinear & statistical analysis

**Chaotic Globals & CFP1 to CFP7.** Spectral Entropy [5] (*hsEntropy* for the MTM) is an algorithm founded on the unevenness of the amplitude and frequency of the power spectrums peaks. Shannon entropy [3] is the function applied to the cited power spectrum. We compute the Shannon entropy for three values attained from three various power spectra. So, the power spectra at three test settings: (a) a sine wave, (b) uniformly distributed random variables, and (c) the oscillating signal from the subjects exposed to traffic noise. The three values are reduced proportionately so that their sum of squares is equal to one. Spectral Entropy (*hsEntropy* for the MTM) is the median value of the three.

DFA was derived in 1995 [4]. It can be executed on time-series where the mean, variance and autocorrelation adjust with time. sDFA (or, *hsDFA* for MTM) is where

DFA is applied to the frequency rather than time. To acquire sDFA (or, *hsDFA* for MTM) we estimate the spectral adaptation in precisely the same manner as with Spectral Entropy (or, *hsEntropy* for MTM). Yet, DFA is the algorithm enforced onto the appropriate power spectrum.

Spectral Multi-Taper Method (sMTM) [5] is derived from elevated broadband noise intensities generated in MTM power spectra by irregular and often chaotic signals. sMTM is the area beneath the power spectrum but above the baseline.

CFP1 to CFP7 are applied to RR-intervals from the control subjects and those undergoing traffic noise exposure. sDFA (and *hsDFA*) respond to chaos contrariwise to the others, so we subtract its value from unity. There are seven non-trivial permutations of the three chaotic globals [8].

### One-Way Analysis Of Variance & Kruskal-Wallis Tests.

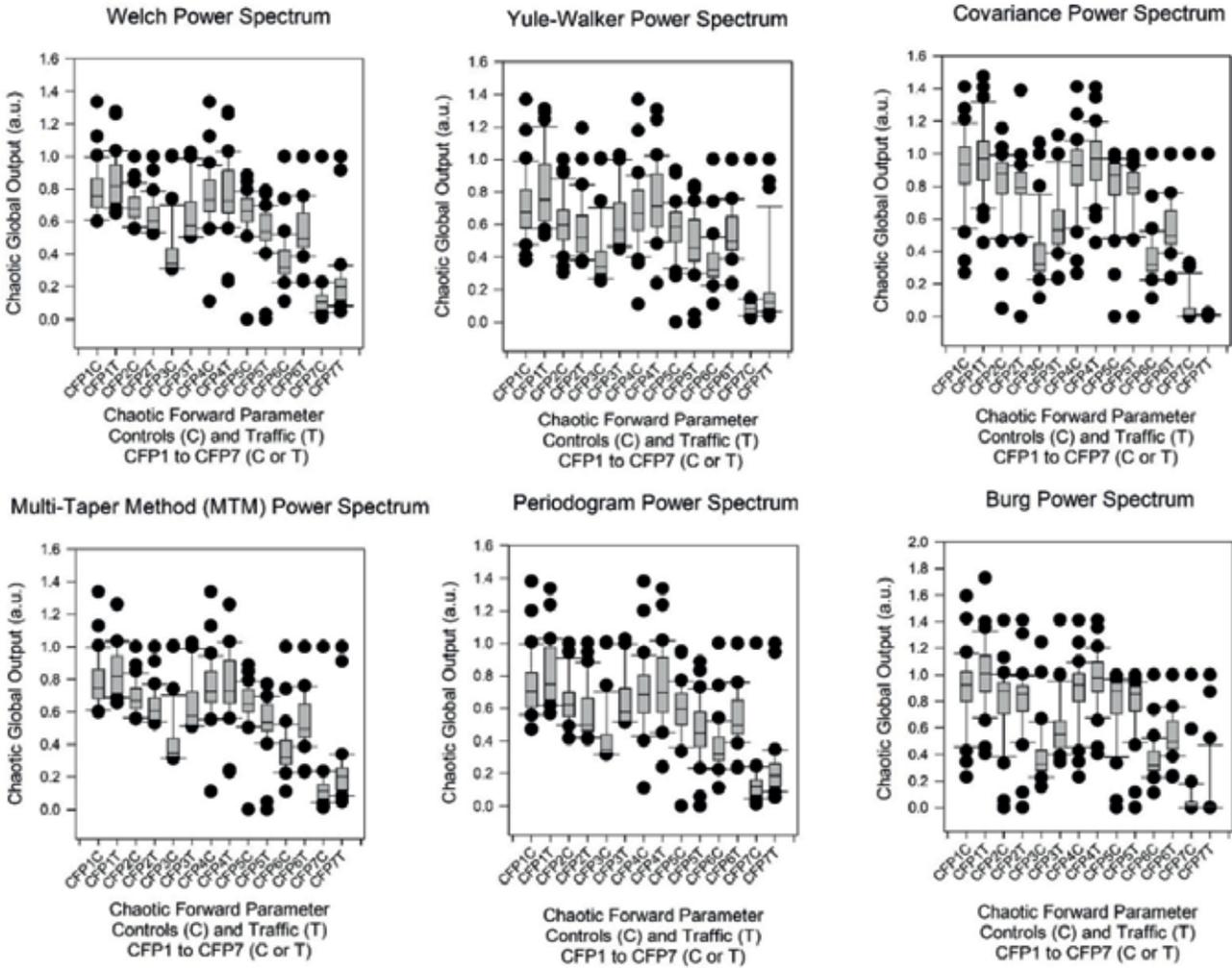
Parametric statistics accept that datasets are normally distributed, so they use the mean as a measure of central tendency. If we are unable to normalize the data we should not compare means. To prove normality we assessed the Anderson-Darling [29], Ryan-Joiner [30] and Lilliefors [29] tests. The Anderson-Darling test for normality applies an empirical cumulative distribution function, but the Ryan-Joiner test is a correlation-based test comparable to Shapiro-Wilk [31]. The Lilliefors test is particularly useful when studies have small sample sizes. Yet, in this study results were inconclusive throughout so we cannot declare that the observations are normally or non-normally distributed. So, we apply parametric and non-parametric tests of significance. Those chosen were the one-way analysis of variance (ANOVA1) [32] and the Kruskal-Wallis [33] tests of significance, respectively.

**Cohen's  $d_s$ , Hedges's  $g_s$  and Glass's  $\Delta$  Tests.** Cohen's  $d_s$  [34] is the leading subcategory of effect sizes. It refers to the standardized mean difference between two groups of independent observations for the appropriate sample [35]. It is founded on the sample means and gives a *biased* estimate of the population effect size [36].

In the algebraic formula for Cohen's  $d_s$ , the numerator is the variation between the means of two groups of observations. The denominator is the pooled standard deviation. These differences are squared. Then, they are summed and divided by the number of observations minus one for bias (hence, *Bessel's correction*) in the estimate of the population variance. Finally, the square root is applied.

$$Cohen's\ d_s = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

Cohen's  $d_s$  is often denoted as the *uncorrected* effect size. The *corrected* effect size is *unbiased* and may be termed Hedges's  $g_s$  [37]. The difference between Cohen's  $d_s$  and Hedges's  $g_s$  is tiny especially in sample sizes greater



**Figure 1.** The boxplots of the seven combinations of chaotic forward parameters (CFP 1 to 7) for the six power spectra density (PSD) estimates (Welch, MTM, Burg, Covariance, Yule-Walker and Periodogram) of 500 RR intervals in control subjects (CFP<sub>x</sub> C) and traffic noise exposed subjects (CFP<sub>x</sub> T).

**Note:** the point closest to the zero is the minimum and the point farthest away is the maximum. The point next closest to the zero is the 5<sup>th</sup> percentile and the point next farthest away is the 95<sup>th</sup> percentile. The boundary of the box closest to zero indicates the 25<sup>th</sup> percentile, a line within the box marks the median (not the mean), and the boundary of the box farthest from zero indicates the 75<sup>th</sup> percentile. The difference between these points is the inter-quartile range (IQR). Whiskers (or error bars) above and below the box indicate the 90<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> percentiles respectively.

than 20 [38]. Its algebraic formula is beneath. The same subscript letter in Hedges’s  $g_s$  is applied to distinguish the different calculations; as is the case here for Cohen’s  $d_s$ .

$$Hedges's\ g_s = Cohen's\ d_s \times \left[ 1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2) - 9} \right]$$

Finally, when the standard deviations differ substantially between conditions, Glass’s  $\Delta$  delta may be suitable [39]. This calculates the control group’s standard deviation alone, and the experimental group is avoided.

For all effects’ sizes but particularly with Cohen’s  $d_s$  the extents are nominated as 0,01> very small effect; 0,20> small effect; 0,50> medium effect; 0,80> large effect; 1,20> very large effect; 2,00> huge effect. These are based on the standards provided by Cohen [34] and, Sawilowsky [40].

**CFP3 & CFP6 — MTM Spectrum only**

**Thomson’s nonlinear combination methods & DPSS.**

Now we assess the outcome of manipulating Thomson’s nonlinear combination settings on the MTM spectra. There are three options. They are “adapt”, “eigen”, or “unity” and are the weights on individual tapered power spectral density (PSD) estimates. The default “adapt” is the adaptive frequency-dependent weights. The “eigen” method weights each tapered PSD estimate by the eigenvalue (frequency concentration) of the corresponding Slepian taper. The “unity” method weights each tapered PSD estimate equally [41].

Moreover, we simultaneously assess the effect of changing the settings of the DPSS from 2 to 13. A DPSS equal to 1, indicates the conventional Blackman and Tukey [42, 43] Fast Fourier Transform (FFT), so is excluded.

Table 1

Chaotic responses (CFP 1 to CFP 7) derived via six power spectra (Welch, MTM, Burg, Covariance, Yule-Walker & Periodogram) for control subjects (n=31) and those undergoing traffic noise exposure (n=31)

Power Spectrum	CFP (1 to 7)	ANOVA1	Kruskal-Wallis	Glass's $\Delta$ Delta	Hedges $g_s$	Cohen's $d_s$
MTM	CFP1	0,1243	0,0704	0,3982	0,3910	0,3960
	CFP2	0,0395	0,0043	-0,5625	-0,5280	-0,5347
	CFP3	<0,0001	<0,0001	1,2210	1,2720	1,2882
	CFP4	0,5739	0,4182	0,1531	0,1418	0,1436
	CFP5	0,0121	0,0011	-0,6905	-0,6487	-0,6569
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,0748	0,0016	0,5156	0,4548	0,4606
Burg	CFP1	0,1291	0,0621	0,3798	0,3860	0,3909
	CFP2	0,9282	0,9047	0,0229	0,0227	0,0230
	CFP3	0,0007	<0,0001	0,9064	0,9023	0,9138
	CFP4	0,1105	0,0727	0,3921	0,4063	0,4115
	CFP5	0,9506	0,7039	-0,0153	-0,0156	-0,0158
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,7956	0,0911	0,0737	0,0653	0,0661
Welch	CFP1	0,1410	0,0981	0,3846	0,3741	0,3789
	CFP2	0,0321	0,0045	-0,5955	-0,5503	-0,5572
	CFP3	<0,0001	<0,0001	1,2163	1,2649	1,2810
	CFP4	0,6067	0,5310	0,1409	0,1298	0,1315
	CFP5	0,0108	0,0013	-0,7091	-0,6599	-0,6683
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,0745	0,0013	0,5177	0,4552	0,4610
Yule-Walker	CFP1	0,0927	0,0898	0,4429	0,4285	0,4340
	CFP2	0,3877	0,1699	-0,2478	-0,2182	-0,2210
	CFP3	<0,0001	<0,0001	1,2084	1,2130	1,2285
	CFP4	0,3343	0,2752	0,2540	0,2441	0,2472
	CFP5	0,0659	0,0412	-0,4878	-0,4698	-0,4758
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,1050	0,0021	0,5142	0,4129	0,4181
Periodogram	CFP1	0,1769	0,1571	0,3473	0,3427	0,3471
	CFP2	0,0915	0,0152	-0,4715	-0,4302	-0,4356
	CFP3	<0,0001	<0,0001	1,2312	1,2754	1,2916
	CFP4	0,5996	0,5590	0,1402	0,1324	0,1341
	CFP5	0,0118	0,0041	-0,6958	-0,6517	-0,6600
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,0757	0,0022	0,5194	0,4533	0,4591
Covariance	CFP1	0,2100	0,2233	0,3085	0,3178	0,3219
	CFP2	0,6217	0,1165	-0,1238	-0,1244	-0,1260
	CFP3	0,0012	<0,0001	0,8479	0,8558	0,8666
	CFP4	0,1417	0,1132	0,3520	0,3735	0,3782
	CFP5	0,7448	0,2370	-0,0771	-0,0820	-0,0831
	CFP6	<0,0001	<0,0001	1,1530	1,0984	1,1124
	CFP7	0,4265	0,0060	-0,1980	-0,2008	-0,2033

**Note:** table of results for the chaotic responses (CFP 1 to CFP 7) derived via six power spectra (Welch, MTM, Burg, Covariance, Yule-Walker & Periodogram) for those control subjects (n=31) and those undergoing traffic noise exposure (n=31). We computed the significance (p-value) by parametric and nonparametric techniques: One way Analysis of Variance (ANOVA1) and Kruskal-Wallis tests of significance, respectively. We also calculated the effect sizes Glass's  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen's  $d_s$ . We assessed 500 RR-intervals throughout.

DPSS affects the adaptation properties of the tapers with the intention of reducing spectral leakage. Whilst assessing the outcomes of the Thomson's nonlinear combinations settings and the levels of DPSS on the

chaotic response the sampling frequency is fixed at 1Hz for the MTM and Fast Fourier Transform of length 256 is enforced. We assessed the outcomes of DPSS (2 to 13) and Thomson's nonlinear combinations ("adaptive", "eigen")

Table 2

The properties of the discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on the effect sizes Glass’s  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen’s  $d_s$

DPSS Value	CFP3 <i>adaptive</i>			CFP6 <i>adaptive</i>		
	Glass’s $\Delta$ delta	Hedge’s $g_s$	Cohen’s $d_s$	Glass’s $\Delta$ delta	Hedge’s $g_s$	Cohen’s $d_s$
2	1,2101	1,2707	1,2869	1,1366	1,0912	1,1050
3	1,2221	1,2734	1,2896	1,1530	1,0984	1,1124
4	1,2197	1,2709	1,2871	1,1464	1,0943	1,1082
5	1,2324	1,2849	1,3012	1,1580	1,1053	1,1193
6	1,2406	1,2935	1,3099	1,1666	1,1137	1,1278
7	1,2423	1,2950	1,3115	1,1682	1,1149	1,1290
8	1,2442	1,2969	1,3134	1,1706	1,1172	1,1314
9	1,2442	1,2974	1,3139	1,1699	1,1174	1,1316
10	1,2436	1,2969	1,3134	1,1690	1,1168	1,1310
11	1,2440	1,2973	1,3138	1,1692	1,1171	1,1313
12	1,2435	1,2968	1,3133	1,1684	1,1165	1,1307
13	1,2451	1,2984	1,3149	1,1706	1,1183	1,1325

**Note:** the properties of the discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on the effect sizes Glass’s  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen’s  $d_s$  when comparing chaotic globals CFP3 and CFP6 for control subjects and those undergoing traffic noise exposure (both n=31). The remaining parameters are set as (a) sampling frequency of 1Hz; is (b) a discrete Fourier transform (DFT) length of 256 or the next power of two greater than the length of the segment (c) Thomson’s “adaptive” nonlinear combination method to combine individual spectral estimates is applied. 500 RR-intervals were assessed throughout.

and “unity”). Throughout the analysis there are 500 RR-intervals. We assessed CFP3 and CFP6. These are the only groupings significant under the default conditions and with all six power spectra.

**Results**

**ANOVA1, Kruskal-Wallis & Effect Sizes**

We have computed the seven permutations of the three chaotic globals CFP1 to CFP7 for 31 female subjects; both controls and those exposed to traffic noise via the earphone. We achieved this with 500 RR intervals throughout. The statistical results are illustrated in the six boxplots, one for each power spectrum as in Figure 1.

As of Table 1 we detected that the combinations CFP3 and CFP6 behave equally during all six power spectra. All CFP3 and CFP6 for Welch, MTM, Covariance, Burg, Yule-Walker and Periodogram have similar responses. They have a p<0,001 for the ANOVA1 and Kruskal-Wallis tests of significance and, have large to very large effect sizes by all three measures — Glass’s  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen’s  $d_s$ . They demonstrate an *increase* in chaotic response when comparing the controls to the traffic noise exposed group.

With MTM and Welch power spectra there are also significant results for CFP2 (p<0,05, medium effect sizes) and CFP5 (p<0,01, large effect sizes). Be that as it may, as revealed by the negative effect sizes the traffic noise exposed subjects exhibit a *decrease* in response when comparing control to the traffic noise exposed subjects. The Welch and MTM power spectra perform similarly throughout. MTM has the slightly better levels of significance when compared by the three effect sizes. It is not possible to distinguish between the two on the basis of

the ANOVA1 and Kruskal-Wallis tests as the both give p<0,001. This is the advantage of calculating the effect sizes in this study.

Next the Periodogram power spectra has a significant result for CFP5 (p<0,01, medium effect size), yet the effect size value is *negative* and so responds in the opposite direction to those it calculated for CFP3 and CFP6. Those values which give negative values for the effect sizes can be ignored. They are responding incorrectly and have the lesser significances than CFP3 and CFP6.

Now we assess the consequence that the DPSS has on the significance of the results. We use the three effect sizes (Glass’s  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen’s  $d_s$ ) here, as when we calculate the ANOVA1 and Kruskal-Wallis they all perform equally with p<0,001. Therefore, it is very difficult to distinguish which values perform best. The range of statistical outcomes is unable to discriminate between their results.

When we calculate the effect sizes the values are similar throughout with all values greater than 1,08 (large effect size) and the majority over 1,20 (very large effect size). It is evident that the values for both CFP3 and CFP6 and for the three options of Thomson’s nonlinear combination methods to combine individual spectral estimates (“adapt”, “eigen” and “unity”), increase slightly with increasing DPSS. Effect sizes for CFP3 are greater and therefore more significant than CFP6. So increasing DPSS increases the significance of the results. So a DPSS of 13 where there is a reduced amount of spectral leakage and more adaptation (compared to FFT of Blackman-Tukey, DPSS of 1), is able to distinguish between the two groups in a more statistically significant manner. The mathematical markers are more efficient.

Table 3

The properties of the discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on the effect sizes called Glass's  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen's  $d_s$

DPSS Value	CFP3 <i>eigen</i>			CFP6 <i>eigen</i>		
	Glass's $\Delta$ delta	Hedge's $g_s$	Cohen's $d_s$	Glass's $\Delta$ delta	Hedge's $g_s$	Cohen's $d_s$
2	1,2024	1,2638	1,2798	1,1291	1,0847	1,0985
3	1,2205	1,2725	1,2887	1,1508	1,0960	1,1100
4	1,2232	1,2744	1,2906	1,1503	1,0964	1,1103
5	1,2253	1,2778	1,2940	1,1497	1,0976	1,1116
6	1,2322	1,2852	1,3015	1,1565	1,1046	1,1186
7	1,2347	1,2877	1,3040	1,1588	1,1067	1,1208
8	1,2371	1,2900	1,3064	1,1616	1,1093	1,1234
9	1,2379	1,2913	1,3077	1,1621	1,1104	1,1245
10	1,2381	1,2915	1,3079	1,1620	1,1105	1,1246
11	1,2388	1,2922	1,3087	1,1627	1,1113	1,1254
12	1,2390	1,2924	1,3088	1,1627	1,1114	1,1255
13	1,2405	1,2939	1,3103	1,1647	1,1131	1,1272

**Note:** the properties of the discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on the effect sizes called Glass's  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen's  $d_s$  when comparing chaotic globals CFP3 and CFP6 for control subjects and those undergoing traffic noise exposure (both n=31). The remaining parameters are set as with Table 2 with the exception that Thomson's "eigen" nonlinear combination method to combine individual spectral estimates is applied. Again, 500 RR-intervals were used for the calculations throughout.

Table 4

The effects of discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on Glass's  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen's  $d_s$

DPSS Value	CFP3 <i>unity</i>			CFP6 <i>unity</i>		
	Glass's $\Delta$ delta	Hedge's $g_s$	Cohen's $d_s$	Glass's $\Delta$ delta	Hedge's $g_s$	Cohen's $d_s$
2	1,2040	1,2647	1,2808	1,1297	1,0849	1,0987
3	1,2223	1,2736	1,2898	1,1526	1,0972	1,1112
4	1,2226	1,2735	1,2897	1,1491	1,0955	1,1094
5	1,2257	1,2782	1,2944	1,1495	1,0978	1,1118
6	1,2334	1,2864	1,3027	1,1575	1,1057	1,1198
7	1,2357	1,2887	1,3051	1,1597	1,1077	1,1218
8	1,2381	1,2911	1,3075	1,1627	1,1104	1,1246
9	1,2388	1,2922	1,3086	1,1629	1,1113	1,1254
10	1,2387	1,2922	1,3086	1,1627	1,1113	1,1254
11	1,2394	1,2929	1,3094	1,1633	1,1120	1,1261
12	1,2395	1,2929	1,3094	1,1632	1,1120	1,1262
13	1,2412	1,2946	1,3111	1,1655	1,1139	1,1281

**Note:** the effects of discrete prolate spheroidal sequences (DPSS) value (2 to 13) on Glass's  $\Delta$  Delta, Hedges  $g_s$  and Cohen's  $d_s$  when relating chaotic globals CFP3 and CFP6 for control subjects (n=31) and those undergoing traffic noise exposure (n=31). We used 500 RR-intervals throughout. The remaining parameters are as with Table 2 and 3 with the exception that Thomson's "unity" nonlinear combination method to combine individual spectral estimates is applied.

### Discussion

We can recognize from the results above that the most robust parameters throughout are CFP3 and CFP6. This was the situation for all six power spectra. MTM, Welch and Periodogram did have other groups which were significant but they responded in the inappropriate manner regarding their chaotic response.

So, for three of the power spectra — Welch, MTM and Periodogram all predicated on the Fast Fourier Transform, and all are non-parametric methods. It is expected that CFP3 would be the most statistically robust parameter. It has the best values when assessed by the three effect sizes.

It is notable that the Welch and MTM power spectra perform very similarly, as would be expected. A Periodogram spectrum is able to give consistent results with higher noise levels than the other two. But it is the least sophisticated algorithm that we applied in this study [12]. Despite the Periodogram matching the MTM and Welch it is rejected because, it is a blunt tool; the MTM and Welch have more parameters which can be modified to achieve better responses. The main ones we assessed are for MTM and are the DPSS (2 to 13) and Thomson's nonlinear combination methods to combine individual spectral estimates ("adapt", "eigen" and "unity").

For the other three power spectra, all are parametric methods — Burg, Covariance and Yule-Walker and the results are mostly comparable, marginally less significant when assessed by effect sizes. The order of the power spectra has little influence over the results. Here we set the orders to 16. These are more computer processor intensive algorithms, and so slower to calculate. It is recommended where possible to use the non-parametric techniques.

Returning to MTM we call these derivatives *high spectral Entropy (hsEntropy)* and *high spectral Detrended Fluctuation Analysis (hsDFA)* and they do *slightly* outperform those derived from the Welch power spectrum. Yet, the MTM power spectrum excels with regards to the various parameters which define the spectrum. For instance, the time bandwidth for the DPSS can be adjusted and Thomson's "adaptive" nonlinear combination method to combine individual spectral estimates can be attuned to the "eigenvalue" or "unity" settings.

This flexibility enables the possibility of increasing the significance of CFP3 and CFP6 derived from MTM power spectra. It is statistically valuable to increase the DPSS to 13 and, thus outperformed those with lower DPSS when compared by the three effect sizes (see Tables 2 to 4). Adjustments of Thomson's nonlinear combinations method appears limited but "adapt" is the slightly better performer on the three effect sizes (also, Tables 2 to 4). Having time-series which are longer, and increasing the number of subjects for both control and traffic noise exposed subjects could be advantageous.

The chaotic global metrics CFP3 (and CFP6), imposed on the HRV of women exposed to traffic noises and compared to the control groups are capable of

statistically discriminating the variation between them. They demonstrate an *increase* in chaotic response when comparing the controls to the traffic noise exposed group. The results are more significant for CFP3 than CFP6, and the best performers are the Welch and MTM power spectra. When the DPSS is elevated for the MTM power spectrum the mathematical marker is improved; with increased effect sizes. The MTM power spectra is advocated as the best way of calculating chaotic globals with highest DPSS set at 13. The three Thomson's nonlinear combination methods to combine individual spectral estimates settings had a minimal consequence, but the "adapt" option was slightly improved on the basis of the three effect sizes. It is accepted that longer time-series and increasing the number of subjects could be useful and, likely increase the statistical significance of the results.

### Conclusion

Nonlinear HRV analysis through global chaotic approach detected changes in heart rhythm during traffic noise exposure, indicating increased nonlinear HRV during auditory stimulation.

**Relationships and Activities.** This study received financial support from FAPESP (Process number 2012/01366-6). Dr. Vitor E. Valenti receives financial support from the National Council for Scientific and Technological Development, an entity linked to the Ministry of Science, Technology, Innovations and Communications from Brazil (Process number 302197/2018-4).

### References

1. Sim CS, Sung JH, Cheon SH, et al. The effects of different noise types on heart rate variability in men. *Yonsei medical journal*. 2015;56:235-43. doi:10.3349/ymj.2015.56.1.235.
2. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*. 2004;8:R367-84. doi:10.1186/cc2948.
3. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *ACM SIGMOBILE Mobile Computing and Communications Review*. 2001;5:3-55. doi:10.1145/584091.584093.
4. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5:82-7. doi:10.1063/1.166141.
5. Garner D M, Ling BW. K. Measuring and locating zones of chaos and irregularity. *J Syst Sci Complex*. 2014;27:494-506. doi:10.1007/s11424-014-2197-7
6. Alkan A, Kiyimik MK. Comparison of AR and Welch methods in epileptic seizure detection. *J Med Syst*. 2006;30:413-9. doi:10.1007/s10916-005-9001-0.
7. Alkan A, Yilmaz AS. Frequency domain analysis of power system transients using Welch and Yule-Walker AR methods. *Energy conversion and management*. 2007;48:2129-35. doi:10.1016/j.enconman.2006.12.017.
8. Wajnsztein R, De Carvalho TD, Garner DM, et al. Heart rate variability analysis by chaotic global techniques in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Complexity*. 2016;21:412-9. doi:10.1002/cplx.21700.
9. Ghil M. The SSA-MTM Toolkit: Applications to analysis and prediction of time series. *Applications of Soft Computing*. 1997;3:165:216-30. doi:10.1117/12.279594.
10. Subasi A. Selection of optimal AR spectral estimation method for EEG signals using Cramer-Rao bound. *Comput. Biol. Med*. 2007;37:183-94. doi:10.1016/j.compbiomed.2005.12.001
11. Subasi A. Application of classical and model-based spectral methods to describe the state of alertness in EEG. *J Med Syst*. 2005;29:473-86. doi:10.1007/s10916-005-6104-6.
12. Kiyimik MK, Subasi A, Ozcalik HR. Neural networks with periodogram and autoregressive spectral analysis methods in detection of epileptic seizure. *J Med Syst*. 2004;28:511-22. doi:10.1023/b:joms.0000044954.85566.a9.
13. Seiver A, Daane S, Kim R. Regular low frequency cardiac output oscillations observed in critically ill surgical patients. *Complexity*. 1997;2:51-5.
14. Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br.J.Anaesth*. 2008;101:273-8. doi:10.1093/bja/aen162.
15. Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br.J.Anaesth*. 2009;102:667-72. doi:10.1093/bja/aep040
16. Alvarez D, Hornero R, Marcos J, et al. Spectral analysis of electroencephalogram and oximetric signals in obstructive sleep apnea diagnosis. *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc*. 2009;2009:400-3. doi:10.1109/IEMBS.2009.5334905.
17. Banzett RB, O'Donnell CR. Should we measure dyspnoea in everyone? *Eur Respir J*. 2014;43:1547-50. doi:10.1183/09031936.00031114.
18. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, et al. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2014;40:1-10. doi:10.1007/s00134-013-3117-3.
19. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol.Aging*. 2002;23:23-6. doi:10.1016/S0197-4580(01)00266-4.
20. Ponnusamy A, Marques JL, Reuber M. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2012;53:1314-21. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03518.x.
21. Ponnusamy A, Marques JL, Reuber M. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: potential and limitations. *Epilepsy Behav*. 2011;22:685-91. doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.020.
22. Bernardo AF, Vanderlei LC, Garner DM. HRV Analysis: A Clinical and Diagnostic Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:673232. doi:10.1155/2014/673232.
23. Mackey MC, Milton JG. Dynamical diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;504:16-32. doi:10.1111/j.1749-6632.1987.tb48723.x.

24. Alves M, Garner DM, Fontes AM, et al. Linear and complex measures of heart rate variability during exposure to traffic noise in healthy women. *Complexity*. 2018;2018: ID 2158391. doi:10.1155/2018/2158391.
25. De Souza NM, Vanderlei LCM, Garner DM. Risk evaluation of diabetes mellitus by relation of chaotic globals to HRV. *Complexity*. 2015;20:84-92. doi:10.1002/cplx.21508.
26. Barreto GS, Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Garner DM. Risk appraisal by novel chaotic globals to HRV in subjects with malnutrition. *Journal of Human Growth and Development*. 2014;24:243-8. doi:10.7322/jhgd.88900.
27. Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Garner DM. Heart rate dynamics by novel chaotic globals to HRV in obese youths. *Journal of Human Growth and Development*. 2015;25:82-8. doi:10.7322/jhgd.96772.
28. Day BP, Evers A, Hack DE. Multipath Suppression for Continuous Wave Radar via Slepian Sequences. *IEEE Transactions on Signal Processing*. 2020;68:548-57. doi:10.1109/TSP.2020.2964199.
29. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. 2011;2:21-33.
30. Yap BW, Sim CH. Comparisons of various types of normality tests. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 2011;81:2141-55. doi:10.1080/00949655.2010.520163.
31. Royston P. Approximating the Shapiro-Wilk W-Test for non-normality. *Statistics and Computing*. 1992;2:117-9.
32. Hsu JC. *Multiple Comparisons: Theory and Methods*. CRC Press: Boca Raton, Florida, 1996. doi:10.1201/b15074.
33. McKight PE, Najab J. Kruskal-wallis test. *The corsini encyclopedia of psychology*. 2010;1-1. doi:10.1002/9780470479216.corpsy0491.
34. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge, 2013.
35. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in psychology*. 2013;4:863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863.
36. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Academic press, 2014. doi:10.2307/1164953.
37. Hedge LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*. 1981;6:107-28. doi:10.3102/10769986006002107.
38. Kline R. *Beyond significance testing: Retorming data analysis methods in behavioral research*. (pp. 247-271). Washington, DC, US: American Psychological Association. 2004. doi:10.1037/10693-000.
39. Ialongo C. Understanding the effect size and its measures. *Biochemia medica: Biochemia medica*. 2016;26:150-63. doi:10.11613/BM.2016.015.
40. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2009;8:26. doi:10.22237/jmasm/1257035100.
41. Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proceedings of the IEEE*. 1982;70:1055-96. doi:10.1109/PROC.1982.12433.
42. Bekka RE, Chikouche D. Effect of the window length on the EMG spectral estimation through the Blackman-Tukey method. In: *Seventh International Symposium on Signal Processing and Its Applications*. 2003. Proceedings. IEEE. 2003; 17-20. doi:10.1109/ISSPA.2003.1224804.
43. Ahmad A, Schindwein FS, Ng GA. Comparison of computation time for estimation of dominant frequency of atrial electrograms: Fast fourier transform, blackman tukey, autoregressive and multiple signal classification. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2010;3:843. doi:10.4236/jbise.2010.39114.

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3803

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Случай успешной установки стент-графта у пациентки с острым нарушением спинального кровообращения на фоне расслоения посттравматической аневризмы нисходящего отдела грудной аорты

Жданюк А. Л., Бондаренко Н. Г., Захарьян Е. А.

В статье представлен клинический случай успешной установки стент-графта в нисходящий отдел аорты у пациентки после дорожно-транспортного происшествия с острым нарушением спинального кровообращения на фоне расслоения посттравматической аневризмы.

**Ключевые слова:** диссекция аорты, эндоваскулярная хирургия, артерия Адамкевича.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия.

Жданюк А. Л. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0001-7725-279X, Бондаренко Н. Г. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0001-5268-9194, Захарьян Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-7384-9705.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
locren@yandex.ru

ДТП — дорожно-транспортное происшествие, КТ — компьютерная томография, ЭКГ — электрокардиографическое исследование.

**Рукопись получена** 23.03.2020

**Рецензия получена** 21.05.2020

**Принята к публикации** 07.06.2020



**Для цитирования:** Жданюк А. Л., Бондаренко Н. Г., Захарьян Е. А. Случай успешной установки стент-графта у пациентки с острым нарушением спинального кровообращения на фоне расслоения посттравматической аневризмы нисходящего отдела грудной аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3803. doi:10.15829/1560-4071-2020-3803

## Successful stent graft placement in the patient with acute spinal cord circulatory impairment due to traumatic descending thoracic aortic dissection: a case report

Zhdanyuk A. L., Bondarenko N. G., Zakharyan E. A.

The article presents a clinical case of the successful stent graft placement in the descending aorta of the patient with acute spinal cord circulatory impairment due to traumatic aortic dissection after a traffic collision.

**Key words:** aortic dissection, endovascular surgery, artery of Adamkiewicz.

**Relationships and Activities:** none.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia.

Zhdanyuk A. L. ORCID: 0000-0001-7725-279X, Bondarenko N. G. ORCID: 0000-0001-5268-9194, Zakharyan E. A.\* ORCID: 0000-0002-7384-9705.

\*Corresponding author:  
locren@yandex.ru

**Received:** 23.03.2020 **Revision Received:** 21.05.2020 **Accepted:** 07.06.2020

**For citation:** Zhdanyuk A. L., Bondarenko N. G., Zakharyan E. A. Successful stent graft placement in the patient with acute spinal cord circulatory impairment due to traumatic descending thoracic aortic dissection: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3803. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3803

Диссекция (расслоение) аорты является одним из наиболее грозных симптомов нестабильности аортальной стенки. Данная патология может встречаться как у пациентов с аневризмой аорты, так и, значительно реже, в неизмененных сосудах [1]. Описываемое патологическое состояние характеризуется крайне высокой летальностью: ~70% пациентов умирают в течение первых 24 ч после начала расслоения, еще 20% — в следующие сут. [2].

Среди причин смертей в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) острое травматиче-

ское повреждение аорты по частоте встречаемости уступает только черепно-мозговой травме и составляет 2,9 случая на 100 тыс. пациентов [1]. Несвоевременность диагностики связана как с традиционно большим вниманием к лечению видимых повреждений, так и с малой настороженностью в отношении данной патологии у врачей первичного звена [1]. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, у пациентов с травматическим расслоением нисходящего отдела грудной аорты целесообразно проведение эндоваскулярной аор-



Рис. 1. Контрастирование наружной подвздошной артерии.

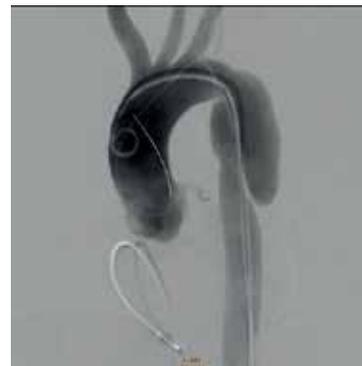


Рис. 2. Контрастирована дуга аорты. Введен интродьюсер.

тальной пластики (TEVAR) [1]. При этом отмечается, что один из пяти таких пациентов умирает на догоспитальном этапе, один из трех — в раннем послеоперационном периоде [2].

Ниже представлен пример успешной установки стент-графта в нисходящий отдел аорты у пациентки после ДТП с острой посттравматической диссекцией (тип III по DeBakey).

Пациентка О., 24 лет, поступила в хирургическое отделение Симферопольской клинической больницы скорой медицинской помощи после ДТП с травматическим повреждением грудной клетки вследствие удара о рулевое колесо. При проведении диагностических исследований, в т.ч., компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, обнаружены пневмомедиастинум; двусторонний гидроторакс; двусторонние переломы ребер, а также признаки расслоения нисходящего отдела аорты (тип III по DeBakey). При физикальном осмотре отмечается снижение чувствительности и объёма движений в нижних конечностях, затруднение мочеиспускания. Консультирована неврологом. Выявлено острое нарушение спинального кровообращения по ишемическому типу (вторичное) в бассейне артерии Адамкевича на фоне посттравматической диссекции нисходящего отдела грудной аорты с отслоением участка интимы, срабатывающего по типу клапана, что, в конечном итоге, привело к центральной параплегии, нарушению функций тазовых органов. Госпитализирована в кардиохирургическое отделение для проведения оперативного лечения по жизненным показаниям.

Интраоперационно: выполнен доступ к левой бедренной артерии продольным разрезом 7-8 см по линии Кена. Бедренная артерия малого диаметра (4-5 мм), взята на тесёмки. Произведена аортография, на которой определяются острая посттравматическая

аневризма нисходящего отдела грудной аорты ниже отхождения левой подключичной артерии размером 6,0-7,0 см\*3,0-3,5 см с признаками разрыва интимы (рис. 1, 2). На проводнике в зону острой посттравматической аневризмы грудной аорты с учетом конституциональных особенностей (астенический тип телосложения), спазма бедренной артерии заведён и имплантирован стент-графт (диаметр 17 Fr, гибкий катетер доставки) дистальнее истока левой подключичной артерии с удовлетворительным ангиографическим и гемодинамическим эффектом. Артериотомическое отверстие ушито обвивным швом Пролен 5-0. Операционные раны ушиты, дренированы.

На момент выписки состояние пациентки удовлетворительное. Отмечалось восстановление чувствительности и увеличение объёма движений в нижних конечностях, нормализация функции тазовых органов за счет полного восстановления кровотока в аорте. Больной рекомендована КТ-ангиография грудной аорты с ЭКГ-синхронизацией через 6 мес. с последующей консультацией кардиохирурга.

В заключение необходимо отметить, что пациенты с травмой грудной клетки требуют междисциплинарного подхода к лечению, т.к. острое травматическое повреждение аорты является жизнеугрожающим состоянием, исходы которого почти всегда непредсказуемы. Следовательно, обоснованным является формирование многопрофильных бригад для быстрой оценки, сортировки и ведения пациентов с подозрением на диссекцию аорты, которые должны обеспечить различные варианты подходов к лечению, включая использование эндоваскулярных методов.

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

### Литература/References

1. Erbel R, Aboyans V, Bossone E, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Russ J Cardiol. 2015;(7):42-5. (In Russ.) Эрбель Р., Абойанс В., Боссон Э. и др. Клинические рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;(7):42-5. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-7-72.
2. Vishniakova MV(jr), Shumsky VI, Vishniakova MV, et al. Multidetector computer tomography in aortic dissection diagnosis. Russian electronic journal of radiology. 2013;3(1):50. (In Russ.) Вишнякова М.В. (мл), Шумский В.И., Вишнякова М.В. и др. Роль мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике диссекции аорты. Российский электронный радиологический журнал. 2013;3(1):50. doi:10.21569/2222-7415.

## Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С., Таркова А. Р., Найденов Р. А., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В.

В статье представлен обзор современных исследований в области кардиореабилитации с применением телемедицинских технологий, представлены виды телереабилитации, применяемые в клинической практике. Наиболее подробно рассмотрены физиологические механизмы влияния физической нагрузки в программах реабилитации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Представлены перспективные для дальнейшего изучения направления телереабилитации.

**Ключевые слова:** телемедицина, кардиореабилитация, сердечно-сосудистые заболевания.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Логинова И. Ю.\* — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Климова А. С. — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Таркова А. Р. — к.м.н., м.н.с. Центра новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Най-

денов Р. А. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению кардиохирургического отделения эндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-1384-7185, Кретов Е. И. — к.м.н., в.н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7109-9074, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
i\_loginova@meshalkin.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ECRIS — European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey.

**Рукопись получена** 05.06.2019

**Рецензия получена** 05.07.2019

**Принята к публикации** 12.07.2019



**Для цитирования:** Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С., Таркова А. Р., Найденов Р. А., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3365. doi:10.15829/1560-4071-2020-3365

## Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use

Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Tarkova A. R., Naydenov R. A., Kretov E. I., Lomivorotov V. V.

The article provides an overview of actual studies on cardiac rehabilitation using telehealth technologies, presents the types of telerehabilitation in clinical practice. The physiological mechanisms of exercise effects in rehabilitation programs in cardiovascular patients are considered in most detail. Telerehabilitation areas with potential for further study are presented.

**Key words:** telehealth, cardiac rehabilitation, cardiovascular disease.

**Relationships and Activities:** none.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Loginova I. Yu.\* ORCID: 0000-0002-3219-0107, Klinkova A. S. ORCID: 0000-0003-2845-930X, Tarkova A. R.

ORCID: 0000-0002-4291-6047, Naydenov R. A. ORCID: 0000-0002-1384-7185, Kretov E. I. ORCID: 0000-0002-7109-9074, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461.

\*Corresponding author: i\_loginova@meshalkin.ru

**Received:** 05.06.2019 **Revision Received:** 05.07.2019 **Accepted:** 12.06.2019

**For citation:** Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Tarkova A. R., Naydenov R. A., Kretov E. I., Lomivorotov V. V. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3365. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3365

Развитие компьютерных и телекоммуникационных технологий, разработка и внедрение новых, высокотехнологичных устройств, в т.ч. дистанционного управления, являются основой современного, быстроразвивающегося направления медицинской

науки — телемедицины. В настоящее время происходит цифровая трансформация здравоохранения. Электронные приложения по медицине, здоровью и здоровому образу жизни, устройства биомониторинга широко внедряются в мировую клиническую

практику [1, 2]. Современные телемедицинские комплексы позволяют не только осуществлять сбор и передачу информации, но и осуществлять дистанционные робот-ассистированные вмешательства.

Телемедицина — направление медицинской науки, связанное с разработкой и применением на практике методов дистанционного оказания медицинской помощи и обмена специализированной информацией на базе современных телекоммуникационных технологий [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире реализуется >200 проектов и программ в области телемедицины. Специализированными медицинскими сообществами разработаны руководства и рекомендации, которые касаются определенных клинических, правовых и технологических аспектов телемедицины [3, 4].

В России дистанционные медицинские технологии развиваются достаточно интенсивно, организован координационный совет Минздрава по телемедицине, утверждена концепция развития телемедицинских технологий, принят национальный стандарт в области медицинской информатики, разрабатываются и поступают в серийное производство новые устройства с расширенными телекоммуникационными возможностями [5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются актуальной проблемой современной медицины. ССЗ их осложнения во всем мире являются ведущей причиной преждевременной смертности и инвалидизации населения [6]. В России на долю ССЗ приходится 57% всех смертельных исходов, что продолжает оставаться неприемлемо высоким [7]. Экономический ущерб от ССЗ в России составляет ~1 трлн рублей в год (3% внутреннего валового продукта) [7].

Применение телемедицинских технологий при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы позволяет привлечь пациентов к их собственному лечению, обеспечивает постоянный контроль со стороны медицинских работников, позволяет выявлять ранние симптомы, быстро реагировать на обострения заболеваний. Кроме того, ССЗ поддаются своевременному вмешательству и вторичной профилактике посредством систем телемониторинга [3].

Высокий уровень инвалидизации и смертности от ССЗ диктует необходимость совершенствования подходов к вторичной профилактике заболеваний, включая кардиореабилитацию. В настоящее время кардиореабилитация представляет собой комплекс мер и вмешательств, которые требуются для обеспечения наилучшего возможного физического, умственного и социального состояния пациентов с хроническими ССЗ или перенесших острое кардиоваскулярное событие таким образом, чтобы пациенты могли занимать должное место в обществе и вести активный образ жизни [7]. Кардиореабилитация доказала свою эффективность как в отношении снижения

смертности, так и улучшения качества жизни [8, 9]. Установлено, что использование кардиореабилитации в клинической практике снижает смертность от ССЗ на 26%, а частоту повторных госпитализаций на 18% [10]. Важность проведения кардиореабилитации отражена в соответствующих Российских Национальных рекомендациях и рекомендациях Европейского общества кардиологов [7, 11].

Несмотря на вышеизложенное, вопрос реабилитации пациентов с ССЗ является камнем преткновения в современной отечественной медицине. Потенциально возможность реабилитации есть у каждого гражданина, нуждающегося в ней. С другой стороны возможности реабилитационных мер на данный момент слабо организованы и связаны, прежде всего, с недостаточным объемом реабилитационных центров и отсутствием современных методов, связанных с автоматическим учетом особенностей каждого пациента [7, 12].

Принимая во внимание географические и климатические факторы, а также высокую заболеваемость ССЗ, становится очевидной актуальность создания и внедрения в России дистанционных систем доставки телереабилитационных программ с возможностью контроля их выполнения и мониторинга состояния основных физиологических параметров жизнедеятельности.

#### **Направления телереабилитации при сердечно-сосудистой патологии**

Телереабилитация при ССЗ является эффективной дополнительной и/или альтернативной формой реабилитации по сравнению с обычными программами госпитальной и амбулаторной кардиореабилитации [13-15]. Телекоммуникационные технологии являются не только способом доставки реабилитационных программ пациенту, но и способом контроля их выполнения, мониторинга основных физиологических параметров.

Телереабилитация может включать оценку, мониторинг, профилактику, вмешательство, надзор, образование, консультации и коучинг. Услуги телереабилитации могут быть развернуты во всех группах пациентов и в нескольких медицинских учреждениях, в домашних условиях, в образовательных учреждениях или на рабочих местах [2].

Стандартная система дистанционного мониторинга представлена одним и более типами сенсоров, находящихся внутри или на поверхности тела, которые осуществляют регистрацию физиологических параметров организма [16].

Одним из первых, наиболее простых вариантов телереабилитации при ССЗ является дистанционный мониторинг сердечного ритма, электрокардиографический (ЭКГ)-мониторинг [17, 18]. Пациентам предоставляются дневники тренировок и мониторы сердечного

ритма с возможностью записи и сохранения результатов. Телемедицинская команда регулярно связывается с пациентами по телефону или электронной почте, чтобы сообщить о результатах реабилитации. При обнаружении тревожных симптомов ЭКГ пациента передается квалифицированными инструкторами в режиме реального времени и оценивается медицинским персоналом в отделении дистанционного обслуживания. После оценки ЭКГ кардиолог связывается с инструктором по реабилитации, чтобы предоставить рекомендации о необходимом вмешательстве и/или корректировке программы тренировок.

Телемониторинг ЭКГ с использованием дистанционного тренажера [19, 20]. В данной системе телереабилитации пациенту предоставляется специальное оборудование. Оно состоит из устройства для записи ЭКГ, измерения артериального давления и комплекта для передачи данных на основе мобильного телефона с интегрированной программой. В центр дистанционного мониторинга передаются показатели пациента в покое и при выполнении тренировочной программы, параметры которой определены индивидуально при предварительном обследовании пациента. Сразу после тренировки, если она протекает без осложнений, запись ЭКГ передается в центр мониторинга и анализируется. На основании полученных данных консультанты могут соответствующим образом скорректировать нагрузку или, в случае необходимости, прекратить программу реабилитации.

Существует другой вариант вышеописанного телемониторинга ЭКГ. В этой системе пациентам предоставляется транстефонный ЭКГ-передатчик и гарнитура с наушниками и микрофоном, контроль за выполнением тренировочной программы проводится в режиме реального времени [20]. Система способна одновременно контролировать несколько пациентов, которым рекомендуется принимать участие в конференц-звонках. Это помогает им взаимодействовать в группе и позволяет персоналу мониторинга проводить учебные занятия и занятия по групповой терапии.

Телемониторинг физической активности с помощью датчика движения. В настоящее время обычно используются два датчика движения: акселерометр и шагомер, как правило, интегрированные в смартфон или специальный браслет. Они обеспечивают непрерывный мониторинг и регистрацию интенсивности, частоты и продолжительности физической активности [21].

Для мобильных компьютерных устройств (смартфоны и т.д.) доступны различные приложения. Некоторые мобильные телефоны оснащены функцией акселерометра, другие предлагают программное обеспечение для ведения дневника здоровья, которое собирает данные о физиологическом состоянии пациентов и другую медицинскую информацию. Постав-

щики медицинских услуг могут воспользоваться веб-порталами для индивидуальной постановки целей и оценки прогресса каждого участника программы телереабилитации. Образовательный мультимедийный контент также может передаваться пациентам и просматриваться ими по требованию [22].

В последние годы для реабилитации пациентов предлагаются программы с использованием игровых систем, активные видеоигры [23, 24]. Однако о результатах применения данных систем в крупных исследованиях не сообщалось. Представлены лишь единичные наблюдения влияния программ физических тренировок, интегрированных в видеоигры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. По данным одного из таких исследований, в ходе и после выполнения реабилитационной программы у испытуемого увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам и мотивация к выполнению программы реабилитации [23]. Несмотря на то, что нет руководств по использованию игровых систем в кардиореабилитации, это направление может играть роль в повышении мотивации, особенно, среди лиц молодого возраста.

Непрерывный удаленный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы с использованием имплантируемых устройств также быстро набирает популярность [20]. Развитие технических возможностей имплантируемых устройств с применением телекоммуникационных технологий позволяет использовать данные системы в программах реабилитации при ССЗ [16].

Наиболее перспективным для телереабилитации пациентов с ССЗ является этап домашней реабилитации. Под домашней телереабилитацией понимается выполнение реабилитационных программ на дому или в других местах, помимо лечебных учреждений, с возможностью дистанционного мониторинга и сопровождения медицинским персоналом. Как и любая технология, домашняя телереабилитация имеет свои преимущества и недостатки. Системы домашней телереабилитации являются экономически эффективными, если вмешательство используется только для информирования, мониторинга или оценки пациентов во время корригирующей терапии [25]. Возможность оставаться на связи с телематическими технологиями позволяет пациентам с серьезными патологиями, такими как тяжелые когнитивные нарушения, выполнять физиотерапию в домашних условиях без необходимости утомительных поездок. С точки зрения недостатков, проблемой может быть потеря контакта человека (непосредственное взаимодействие) с врачом. Более того, для каждого пациента системные операторы должны оптимизировать телетерапию в соответствии с типом заболевания, а иногда это невозможно из-за высоких затрат.

### **Физиологические основы физического компонента кардиореабилитации**

Целесообразность физического аспекта реабилитации при ССЗ основана на доказательной базе многочисленных проведенных исследований и отражена в рекомендациях мировых профессиональных сообществ [7, 26-28]. По данным Всемирной организации здравоохранения, физическая активность способствует профилактике и лечению многих неинфекционных заболеваний, в т.ч. ССЗ. Кроме того, физическая активность снижает риск гипертензии, избыточного веса и ожирения, а также способствует укреплению психического здоровья, повышению качества жизни и уровня благополучия. Однако по мере экономического развития в мире растет распространенность недостаточной физической активности. В ряде стран этот показатель достигает 70%. Причина тому развитие транспорта, использование новых технологий, особенности культуры и урбанизация [29].

По данным Европейских рекомендаций по лечению острого инфаркта миокарда без стойкого подъема сегмента ST, регулярные физические нагрузки показаны всем пациентам, перенесшим данное кардиальное событие (Класс доказательности I, Уровень доказательности A), с необходимостью оценки риска как объема, так и мощности физической нагрузки. По возможности рекомендуются регулярные физические упражнения 3 или более раз в нед. продолжительностью 30 мин. Малоподвижным пациентам должно быть настоятельно рекомендовано начинать осуществление легких по интенсивности программ физических упражнений после адекватной стратификации риска, связанного с нагрузкой. В международных рекомендациях по реваскуляризации миокарда и рекомендациях по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST европейского общества кардиологов рекомендации аналогичны [30].

Физиологические механизмы воздействия регулярных физических нагрузок в программе кардиореабилитации основаны на улучшении эндотелиальной функции сосудов системного артериального кровотока и локального сосудистого русла в зоне стеноза, включении периферических и центральных механизмов адаптации, увеличении тонуса парасимпатического отдела нервной системы, улучшении коллатерального кровотока, что приводит к повышению физической работоспособности, увеличению выживаемости и снижению числа осложнений [7].

Известно, что регулярные физические нагрузки влияют на активацию процесса продукции оксида азота, непосредственно влияют на концентрацию эндотелиальной нитроксидсинтазы в субстрате, что связано с состоянием сосудистого тонуса [31]. Физические тренировки увеличивают напряжение сдвига в сосудистом русле, увеличивая продукцию оксида

азота. Помимо вазодилатации, одним из эффектов оксида азота является влияние его на способность эритроцитов к деформации, что улучшает кровоток и доставку кислорода по микроциркуляторному руслу [32]. Улучшение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ССЗ может быть хорошо объяснено и повышением пикового потребления кислорода [33].

Кроме того, выявлен ряд механизмов влияния физических тренировок на ангиогенез, включая активацию деления существующих эндотелиальных клеток, формирование участков неоваскуляризации [34] и уменьшение уровня эндостатина в плазме [35].

Следует отметить, что по данным некоторых исследований, краткосрочная кардиологическая реабилитация на дому не показала существенного влияния на насосную функцию сердца у пациентов с ССЗ [36]. Только в одном опубликованном исследовании показано значимое улучшение фракции выброса левого желудочка при выполнении программы реабилитации как в стационарных, так и в домашних условиях [37]. Однако для оценки влияния программ домашней телереабилитации на функцию сердца все еще требуются более длительные исследования.

### **Мировой опыт применения телемедицинских технологий в кардиореабилитации**

При ССЗ реабилитация является одним из основных инструментов, используемых для улучшения качества жизни пациентов, главным образом путем изменения образа жизни. Однако, несмотря на доказанную эффективность, кардиореабилитация используется в клинической практике недостаточно. Во многих странах мира в программах участвуют лишь немногие из общего числа пациентов, имеющих показания к проведению кардиореабилитации. Об этом свидетельствуют результаты целого ряда исследований [7, 38], включая исследование ECRIS (European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey).

Не менее острой остается проблема приверженности пациентов к физической нагрузке в домашних условиях [39]. Основными проблемами стандартных программ реабилитации являются отсутствие индивидуального подхода к каждому пациенту и потеря контакта с медицинским персоналом на этапе реабилитации. Обращает на себя внимание и необходимость разработки научно обоснованных реабилитационных программ, включая поиск прогностически значимых, легко определяемых параметров мониторинга [40].

Применение телемедицинских технологий в кардиореабилитации направлено на решение вышеперечисленных проблем.

Глобальным источником информации по всем направлениям телемедицины и, в частности, телереабилитации, является Американская ассоциация теле-

медицины — American Telemedicine Association (<http://www.americantelemed.org>).

В Китае, в странах Европы и Северной Америки программы по реабилитации пациентов, перенесших большие сердечно-сосудистые события, имеют национальный масштаб благодаря организации и мониторингу на всех уровнях. Результаты реабилитационных программ хорошие. Это доказано не только по отчетам медицинских организаций, но и на основании исследований [41-43].

В одном из метаанализов, включавшем 29 исследований, опубликованном Hwang R и Marwick T, состояние пациентов, проходящих кардиореабилитацию в домашних условиях, достоверно улучшилось, что проявлялось в увеличении дистанции 6-минутной ходьбы и уровня пикового потребления кислорода [44]. Все пациенты проходили стандартизированную реабилитацию на велотренажере, беговой дорожке или выполняли прогулки на свежем воздухе рекомендуемое количество времени. Минимальное время физической нагрузки варьировалось от 50 до 300 мин в нед. [44]. Другие исследования также показывают, что программы сердечно-легочной реабилитации являются безопасными и эффективными для улучшения функциональных возможностей и качества жизни, а также для снижения частоты повторной госпитализации и смерти от всех причин у пациентов с ССЗ [45, 46].

Примером телереабилитации при ССЗ является система SAPHIRE [47]. Она состоит из велоэргометра с сенсорным экраном и беспроводными датчиками для регистрации ЭКГ, артериального давления и артериальной сатурации пациента в режиме реального времени. Контролирующий оператор может с помощью системы удаленного доступа подключиться к системе телереабилитации пациента для настройки характеристик физических упражнений, контроля состояния здоровья пациента во время выполнения программы реабилитации. Система SAPHIRE имеет три различные формы тренировок: постоянная интенсивность нагрузки, интервальная тренировка и контроль сердечного ритма. Если превышены какие-либо из контролируемых параметров, пациент получает предупреждение, чтобы уменьшить нагрузку или немедленно прервать выполнение упражнений.

Важное преимущество этой системы телереабилитации — общее для систем телездравоохранения. Пациенты могут следовать своей программе реабилитации на расстоянии (например, дома), экономя время и деньги, избегая ненужных путешествий и дискомфорта для пациента. Недостатки также распространены среди различных систем телереабилитации. К ним относятся ограниченная гибкость в использовании различных медицинских устройств, соответствующих различным потребностям пациентов.

Во многих исследованиях подчеркивается эффективность телереабилитации в домашних условиях. Исследование Piotrowicz E, et al. (2012) показало, что домашняя дистанционная кардиореабилитация (HTCR) является эффективным методом реабилитации для пациентов с сердечной недостаточностью [19]. Домашняя кардиологическая реабилитация с применением телекоммуникационных технологий может быть более доступной и приемлемой по сравнению со стационарной кардиологической реабилитацией. Другими исследователями было продемонстрировано, что 8-недельная обучающая программа по физической активности на дому была безопасна, эффективна и имела высокую приверженность среди пациентов с ССЗ, в т.ч. с имплантированными устройствами мониторинга [20].

Giallauria F, et al. оценивали эффективность программы телереабилитации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [48]. Отличительной особенностью исследования явилось разделение пациентов на три группы: первая группа проходила программу реабилитации в условиях реабилитационного центра, вторая группа проходила домашнюю реабилитацию без телемониторинга и третья группа — домашнюю реабилитацию с телекардиологическим мониторингом. Сеансы проводили 3 раза/нед. в течение 8 нед. Повышение физической работоспособности было сопоставимо у пациентов, проходивших реабилитацию в амбулаторном центре и дома с телемониторингом. Важно отметить, что пациенты, которые тренировались в домашних условиях без телемониторинга, не показали положительного эффекта программы реабилитации [48].

Некоторые исследования были сосредоточены на экономическом аспекте телереабилитации и показали снижение затрат на госпитализацию пациентов [49].

В заключении следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований подчеркивается важность дальнейших многоцентровых исследований телереабилитации для пациентов с ССЗ, потребность в технологическом развитии, в частности, интерактивных интеллектуальных телемедицинских систем с дистанционным управлением и повышенной совместимостью между устройствами. Обращает на себя внимание и необходимость разработки научно обоснованных реабилитационных программ, включая поиск прогностически значимых, легко определяемых параметров мониторинга.

### **Заключение**

Телереабилитация является перспективным направлением по улучшению качества, экономической эффективности и повышению доступности качественного медицинского обслуживания по многим специальностям. Внедрение телекоммуникационных технологий в сферу вторичной профилактики ССЗ в на-

стоящее время представляет собой широкий спектр программ, высокотехнологичных устройств и перспективных разработок. Разработанные на основе персонализированного подхода и грамотно применяемые технологии и методы телереабилитации при ССЗ помогают решить глобальную медико-социальную проблему — улучшение отдаленных результатов лечения. Данный подход к кардиореабилитации предполагает разработку индивидуальных программ, с учетом комплексного использования индивиду-

альных физиологических параметров, функционального состояния резервных возможностей организма и уровня психосоциальной адаптации, а также создание платформы телереабилитации пациентов с возможностью ее безопасного и эффективного использования, в т.ч. в домашних условиях.

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

### Литература/References

- Peretti A, Amenta F, Tayebati SK, et al. Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of Application. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies*. 2017;4(2):e7. doi:10.2196/rehab.7511.
- Richmond T, Peterson C, Cason J, et al. American Telemedicine Association's Principles for Delivering Telerehabilitation Services. *International Journal of Telerehabilitation*. 2017;9(2):63-68. doi:10.5195/ijt.2017.6232.
- Bashshur RL, Shannon GW, Smith BR, et al. The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management. *Telemed and e-Health*. 2014;20:769-800. doi:10.1089/tmj.2014.9981.
- Krupinski E, Bernard J. Standards and Guidelines in Telemedicine and Telehealth. *Healthcare*. 2014;2(1):74-93. doi:10.3390/healthcare2010074.
- Aronov AM, Pastushenko VL, Ivanov DO, et al. Contemporary aspects of innovative visualization digital medical technologies' introduction into clinical practice and education. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2018;9(4):5-11. (In Russ.) Аронов А.М., Пастушенко В.Л., Иванов Д.О., и др. Современные аспекты внедрения в лечебную практику и учебный процесс инновационных медицинских визуализационных цифровых технологий. *Педиатр*. 2018;9(4):5-11. doi:10.17816/PED945-11.
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. Sophia: Antipolis, 2012. p. 125. ISBN: 978-2-9537898-1-2.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6:7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6:7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;7:CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub2.
- Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;4:CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub4.
- Lima de Melo Ghisi G, Pesah E, Turk-Adawi K, et al. Cardiac Rehabilitation Models around the Globe. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9):260. doi:10.3390/jcm7090260.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
- Tarkova AR, Anisimova VD, Grazhdankin IO, et al. Multi-center randomized trial on the impact of "CONFIDENCE" communication program aimed at evaluating therapy adherence of patients with registered myocardial infarction who underwent successful revascularization by stenting or thrombolysis after discharge. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017;21(1):31-6. (In Russ.) Таркова А.Р., Анисимова В.Д., Гражданин И.О. и др. Многоцентровое рандомизированное исследование по влиянию программы коммуникаций "Доверие" на приверженность терапии пациентов с зарегистрированным инфарктом миокарда, перенесших успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболитической терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1):31-6. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-31-36.
- Frederix I, Vanhees L, Dendale P, Goetschalckx K. A review of telerehabilitation for cardiac patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2014;21(1):45-53. doi:10.1177/1357633x14562732.
- Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:408-13. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.277.
- Galea MD. Telemedicine in Rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2019;30(2):473-83. doi:10.1016/j.pmr.2018.12.002.
- Automation of processes, digital and information technologies in the management and clinical practice of a medical institution: scientific works. ed. Karpov OE. M.: Delovoy ekspres, 2016. p. 388. (In Russ.) Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды. под ред. Карпова О.Э. М.: Деловой экспресс, 2016. 388 с. ISBN: 978-5-89644-125-0.
- Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Predictors of a sustained response to exercise training in patients with chronic heart failure: A telemonitoring study. *American Heart Journal*. 2005;150(6):1240-7. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.035.
- Kouidi E, Farmakiotis A, Kouidis N, Deligiannis A. Transtelephonic electrocardiographic monitoring of an outpatient cardiac rehabilitation programme. *Clinical Rehabilitation*. 2006;20(12):1100-4. doi:10.1177/0269215506071256.
- Piotrowicz E, Jasionowska A, Banaszak-Bednarczyk M, et al. ECG telemonitoring during home-based cardiac rehabilitation in heart failure patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2012;18(4):193-7. doi:10.1258/jtt.2012.111005.
- Piotrowicz E, Zieliński T, Bodalski R, et al. Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices: a randomised controlled study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;22(11):1368-77. doi:10.1177/2047487314551537.
- Jehn M, Prescher S, Koehler K, et al. Tele-accelerometry as a novel technique for assessing functional status in patients with heart failure: Feasibility, reliability and patient safety. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):4723-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.171.
- Maddison R, Rawstorn JC, Stewart RAH, et al. Effects and costs of real-time cardiac telerehabilitation: randomised controlled non-inferiority trial. *Heart*. *BMJ*. 2018;105(2):122-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-313189.
- Klompsra L, Jaarsma T, Stromberg A. An in-depth, longitudinal examination of the daily physical activity of a patient with heart failure using a Nintendo Wii at home: A case report. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2013;45(6):599-602. doi:10.2340/16501977-1151.
- Nicholson VP, McKean M, Lowe J, et al. Six Weeks of Unsupervised Nintendo Wii Fit Gaming Is Effective at Improving Balance in Independent Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2015;23(1):153-8. doi:10.1123/japa.2013-0148.
- Vaughan N, Gabrys B, Dubey VN. An overview of self-adaptive technologies within virtual reality training. *Computer Science Review*. 2016;22:65-87. doi:10.1016/j.cosrev.2016.09.001.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/cir.0b013e31829b5b44.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):NP1-NP96. doi:10.1177/2047487316653709.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- WHO. Global action plan on physical activity 2018-2030. Geneva: World Health Organization. 2018. <http://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/gappa>.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Penka M, Grđić M, Steiner S, et al. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(12):13061311. doi:10.1160/th05-03-0158.
- Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of Physiology*. 2004;561(1):1-25. doi:10.1113/jphysiol.2004.068197.
- Chen Y-W, Wang C-Y, Lai Y-H, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine*. 2018;97(4):e9629. doi:10.1097/md.0000000000009629.

34. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103:2776-9. doi:10.1161/hc2301.092122.
35. Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. *British Journal of Sports Medicine*. 2007;42(2):126-9. doi:10.1136/bjism.2007.035188.
36. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Cardiac Function and Functional Capacity. *Congestive Heart Failure*. 2012;18(6):295-301. doi:10.1111/j.1751-7133.2012.00295.x.
37. Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. *Clinical Research in Cardiology*. 2009;98(10):635-42. doi:10.1007/s00392-009-0049-6.
38. Zwisler A-D, Bjarnason-Wehrens B, McGee H, et al. Can level of education, accreditation and use of databases in cardiac rehabilitation be improved? Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2011;19(2):143-50. doi:10.1177/1741826711398847.
39. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, et al. Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION): Design and rationale. *American Heart Journal*. 2007;153(2):201-11. doi:10.1016/j.ahj.2006.11.007.
40. Kamenskaya OV, Loginova IY, Doronin DV, et al. Factors of quality of life improvement after heart transplantation: predictive significance of cardiopulmonary exercise test. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):13-8. (In Russ.) Каменская О.В., Логинова И.Ю., Чернявский А.М., и др. Факторы повышения качества жизни после трансплантации сердца: прогностическая роль параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-13-18.
41. Batalik L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Rationale and design of randomized controlled trial protocol of cardiovascular rehabilitation based on the use of telemedicine technology in the Czech Republic (CR-GPS). *Medicine*. 2018;97(37):e12385. doi:10.1097/md.00000000000012385.
42. Xia T, Huang F, Peng Y, et al. Efficacy of Different Types of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on Coronary Heart Disease: a Network Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33(12):2201-9. doi:10.1007/s11606-018-4636-y.
43. Moghei M, Pesah E, Turk-Adawi K, et al. Funding sources and costs to deliver cardiac rehabilitation around the globe: Drivers and barriers. *International Journal of Cardiology*. 2019;276:278-86. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.089.
44. Hwang R, Marwick T. Efficacy of home-based exercise programmes for people with chronic heart failure: a meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16(5):527-35. doi:10.1097/hjr.0b013e32832e097f.
45. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac Rehabilitation Exercise and Self-Care for Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(6):540-7. doi:10.1016/j.jchf.2013.09.002.
46. Dangardt FJ, McKenna WJ, Lüscher TF, Deanfield JE. Exercise: friend or foe? *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(9):495-507. doi:10.1038/nrcardio.2013.90.
47. Busch C, Baumbach C, Willemsen D, et al. Supervised training with wireless monitoring of ECG, blood pressure and oxygen-saturation in cardiac patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2009;15(3):112-4. doi:10.1258/jtt.2009.003002.
48. Giallauria F, Lucci R, Pilerici F, et al. Efficacy of Telecardiology in improving the results of Cardiac Rehabilitation after acute myocardial infarction. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016;66(1). doi:10.4081/monaldi.2006.536.
49. Dinesen B, Haesum LKE, Soerensen N, et al. Using preventive home monitoring to reduce hospital admission rates and reduce costs: a case study of telehealth among chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Telemed Telecare*. 2012;18(4):221-5. doi:10.1258/jtt.2012.110704.

## Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.

В настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости кардиальной патологии у пожилых, причем как заболеваемость, так и скорость ее прогрессии отличается в разных половозрастных группах. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы могут быть связаны в т.ч. и с влиянием половых гормонов как непосредственно на миокард, так и на сигнальные системы, участвующие в регуляции гемоциркуляции. Так, эстроген влияет на механизмы вазодилатации, взаимосвязь гипоксии и ангиогенеза, формирование и развитие диастолической дисфункции левого желудочка, поэтому эстрогеновый дефицит является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение уровня андрогенов участвует в развитии таких патофизиологических механизмов, как старение, хроническая сердечная недостаточность (СН), а также ремоделирование сосудов. Многие исследования продемонстрировали существование обратной связи между уровнями половых гормонов и сердечно-сосудистым риском, заболеваемостью и смертностью. Однако попытки коррекции естественных отклонений гормонального фона показывают неоднозначные результаты. Необходимы дополнительные проспективные исследования для уточнения ролей различных половых гормонов в инициации сердечно-сосудистой патологии и непосредственно СН, а также оценки эффективности гормональной терапии у пациентов с ССЗ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, эстроген, тестостерон, половозрастные гормональные изменения.

**Отношения и деятельность:** нет.

ООО Международный медицинский центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия.

Сережина Е. К.\* — врач-терапевт, аспирант, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. Г. — главный врач, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

АД — артериальное давление, ГТ — гормональная терапия, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, Т — свободный тестостерон, ССС — сердечно-сосудистая система, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, DHEA — дегидроэпиандростерон, E2 — эстрадиол, HERS — Estrogen/progestin Replacement Study, MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, NT-proBNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, SHBG — гормон-связывающий пептид, WHI — Women's Health Initiative.

**Рукопись получена** 12.01.2020

**Рецензия получена** 30.01.2020

**Принята к публикации** 03.02.2020



**Для цитирования:** Сережина Е. К., Обрезан А. Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710

## The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure

Serezhina E. K., Obrezan A. G.

Currently, there is an increase in the incidence of cardiac disease in the elderly. Both the morbidity and progression rate differ in different age and sex groups. Age-related cardiovascular changes can also be associated with the influence of sex hormones both on the myocardium itself and on the signaling involved in the regulation of circulation. Estrogen affects the mechanisms of vasodilation, the relationship of hypoxia and angiogenesis, the development of left ventricular diastolic dysfunction. Therefore, estrogen deficiency is a risk factor for cardiovascular diseases. An increase in the androgen level is involved in pathophysiological mechanisms such as aging, heart failure, and vascular remodeling. Many studies have demonstrated the inverse relationship between sex hormone levels and cardiovascular risk, morbidity and mortality.

However, efforts to control the natural hormonal changes show mixed results. Additional prospective studies are needed to clarify the roles of various sex hormones in initiating cardiovascular disease and cardiac failure itself, as well as evaluating the effectiveness of hormone therapy in patients with cardiovascular disease.

**Key words:** heart failure, estrogen, testosterone, sex and age hormonal changes.

**Relationships and Activities:** none.

ООО International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg, Russia.

Serezhina E. K.\* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

\*Corresponding author:  
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

**Received:** 12.01.2020 **Revision Received:** 30.01.2020 **Accepted:** 03.02.2020

**For citation:** Serezhina E. K., Obrezan A. G. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3710. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3710

В настоящее время в связи со старением населения в развитых странах отмечается увеличение частоты встречаемости кардиальной патологии у пожилых. При этом следует отметить, что как заболеваемость, так и скорость прогрессии данной патологии у разных полов отличается в разных возрастных группах [1].

Выделяют несколько основных возрастных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС), вносящих вклад в патофизиологические механизмы реализации данной патологии. Во всех возрастах мужчины, по сравнению с женщинами, имеют более высокие абсолютные значения массы левого желудочка (ЛЖ), толщины стенок и размеров полости [2]. Однако с возрастом и поправкой на площадь поверхности тела, у женщин отмечается более ускоренный прирост толщины стенок ЛЖ, чем у мужчин, особенно, при наличии таких факторов риска (ФР), как артериальная гипертензия и сахарный диабет [3]. У женщин возрастное концентрическое ремоделирование миокарда встречается чаще, чем у мужчин, что может сопровождаться диастолической дисфункцией [4]. Было показано, что женщины демонстрируют более выраженное с возрастом систолическое скручивание и укорочение по окружности ЛЖ [5]. Такие структурные изменения миокарда у пожилых женщин могут быть связаны с повышенной преднагрузкой и дифференциальной экспрессией генов компонентов внеклеточного матрикса в состояниях перегрузки давлением [6]. Тем не менее степень, в которой эти результаты отражают большую распространенность сердечной недостаточности (СН) с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) у женщин и мужчин, остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Возрастные изменения сосудистой функции, такие как нарастание эндотелиальной дисфункции (ЭД) и артериальной жесткости, сопровождающееся повышением систолического артериального давления (АД) и пульсового давления, и маркеры старения сосудов также различаются между полами на протяжении всей жизни, что имеет значение для риска сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [7]. Мужчины имеют более выраженную ЭД и артериальную жесткость, чем женщины, по возрастному спектру вплоть до шестого десятилетия. Затем данные изменения быстрее прогрессируют у женщин. В то время как женщины в менопаузе имеют более низкий вегетативный тонус и барорецепторный ответ, а также лучшую общую сосудистую функцию, чем мужчины аналогичного возраста [8], женщины в постменопаузе имеют более жесткие артерии, чем их ровесники-мужчины [9].

Субклинические изменения в структуре артерий также различаются у мужчин и женщин. С возрастом распространенность утолщения комплекса интимамедиа сонных артерий (КИМ), кальцификации коро-

нарных артерий и атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий увеличивается у обоих полов, в то время как атеросклероз и коронарный кальций уменьшаются в более позднем возрасте преимущественно у женщин [9, 10]. Тем не менее, мужчины в целом чаще, чем женщины, имеют крупные и морфологически более опасные атеросклеротические бляшки с сопутствующим нарушением кровотока [10, 11], даже при контроле сопутствующей патологии.

Вышеописанные возрастные изменения ССС могут быть связаны в т.ч. и с влиянием половых гормонов как непосредственно на миокард, так и на сигнальные системы, участвующие в регуляции гемодинамики.

Приведенные возрастные изменения структуры и функции миокарда, более вероятно ассоциированные с гормональной дисфункцией, могут являться частью патофизиологического механизма реализации СН.

При этом правильно разделить патогенетическое участие дисгормональных влияний на развитие и прогрессирование СН на две составляющие: СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), преимущественно как следствие прогрессирования ишемической кардиопатии, и СНсФВ как результат диастолической дисфункции в контексте возрастного ремоделирования миокарда.

### Эстроген

У женщин в менопаузе уровень эстрадиола в 2 раза выше по сравнению с мужчинами-сверстниками, в то время как после менопаузы отмечается эстрогеновый дефицит и андрогенное доминирование гормонального фона.

Механизмы влияния эстрогенов на ССС многообразны. Эти гормоны влияют на диастолическую функцию ЛЖ путем регуляции: функции митохондрий, внутриклеточной транспортировки  $Ca^{2+}$ , переключения изоформ титина, а также гипертрофии миоцитов [12].

Эстрогены влияют на вазодилатацию. Например,  $17\beta$ -эстрадиол (E2) может позитивно регулировать синтез NO путем связывания с рецепторами эстрогена (ER) - $\alpha$  и - $\beta$ , которые присутствуют в эндотелиальных клетках [13, 14].

В то же время эстрогены влияют на ангиогенез, который необходим для физиологических процессов, таких как рост, реакция на длительные физические нагрузки, а также для нормализации патологических процессов, таких как гипертрофия и ишемия [15].

Формирование и рост кровеносных сосудов индуцируется рядом биологически активных молекул, синтезируемых в миокарде, регулирующих ангиогенез посредством различных сигнальных путей на геномном и негеномном уровнях [16-18].

Эстрогены оказывают стимулирующее действие на систему натрийуретических пептидов (НУП). Данные пептиды оказывают ангиогенное, антигипертрофическое и вазодилатирующее действие на ССС, а также являются ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой и адренергических систем [19].

Хотя физиологическая роль мозгового натрийуретического пептида (BNP) является кардиопротективной, патологически повышенные уровни N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) клинически используются для определения, прежде всего, СН, а также гипертрофии левого желудочка, дисфункции и ишемии миокарда [20]. Более высокие уровни NT-proBNP среди лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ, связаны с повышенным риском их развития, а также СН [21] и сердечно-сосудистой смертности [22].

В общей популяции уровень НУП выше у женщин по сравнению с мужчинами [23]. Эстрогеновый дефицит и андрогенное predominирование в гормональном фоне обуславливают пониженные уровни BNP и NT-proBNP в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе и мужчинами [19, 24].

Несколько крупных исследований показали, что у женщин с ранней менопаузой уровень NT-proBNP был высоким, в то время как повышение возраста менопаузы было ассоциировано с более низким уровнем NT-proBNP, поэтому ранняя менопауза является ФР СН [25].

Более того, ряд исследований показал, то активация  $\beta$ -рецепторов к эстрогену непосредственно ингибирует индуцированную ангиотензином II гипертрофию миоцитов [26].

Таким образом, пониженные уровни эстрогена у женщин в постменопаузе как напрямую, так и опосредованно приводят к нарушению вазодилатации, взаимосвязи гипоксии и ангиогенеза, формированию и развитию диастолической дисфункции ЛЖ и СНсФВ.

Несмотря на глубокую изученность влияния эстрогена на ССС, в настоящий момент нет данных о влиянии восстановления уровня E2 и гормональной терапии на развитие или прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ или СНсФВ, и еще предстоит выяснить, может ли данная длительная медикаментозная коррекция менопаузы снизить развитие данных патологий. Немногие проведенные исследования показывают противоречивые эффекты гормональной терапии (ГТ), а риски перевешивают ее преимущества. Так, клинические испытания с использованием ГТ показали, с одной стороны, улучшение сократительной способности, например, при гипертонии, и фактическое увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, с другой [27]. Анализируя данное противоречие можно предположить, что эффект может зависеть от типа

вводимого эстрогена, способа введения, а также времени и частоты применения препаратов [28].

Прошедшие рандомизированные контролируемые исследования, такие как Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI), в которых изучались эффекты конъюгированных эстрогенов лошади у пожилых женщин с выявленным ССЗ (HERS) или при его обычном риске (WHI), не смогли продемонстрировать защитные сосудистые эффекты при ГТ. В то же время необходимо отметить, что средний возраст участников WHI (первичное профилактическое исследование) составлял 63 года, а средний возраст HERS (вторичное профилактическое исследование) составлял 67 лет, более чем на десять лет превышая средний возраст естественной менопаузы.

Интересно, когда результаты WHI были стратифицированы по возрасту и времени инициации терапии относительно начала менопаузы, более благоприятные результаты были очевидны у более молодых, чем у пожилых женщин, т.е. у тех, кто пережил менопаузу совсем недавно [29].

Представленные данные подтверждают концепцию "временной гипотезы", в которой ГТ может оказывать защитное воздействие на ССЗ у более молодых женщин в раннем менопаузальном периоде, но может оказывать нейтральное или неблагоприятное влияние на сосудистый риск, если начнется после наступления менопаузы.

### Андрогены

Тестостерон, основной половой гормон для мужчин, так же как и эстрогены, демонстрирует кардио-защитную функцию [30, 31]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что среди мужчин низкий уровень тестостерона связан с учащением ССЗ [32]. Это обусловлено следующими влияниями мужских половых гормонов на ССС.

Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выявило, что при более высоком уровне свободного тестостерона и более низком — гормон-связывающего пептида (SHBG), отмечается увеличение массы миокарда ЛЖ у обоих полов, однако концентрическое ремоделирование было выявлено только у женщин. Данный показатель у мужчин без увеличения отношения масса/объем может представлять собой физиологическое ремоделирование, в то время как концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ у женщин приводит к его диастолической дисфункции [33]. Данное исследование показало, что фракция выброса ЛЖ оставалась выше у женщин, чем у мужчин, в течение всего периода наблюдения. Эти изменения согласуются с вышеописанными патофизиологическими механизмами, реализующимися в период менопаузы и приводящими к СНсФВ.

Интересно, что это же исследование показало, что более высокое соотношение тестостерон/эстрадиол и более низкие уровни эстрадиола у женщин были связаны с повышенным риском СНФВ, но не с СНсФВ. [12]

Еще одним патофизиологическим механизмом, вносящим вклад в формирование и развитие СНсФВ, является периваскулярный фиброз микроциркуляторного русла [34].

Андрогены могут влиять на формирование сердечного фиброза за счет повышения уровня TGF- $\beta$ , который, как известно, вызывает отложение внеклеточного матрикса, предрасполагающее мужчин к фиброзу миокарда [35].

Последние исследования по измерению эндогенных половых гормонов показали, что андрогены могут играть более значительную роль в регуляции BNP путем ингибирования его продукции, нежели описанные выше влияния эстрогена [19].

Было выявлено, что более андрогенная структура половых гормонов (более высоко биодоступный тестостерон, свободный тестостерон (Т) и дегидроэпиандростерон (DHEA) и более низкий SHBG) была связана с более низкими исходными уровнями NT-proBNP как у мужчин, так и у женщин в постменопаузе [36]. Женщины с самым высоким показателем свободного Т имели самые низкие уровни NT-proBNP в начале исследования, однако со временем у них было отмечено наибольшее увеличение NT-proBNP, что может отражать развитие внезапного субклинического ССЗ и последующее компенсаторное повышение уровней NT-proBNP, особенно, у тех, у кого отмечался низкий исходный NP. Связь между андрогенами и большим изменением NT-proBNP также помогает объяснить более высокую частоту ССЗ у мужчин и женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, у которых уровень андрогена относительно ниже, чем у женщин в постменопаузе. Некоторые результаты показывают, что более высокий уровень данных гормонов может выявить людей с более высоким риском ССЗ. Glisic M, et al. также показали, что связи андрогенов с уровнями NT-proBNP более устойчивы у женщин, чем у мужчин, что ранее не выявлялось. Это говорит о том, что уровни половых гормонов могут влиять на изменение NT-proBNP у женщин в большей степени, чем у мужчин, что отражает относительное увеличение риска СНсФВ у женщин по сравнению с мужчинами [33].

### SHBG

Помимо тестостерона на систему НУП оказывает влияние SHBG.

Основная роль SHBG заключается в транспорте половых стероидов с кровотоком в экстраваскулярные ткани-мишени. Последние исследования показали, что SHBG может непосредственно обеспе-

чить передачу сигналов на клеточной поверхности, и реализует сигнальную функцию половых гормонов через активацию специфического плазменного рецептора [37]. Тестостерон обладает более высокой аффинностью связывания с SHBG, чем эстрадиол, поэтому SHBG регулирует баланс между биодоступным тестостероном и эстрогенами. Было выдвинуто предположение, что SHBG играет косвенную роль в повышении уровней NT-pro BNP, связывая больше тестостерона, который отрицательно влияет на НУП. Учитывая их кардиозащитные эффекты, низкий уровень NT-proBNP может объяснить сердечно-сосудистый риск и резистентность к инсулину в связи с низкими уровнями SHBG у женщин без известных заболеваний сердца.

По данным исследования [38] уровни NT-proBNP были положительно связаны с уровнями SHBG у женщин, не страдающих ожирением в пре- и постменопаузе, без известных заболеваний сердца, и эти значимые корреляции сохранялись после корректировки на возраст и индекс массы тела. При введении агониста GnRH концентрация NT-proBNP и SHBG в сыворотке снижались. Исследование влияния пероральных эстрогенов показало, что данная терапия приводит к увеличению SHBG, который связывает больше тестостерона и, следовательно, приводит к повышению уровней NT-proBNP [41].

Получены данные, что более низкие уровни SHBG связаны с более низкими уровнями NT-proBNP как у женщин до, так и в постменопаузе [33, 38].

Более того, по результатам Фрамингемского исследования было выявлено, что каждое единичное увеличение SHBG связано с увеличением NT-proBNP на 19% среди мужчин и увеличением NT-proBNP на 40% среди молодых взрослых женщин с поправкой на клинические ковариаты [20].

### Дегидроэпиандростерон (DHEA)

Другой андроген DHEA, и особенно его производное, DHEA сульфат (DHEA-S), являются одними из самых распространенных циркулирующих стероидных гормонов.

У обоих полов пики уровня DHEA и DHEA-S в сыворотке происходят ко второму десятилетию, а затем неуклонно снижаются в среднем примерно на 10% за десятилетие. Механизмы непосредственного биологического действия DHEA еще не описаны. Однако известно, DHEA-S превращается в тестостерон или 17 $\beta$ -эстрадиол, и поэтому до конца не ясно, оказывает ли DHEA прямое воздействие или действует после преобразования в эти гормоны [39].

Многочисленные наблюдения показали отрицательную корреляцию между уровнями этих гормонов и возрастными изменениями ССС, что определяется возникновением ряда расстройств, включая ССЗ, и повышением уровня смертности. Некоторые иссле-

дования сообщают об ингибирующей роли DHEA-S в развитии таких патофизиологических механизмов, как старение, хроническая СН (особенно в связи с окислительным стрессом), а также ремоделирование сосудов, возникающее при легочной артериальной гипертензии [40].

Недавние данные показывают, что в ССС, включая миокард, есть рецепторы связывания DHEA. Следовательно, DHEA может оказывать непосредственное влияние на данную систему и играть роль в развитии кардиальной патологии независимо от собственного сульфатированного производного. Однако на сегодняшний день мало что известно о роли DHEA и DHEA-S в риске ССЗ, включая СН. Тем не менее есть данные, несмотря на то, что более высокие уровни DHEA-S были связаны с несколькими основными ФР ССЗ, такими как повышение общего холестерина и АД, они не были связаны с риском смертельных ССЗ [41]. Данное исследование выявило, что средние концентрации DHEA-S значительно ниже у людей с ССЗ в анамнезе.

Роль DHEA и DHEA-S была изучена в контексте функции эндотелия у пациентов с ФР коронарных заболеваний. Результаты выявили положительную корреляцию между DHEA-S и процентной долей дилатации сосудов (маркером эндотелиальной функции) [40]. Эта корреляция не зависела от других коронарных ФР, таких как возраст, индекс массы тела, АД, общий холестерин липопротеинов высокой плотности, уровни глюкозы натощак или курения.

Недавние исследования оценивали, связан ли DHEA-S с развитием атеросклероза сонных артерий, ситуацией, прогнозирующей сердечно-сосудистые осложнения. Например, измерение толщины КИМ, объема кровотока и функции эндотелия (объем опос-

редованной дилатации) было выполнено с помощью ультразвукового исследования сонных артерий у 419 японских пациентов обоих полов с сердечно-сосудистыми ФР, и КИМ обратно коррелировали с уровнями DHEA-S у мужчин, но не у женщин [41].

Несмотря на то, что многие обсервационные исследования, проведенные в течение десятилетий, продемонстрировали существование значительной обратной связи между уровнями DHEA-S и сердечно-сосудистым риском, заболеваемостью и смертностью, чтобы отличить гормональный дефицит, непосредственно ответственный за наблюдаемое заболевание, и гормон, выступающий в качестве маркера биологического возраста (возможно, основной причины повышения частоты патологий), необходимо проведение большего количества наблюдений.

Таким образом, многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов влияния половых гормонов на ССС, выявили значимые корреляции между формированием и развитием кардиальной патологии в связи с меняющимся с возрастом гормональным фоном. Нами убедительно продемонстрированы половозрастные различия в механизмах формирования и прогрессии СН. В то же время попытки коррекции естественных отклонений гормонального фона показывают неоднозначные и зачастую противоречивые результаты. Требуется проведение большего количества дополнительных проспективных исследований для уточнения ролей различных половых гормонов в инициации сердечно-сосудистой патологии и непосредственно СН, а также оценки эффективности ГТ у пациентов с ССЗ.

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

## Литература/References

- Savarese G, Lundcor LH. Global Public Health Burden of Heart Failure Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25:2.
- Eng J, McClelland RL, Gomes AS, et al. Adverse Left Ventricular Remodeling and Age Assessed with Cardiac MR Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Radiology. 2016;278(3):714-22. doi:10.1148/radiol.2015150982.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;122:570-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
- Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2014;16:535-42. doi:10.1002/ejhf.67.
- Yoneyama K, Gjesdal O, Choi EY, et al. Age, sex, and hypertension-related remodeling influences left ventricular torsion assessed by tagged cardiac magnetic resonance in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation. 2012;126:2481-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093146.
- Tadic M, Cuspidi C, Plein S, et al. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. J Clin Med. 2019;8(6):792. doi:10.3390/jcm8060792.
- Beale AL, Nanayakkara S, Kaye DM. Impact of Sex on Ventricular-Vascular Stiffness and Long-Term Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: TOPCAT Trial Substudy. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012190. doi:10.1161/JAHA.119.012190.
- Joshi H, Edgell H. Sex differences in the ventilatory and cardiovascular response to supine and tilted metaboreflex activation. Physiol Rep. 2019;7(6):e14041. doi:10.14814/phy2.14041.
- Zhang B, Miller VM, Miller JD. Influences of Sex and Estrogen in Arterial and Valvular Calcification. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:622. doi:10.3389/fendo.2019.00622.
- Sangiorgi G, Roversi S, Biondi G, et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation. Journal of Vascular Surgery. 2013;57:338-44. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.052.
- Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, et al. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study. Stroke. 2010;41:1630-5. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581306.
- Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2555-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.083.
- Nevzati E, Shafiqhi M, Bakhtian KD, et al. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Acta Neurochirurgica Supplement. Springer, Cham. 2014;120. doi:10.1007/978-3-319-04981-6\_24.
- Fandino J, Marbacher S, Fathi A-R, et al. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 141-5. ISBN 978-3-319-04981-6.
- Barnabas O, Wang H, Gao X-M. Role of estrogen in angiogenesis in cardiovascular diseases. J Geriatr Cardiol. 2013;10:377-82. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.008.
- Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. J Clin Invest. 2011;121:2278-89. doi:10.1172/JCI46322.
- Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev. 2008;22:1276-312. doi:10.1101/gad.1653708.

18. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:600-6. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
19. Lam CSP, Cheng S, Choong K, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:618-26. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.042.
20. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, et al. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(11):960-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.049.
21. Nambi V, Liu X, Chambless LE, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker approach to predict heart failure risk-the atherosclerosis risk in communities study. *Clin Chem.* 2013;59(12):1802-10. doi:10.1373/clinchem.2013.203638.
22. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J.* 2010;31(1):120-7. doi:10.1093/eurheartj/ehp420.
23. Ebong I, Watson K, Goff D, et al. Association of menopause age and N-terminal pro brain natriuretic peptide: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2015;22(5):527-33. doi:10.1097/GME.0000000000000342.
24. Kallen A, Pal L. Cardiovascular disease and Ovarian function. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:258-67. doi:10.1097/GCO.0b013e3283488a21.
25. Ebong IA, Watson KE, Goff DC, et al. Age at Menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2014;21:585-91. doi:10.1097/GME.000000000000138.
26. Pedram A, Razandi M, Lubahn D, et al. Estrogen inhibits cardiac hypertrophy: role of estrogen receptor- $\beta$  to inhibit calcineurin. *Endocrinology.* 2008;149:3361-9. doi:10.1210/en.2008-0133.
27. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.
28. Gervall MO, Stevenson JC. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist.* 2017;9(1). doi:10.1211/CP.2017.20202066.
29. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
30. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials.* 2012;7(1):47-70. doi:10.2174/157488712799363253.
31. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: A meta-analysis. *Heart.* 2011;97:870. doi:10.1136/hrt.2010.210757.
32. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000272. doi:10.1161/JAHA.113.000272.
33. Glisica M, Rojasa LZ, Asllanaja E, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. *International Journal of Cardiology.* 2018;26:189-195. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.008.
34. Alex L, Russo I, Holoborodko V, et al. Characterization of a mouse model of obesity-related fibrotic cardiomyopathy that recapitulates features of human heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2018;315:H934-49. doi:10.1152/ajpheart.00238.2018.
35. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:549-74. doi:10.1007/s00018-013-1349-6.
36. Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, et al. Sex Hormone Levels and Change in Left Ventricular Structure Among Men and Post-Menopausal Women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas.* 2018;108:37-44. doi:10.1016/j.maturitas.2017.11.006.
37. Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G, et al. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010;316(1):86-92. doi:10.1016/j.mce.2009.09.012.
38. Yasui T, Matsui S, Saijo, A, et al. Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and sex hormone-binding globulin in non-obese peri- and postmenopausal women. *Clinica Chimica Acta.* 2010;411(3-4):280-4. doi:10.1016/j.cca.2009.11.025.
39. Mannic T, Viguie J, Rossier MF. In Vivo and in Vitro Evidences of Dehydroepiandrosterone Protective Role on the Cardiovascular System. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(2):e24660. doi:10.5812/ijem.24660.
40. Baird GL, Archer-Chicko C, Barr RG, et al. Lower DHEA-S levels predict disease and worse outcomes in post-menopausal women with idiopathic, connective tissue disease- and congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(6):1800467. doi:10.1183/13993003.00467-2018.
41. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):310-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011.

# АТТЕНТО®

амлодипин + оломесартана медоксомил

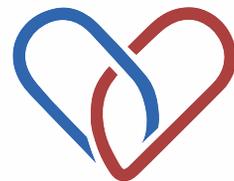
## Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД<sup>1,2</sup>



Кардио- и ангиопротективный эффект<sup>3\*</sup>



### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенито®

**Показания к применению:** Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к оломесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

**С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функциональный класс по классификации NYHA; хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

**Способ применения и дозы:** Препарат Аттенито® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза оломесартана медоксомила составляет 40 мг.

**Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенито® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

**Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенито® ЛП - 003818-191219.**

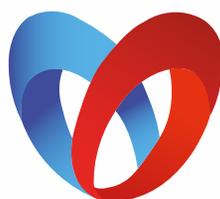
\* Оломесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней

АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,  
<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.  
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.  
3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1.S13-7



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ