



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Диагностические исследования в РФ:  
во время пандемии COVID-19. INCAPS COVID 2

Липидный спектр у пациентов с COVID-19:  
Зависимость от исхода острого периода. АКТИВ

Липидный обмен и тяжесть COVID-19

Инфекционный и небактериальный  
тромбоэндокардит у больных с постковидным  
вирусно-иммунным миокардитом

Мобильные приложения для борьбы с курением,  
применение для коррекции психосоциальных  
и поведенческих факторов риска

Пути повышения приверженности к АГТ

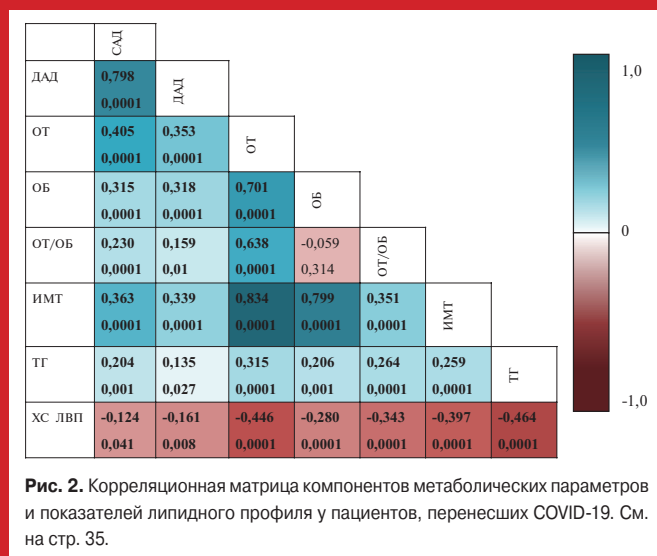
Составляющие этического взаимодействия  
в клинической работе

Конституционное право лиц с ССЗ на медицинскую  
помощь: особенности правового регулирования

Воздействие на автономную регуляцию  
сердечно-сосудистой системы как стратегическое  
направление лечения АГ, нарушений ритма и СН

## В ФОКУСЕ:

Актуальные проблемы в кардиологии



для лечения аг

[illegible]



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Свидетельство № 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 (2021) 3,114**  
**импакт-фактор (2021) 2,135**

**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., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 27 (9) 2022**

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

*Галевич 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

*Капиталов В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Кобякова О. С.* (Москва) д.м.н., профессор

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

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

*Никулина С. Ю.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

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

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

*Стародубов В. И.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

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

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*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

*Таратухин Е. О.* (Москва) к.м.н., доцент

## Адрес Редакции:

119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО "Силиция-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 Торбицки (Польша)*

*Ярле Вааге (Норвегия)*

*Панагиотис Вардас (Греция)*

*Маргус Виигимаа (Эстония)*

*Хосе-Луис Заморано (Испания)*

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*

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

**Выпускающие редакторы**

*Рыжов Е. А.*

*Рыжова Е. В.*

**Научный редактор** *Морозова Е. Ю.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

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

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

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](mailto: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 (2021) 3,114  
Impact-factor (2021) 2,135**

**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.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.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

**№ 27 (9) 2022**

*founded in 1996*

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

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

*Yury 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

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg) MScD

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

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)

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

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

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

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

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. Dzemeshkevich* (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)

*Panagiotis Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

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

**Secretary** *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

**Assistant Managing Editors**

*Evgeny A. Ryzhov*

*Elena V. Ryzhova*

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

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

**Design, desktop publishing** *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Синицын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н. и др.  
Анализ восстановления объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации во время пандемии COVID-19: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID 2 под эгидой Международного агентства по атомной энергии
- Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О. и др.  
Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2"
- Карасева А. А., Евдокимова Н. Е., Стрюкова Е. В., Худякова А. Д., Логвиненко И. И.  
Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска
- Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.  
Динамика распространенности артериальной гипотензии с неблагоприятным прогнозом в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки
- Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Какаджикова Д. Г., Голованова У. В., Вараксин Г. А.  
Оценка качества мобильных приложений для борьбы с курением и возможности их применения для коррекции психосоциальных и поведенческих факторов риска кардиоваскулярной патологии
- Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Айду Э. А., Капустина А. В., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А.  
Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме
- Вискер Я. Ю., Молчанов А. Н.  
Среднеотдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда с применением коронарной эндартерэктомии при диффузном поражении коронарного русла

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г.  
Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией
- Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Бурцев Ю. П., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В.  
Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии

### ORIGINAL ARTICLES

- 7 Ansheles A. A., Sergienko V. B., Sinitsyn V. E., Vakhromeeva M. N., Kokov A. N., et al.  
Analysis of the restoration of cardiology diagnostics scope in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic: results of the Russian segment of the INCAPS COVID 2 study under the auspices of the International Atomic Energy Agency
- 16 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Yu. N., Konradi A. O., et al.  
Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors"
- 31 Karaseva A. A., Evdokimova N. E., Stryukova E. V., Khudyakova A. D., Logvinenko I. I.  
Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents
- 37 Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.  
Trends in the prevalence of hypotension with an unfavorable prognosis in populations of the Russian Federation and the United States of America
- 42 Zamyatin K. A., Nozdrachev D. I., Kakadzhikova D. G., Golovanova U. V., Varaksin G. A.  
Assessment of the quality of mobile applications for smoking cessation and its potential for the modification of psychosocial and behavioral risk factors for cardiovascular disease
- 49 Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Aidu E. A., Kapustina A. V., Trunov V. G., Balanova Yu. A., Efanov A. Yu., Shalnova S. A.  
Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle
- 59 Visker Ya. Yu., Molchanov A. N.  
Mid-term outcomes of surgical myocardial revascularization using coronary endarterectomy in diffuse coronary artery disease

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 68 Libov I. A., Moiseeva Yu. N., Komarova A. G.  
Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients
- 76 Boytsov S. A., Karpov Yu. A., Logunova N. A., Burtsev Yu. P., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V.  
Ways to increase adherence to antihypertensive therapy

Faruk Aydinylmaz, Hamza Sunman, Engin Algül, Ayşenur Özkaya İbiş, Nail Burak Özbeyaz, İlkin Guliyev, Muhammed Erzurum, Tolga Çimen, Murat Tulmaç  
The effect of ticagrelor and clopidogrel on angiographic parameters according to diabetic status in patients with ST elevation myocardial infarction

83 Faruk Aydinylmaz, Hamza Sunman, Engin Algül, Ayşenur Özkaya İbiş, Nail Burak Özbeyaz, İlkin Guliyev, Muhammed Erzurum, Tolga Çimen, Murat Tulmaç  
Влияние тикагрелора и клопидогреля на ангиографические показатели в зависимости от статуса сахарного диабета у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

## СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартау Н. Э., Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Михайлов Е. Н., Баранова Е. И., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Саласюк А. С., Галагудза М. М.

Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности

92 Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Zvartau N. E., Nedogoda S. V., Lopatin Yu. M., Sitnikova M. Yu., Mikhailov E. N., Baranova E. I., Galyavich A. S., Duplyakov D. V., Salasyuk A. S., Galagudza M. M.  
Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А., Лутохина Ю. А., Новосадов В. М., Савина П. О., Зайцев А. Ю., Куклева А. Д., Рубцова С. Е., Кривцова С. Н., Недоступ А. В.

Инфекционный и небактериальный тромбоэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом

105 Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Kogan E. A., Lutokhina Yu. A., Novosadov V. M., Savina P. O., Zaitsev A. Yu., Kukleva A. D., Rubtsova S. E., Krivtsova S. N., Nedostup A. V.  
Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шнайдер Я. Э., Шайдюк О. Ю.  
Составляющие этического взаимодействия в клинической работе

118 Taratukhin E. O., Kudinova M. A., Shneider Ya. E., Shaydyuk O. Yu.  
The components of clinical interaction ethics

Алебастрова И. А.

Конституционное право лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на медицинскую помощь: особенности правового регулирования и гарантии реализации

124 Alebastrova I. A.  
Constitutional right of cardiovascular patients to health care: legal regulation and guarantees of implementation

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ким З. Ф., Галявич А. С., Нуриева Л. М., Баязова Н. И.  
Кожные проявления вторичной дислипидемии: клинический случай

130 Kim Z. F., Galyavich A. S., Nurieva L. M., Bayazova N. I.  
Skin manifestations of secondary dyslipidemia: a case report

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н., Замытин К. А.  
Эффективность основанных на майндфулнес методов психотерапии, релаксации и редукции стресса при артериальной гипертензии и регипертензивных состояниях: систематический обзор

134 Nozdrachev D. I., Solovieva M. N., Zamyatin K. A.  
Effectiveness of mindfulness-based therapy, stress reduction in hypertension and prehypertension: a systematic review

Григорьева И. Н.

Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты

142 Grigorieva I. N.  
Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version



## Анализ восстановления объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации во время пандемии COVID-19: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID 2 под эгидой Международного агентства по атомной энергии

Аншелес А. А.<sup>1</sup>, Сергиенко В. Б.<sup>1</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Вахромеева М. Н.<sup>3</sup>, Коков А. Н.<sup>4</sup>, Завадовский К. В.<sup>5</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>6</sup>, Каралкин А. В.<sup>7</sup>, Шурупов И. В.<sup>8</sup>, Поспелов В. А.<sup>9</sup>, Мигунова Е. В.<sup>10</sup>, Сайфуллина Г. Б.<sup>11</sup>, Дарий О. Ю.<sup>8</sup>, Журавлев К. Н.<sup>12</sup>, Ицкович И. Э.<sup>13</sup>, Гагарина Н. В.<sup>14</sup>, Hirschfeld C.<sup>15,16</sup>, Williams M. C.<sup>17</sup>, Shaw L. J.<sup>18</sup>, Malkovskiy E.<sup>15,19,20</sup>, Better N.<sup>21</sup>, Cerci R.<sup>22</sup>, Dorbala Sh.<sup>23</sup>, Karthikeyan G.<sup>24</sup>, Pascual T. N. B.<sup>25</sup>, Villines T. C.<sup>26</sup>, Vitola J. V.<sup>22</sup>, Cohen Y.<sup>27</sup>, Randazzo M.<sup>15</sup>, Sewanan L.<sup>15</sup>, Pynda Y.<sup>28</sup>, Dondi M.<sup>28</sup>, Paez D.<sup>28</sup>, Einstein A. J.<sup>15,19,29</sup> от имени группы исследователей INCAPS COVID 2

**Цель.** Оценить динамику объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Материал и методы.** В онлайн-опросе, организованном Отделом здоровья человека Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), содержащем вопросы касательно изменений в рабочем процессе диагностических лабораторий и объемов кардиологических исследований в период с марта 2019г (до пандемии) по апрель 2020г (первая волна пандемии) и апрель 2021г (этап восстановления), приняли участие 15 Российских медицинских центров из 5 городов.

**Результаты.** Снижение объемов исследований к апрелю 2020г на 59,3% по сравнению с мартом 2019г; к апрелю 2021г прекратилось и сменилось ростом (+7,1% в абсолютном значении, коэффициент восстановления — 112,1%). Наибольший прирост коснулся рутинных исследований — эхокардиографии (+11,6%), стресс-эхокардиографии (+18,7%), стресс-однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (+9,7%), в меньшей мере компьютерно-томографической ангиографии (+7,0%) и магнитно-резонансной томографии в покое (+6,6%). Объем выполнения стресс-электрокардиографии, стресс-магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии для диагностики эндокардита в апреле 2021г по сравнению с мартом 2019г снизился на 10,3%, 63,2% и 62,5%, соответственно.

**Заключение.** Благодаря возобновлению приема пациентов на кардиологические исследования в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, с учетом принятых противоэпидемических мер и определенных изменений в рабочем процессе, произошло восстановление объема исследований в большинстве включенных центров.

**Ключевые слова:** COVID-19, диагностические исследования в кардиологии.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний МинОбрНауки России, Кемерово, Россия; <sup>5</sup>НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия; <sup>6</sup>ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>7</sup>ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>8</sup>ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия; <sup>9</sup>ГБУЗ ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>10</sup>ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>11</sup>ГБУЗ МКДЦ, Казань, Россия; <sup>12</sup>ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>14</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>15</sup>Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; <sup>16</sup>Division of Cardiology, Weill Cornell Medical College and NewYork-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; <sup>17</sup>BHF Center for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; <sup>18</sup>Blavatnik Family Women's Health Research Institute, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA; <sup>19</sup>Seymour, Paul, and Gloria Milstein Division of Cardiology, Columbia University Irving Medical Center and New

York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; <sup>20</sup>Columbia College, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>21</sup>Departments of Nuclear Medicine and Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>22</sup>Quanta Diagnostico por Imagem, Curitiba, Brazil; <sup>23</sup>Departments of Medicine and Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>24</sup>All Indian Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>25</sup>Philippines Nuclear Research Institute, Manila, Philippines; <sup>26</sup>Division of Cardiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>27</sup>Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; <sup>28</sup>Division of Human Health, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; <sup>29</sup>Department of Radiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.

Аншелес А. А.\* ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко В. Б. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Синицын В. Е. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Вахромеева М. Н. ORCID: 0000-0002-2268-6969, Коков А. Н. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Завадовский К. В. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Рыжкова Д. В. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Каралкин А. В. ORCID: 0000-0002-7555-6308, Шурупов И. В. ORCID: 0000-0002-2154-474X, Поспелов В. А. ORCID: нет, Мигунова Е. В. ORCID: 0000-0001-7521-487X, Сайфуллина Г. Б. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Дарий О. Ю. ORCID: 0000-0003-0140-8166, Журавлев К. Н. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Ицкович И. Э. ORCID: 0000-0001-8352-3955, Гагарина Н. В. ORCID: 0000-0003-4563-3277, Hirschfeld C. ORCID: 0000-0001-6421-548X, Williams M. C. ORCID: 0000-0001-5807-5281, Shaw L. J. ORCID: 0000-0003-1268-1491, Malkovskiy E. ORCID: 0000-0002-9027-7497, Better N. ORCID: нет, Cerci R. ORCID: 0000-0002-3913-7181, Dorbala Sh. ORCID: 0000-0003-1462-1185, Karthikeyan G. ORCID: 0000-0002-2073-2917, Pascual T. N. B. ORCID: нет, Villines T. ORCID: 0000-0003-2674-3702, Vitola J. V. ORCID: нет, Cohen Y. ORCID: нет, Randazzo M. ORCID: 0000-0002-7998-2582, Sewanan L. ORCID: 0000-0003-2629-1865, Pynda Y. ORCID: нет, Dondi M. ORCID: 0000-0003-2761-1859, Paez D. ORCID: 0000-0001-9268-0979, Einstein A. J. ORCID: 0000-0003-2583-9278.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, МАГАТЭ — Международное агентство по атомной энергии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 29.07.2022

Рецензия получена 18.08.2022

Принята к публикации 25.08.2022



**Для цитирования:** Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Синицын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н., Завадовский К. В., Рыжкова Д. В., Каралкин А. В., Шурупов И. В., Поспелов В. А., Мигунова Е. В., Сайфуллина Г. Б., Дарий О. Ю., Журавлев К. Н., Ицкович И. Э., Гагарина Н. В., Hirschfeld C., Williams M. C.,

Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Karthikeyan G., Pascual T. N. B., Villines T., Vitola J. V., Cohen Y., Randazzo M., Sewanan L., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J. Анализ восстановления объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской

Федерации во время пандемии COVID-19: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID 2 под эгидой Международного агентства по атомной энергии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5170. doi:10.15829/1560-4071-2022-5170. EDN CWJLPD

## Analysis of the restoration of cardiology diagnostics scope in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic: results of the Russian segment of the INCAPS COVID 2 study under the auspices of the International Atomic Energy Agency

Ansheles A. A.<sup>1</sup>, Sergienko V. B.<sup>1</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Vakhromeeva M. N.<sup>3</sup>, Kokov A. N.<sup>4</sup>, Zavadovsky K. V.<sup>5</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>6</sup>, Karalkin A. V.<sup>7</sup>, Shurupova I. V.<sup>8</sup>, Pospelov V. A.<sup>9</sup>, Migunova E. V.<sup>10</sup>, Sayfullina G. B.<sup>11</sup>, Dariy O. Yu.<sup>8</sup>, Zhuravlev K. N.<sup>12</sup>, Itskovich I. E.<sup>13</sup>, Gagarina N. V.<sup>14</sup>, Hirschfeld C.<sup>15,16</sup>, Williams M. C.<sup>17</sup>, Shaw L. J.<sup>18</sup>, Malkovskiy E.<sup>15,19,20</sup>, Better N.<sup>21</sup>, Cerci R.<sup>22</sup>, Dorbala Sh.<sup>23</sup>, Karthikeyan G.<sup>24</sup>, Pascual T. N. B.<sup>25</sup>, Villines T. C.<sup>26</sup>, Vitola J. V.<sup>22</sup>, Cohen Y.<sup>27</sup>, Randazzo M.<sup>15</sup>, Sewanan L.<sup>15</sup>, Pynda Y.<sup>28</sup>, Dondi M.<sup>28</sup>, Paez D.<sup>28</sup>, Einstein A. J.<sup>15,19,29</sup> on behalf of the INCAPS COVID research group

**Aim.** To assess the changes in cardiology diagnostics scope in the Russian Federation during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

**Material and methods.** In an online survey organized by the Division of Human Health of the International Atomic Energy Agency (IAEA), including questions about changes in the workflow of diagnostic laboratories and the scope of cardiac diagnostics from March 2019 (pre-pandemic) to April 2020 (first wave of the pandemic) and April 2021 (recovery stage), 15 Russian medical centers from 5 cities took part.

**Results.** The decrease in the diagnostics scope by April 2020 by 59,3% compared to March 2019, by April 2021, stopped and was replaced by growth (+7,1%, the recovery rate, 112,1%). The greatest increase was in routine examinations, such as echocardiography (+11,6%), stress echocardiography (+18,7%), stress single photon emission computed tomography (+9,7%), and to a lesser extent resting computed tomography angiography (+7,0%) and magnetic resonance imaging (+6,6%). The performance of stress electrocardiography, stress magnetic resonance imaging and positron emission tomography for the diagnosis of endocarditis in April 2021 compared to March 2019 decreased by 10,3%, 63,2% and 62,5%, respectively.

**Conclusion.** Due to the resumption of patient admissions for cardiac examinations during the ongoing COVID-19 pandemic, with the anti-epidemic measures taken and certain changes in the workflow, there has been a recovery in the diagnostics scope in most of the included centers.

**Keywords:** COVID-19, cardiology diagnostic tests.

**Relationships and Activities:** none.

of Nuclear Medicine and Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>22</sup>Quanta Diagnostico por Imagem, Curitiba, Brazil; <sup>23</sup>Departments of Medicine and Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>24</sup>All Indian Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>25</sup>Philippines Nuclear Research Institute, Manila, Philippines; <sup>26</sup>Division of Cardiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>27</sup>Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; <sup>28</sup>Division of Human Health, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; <sup>29</sup>Department of Radiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.

Ansheles A. A.\* ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Vakhromeeva M. N. ORCID: 0000-0002-2268-6969, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Karalkin A. V. ORCID: 0000-0002-7555-6308, Shurupova I. V. ORCID: 0000-0002-2154-474X, Pospelov V. A. ORCID: none, Migunova E. V. ORCID: 0000-0001-7521-487X, Sayfullina G. B. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Dariy O. Yu. ORCID: 0000-0003-0140-8166, Zhuravlev K. N. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Itskovich I. E. ORCID: 0000-0001-8352-3955, Gagarina N. V. ORCID: 0000-0003-4563-3277, Hirschfeld C. ORCID: 0000-0001-6421-548X, Williams M. C. ORCID: 0000-0001-5807-5281, Shaw L. J. ORCID: 0000-0003-1268-1491, Malkovskiy E. ORCID: 0000-0002-9027-7497, Better N. ORCID: none, Cerci R. ORCID: 0000-0002-3913-7181, Dorbala Sh. ORCID: 0000-0003-1462-1185, Karthikeyan G. ORCID: 0000-0002-2073-2917, Pascual T. N. B. ORCID: none, Villines T. ORCID: 0000-0003-2674-3702, Vitola J. V. ORCID: none, Cohen Y. ORCID: none, Randazzo M. ORCID: 0000-0002-7998-2582, Sewanan L. ORCID: 0000-0003-2629-1865, Pynda Y. ORCID: none, Dondi M. ORCID: 0000-0003-2761-1859, Paez D. ORCID: 0000-0001-9268-0979, Einstein A. J. ORCID: 0000-0003-2583-9278.

\*Corresponding author: a.ansheles@gmail.com

**Received:** 29.07.2022 **Revision Received:** 18.08.2022 **Accepted:** 25.08.2022

**For citation:** Ansheles A. A., Sergienko V. B., Sinitsyn V. E., Vakhromeeva M. N., Kokov A. N., Zavadovsky K. V., Ryzhkova D. V., Karalkin A. V., Shurupova I. V., Pospelov V. A., Migunova E. V., Sayfullina G. B., Dariy O. Yu., Zhuravlev K. N., Itskovich I. E., Gagarina N. V., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Karthikeyan G., Pascual T. N. B., Villines T., Vitola J. V., Cohen Y., Randazzo M., Sewanan L., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J. Analysis of the restoration of cardiology diagnostics scope in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic: results of the Russian segment of the INCAPS COVID 2 study under the auspices of the International Atomic Energy Agency. Impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation: results from the IAEA Nuclear Cardiology Protocols Study (INCAPS). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5170. doi:10.15829/1560-4071-2022-5170. EDN CWJLPD

## Ключевые моменты

- Объем диагностических исследований в кардиологии в Российской Федерации восстановился после прохождения пика пандемии COVID-19.
- Необходимо сохранять достаточный объем кардиологических исследований в Российской Федерации не только у пациентов с ишемической болезнью сердца, но в новой многочисленной популяции пациентов с кардиологическими последствиями перенесенной COVID-19.

## Key messages

- The scope of diagnostic tests in cardiology in the Russian Federation has recovered after the peak of COVID-19 pandemic.
- It is necessary to maintain a sufficient scope of cardiology diagnostic tests in Russia, not only in patients with coronary artery disease, but in a large new population of patients with cardiovascular consequences of COVID-19.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала одной из важнейших глобальных проблем 2020г — начала 2022г, затронувшей все человечество и имеющей далеко идущие социально-экономические последствия. Тем не менее лидирующей причиной смертности во всем мире были и остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)<sup>1</sup>. Так, в Российской Федерации (РФ) и даже на пиках волн пандемии (май 2020г, декабрь 2020г, июль 2021г, ноябрь 2021г) смертность от COVID-19 и ее последствий была как минимум в 18–20 раз ниже, чем смертность от ишемической болезни сердца (ИБС)<sup>2</sup>. При этом пандемия COVID-19 в РФ привела к необходимости пере-профилирования множества крупных клиник (в т.ч. федеральных) в "COVID-центры". Одновременно произошло смещение фокуса всей отрасли лучевой диагностики — резко возросли объемы проведения компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с целью оценки поражения легких при COVID-19 [1], с одновременным закрытием или консервацией большинства диагностических подразделений, проводивших исследования сердечно-сосудистой системы.

В результате, по итогам международного исследования INCAPS COVID, включавшего данные более чем 900 центров в 108 странах, во всем мире, включая РФ, к апрелю 2020г было отмечено резкое снижение объема выполняемых кардиологических исследований [2, 3]. Эти данные были расценены координаторами данного исследования как тревожные [2], и уже тогда было высказано предположение, что резкое ограничение доступности кардиологических исследований повлечет за собой неопределенность, откладывание или даже отказ от необходимых вмешательств и терапевтических решений, что уже в ближайшей перспективе негативно повлияет на долгосрочный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [4].

<sup>1</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.

<sup>2</sup> <https://rosstat.gov.ru>, <https://стопкоронавирус.рф>.

По мере затухания первой волны COVID-19 (к лету-осени 2020г) учреждения здравоохранения по всему миру постепенно возобновили выполнение кардиологических исследований, несмотря на возникшую необходимость соблюдения целого ряда противоэпидемических мер, а также с учетом определенных экономических и психологических факторов работы в новых условиях, коснувшихся как медицинских сотрудников, так и пациентов. Таким образом, координаторами INCAPS COVID был инициирован второй этап данного исследования, посвященный оценке восстановления объемов диагностических исследований в кардиологии на фоне продолжающейся пандемии COVID-19, в т.ч. оценке изменений в структуре рабочего процесса, процедурах приема пациентов, протоколах исследований и кадровой политике медицинских центров с учетом новых противоэпидемических мер. Общемировые тенденции были проанализированы ранее в исследовании INCAPS COVID 2 [5], в то время как в данной публикации приводятся результаты исследования в РФ.

## Материал и методы

База данных для субанализа была сформирована в рамках исследования INCAPS COVID 2 под эгидой Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ). Данные собирались с помощью формы опросника с использованием защищенной программной платформы МАГАТЭ IRIS (<https://iris.iaea.org>). Форма онлайн-опросника была разработана группой специалистов в области кардиологии и визуализации сердечно-сосудистой системы [2]. Опросник включал пункты, касающиеся изменений в структуре рабочего процесса по сравнению с доковидной эрой, в т.ч. изменения в процедуре приема пациентов, в протоколах исследований, кадровом процессе, а также экономические и психологические последствия COVID-19. Фиксировались изменения объемов кардиологических исследований в связи с улучшением эпидемиологической ситуации к апрелю 2021г по сравнению с аналогичным пери-

Таблица 1

## Обеспечение защитными средствами в медицинских учреждениях во время пандемии COVID-19

|                          | Имелось в течение всего времени | Имелось с перебоями, обеспечение стало лучше в 2021г по сравнению с 2020г | Имелось с перебоями, обеспечение не изменилось в 2021г по сравнению с 2020г | Имелось с перебоями, обеспечение стало хуже в 2021г по сравнению с 2020г | Не имелось в течение всего времени |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Хирургические маски      | 15 (100%)                       | 0 (0%)                                                                    | 0 (0%)                                                                      | 0 (0%)                                                                   | 0 (0%)                             |
| Маски N95/KN95/KF94/FFP2 | 4 (26,7%)                       | 7 (46,7%)                                                                 | 1 (6,7%)                                                                    | 1 (6,7%)                                                                 | 2 (13,3%)                          |
| Перчатки                 | 14 (93,3%)                      | 1 (6,7%)                                                                  | 0 (0%)                                                                      | 0 (0%)                                                                   | 0 (0%)                             |
| Защитные костюмы         | 9 (60,0%)                       | 5 (33,3%)                                                                 | 0 (0%)                                                                      | 1 (6,7%)                                                                 | 0 (0%)                             |
| Очки/экраны              | 8 (53,3%)                       | 3 (20,0%)                                                                 | 1 (6,7%)                                                                    | 3 (20,0%)                                                                | 0 (0%)                             |

одом 2020г, а именно объем выполненных радионуклидных исследований (однофотонной (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)), КТ (в т.ч. для оценки коронарного кальция и КТ-коронарографии), эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, ПЭТ сердца для диагностики эндокардита, а также инвазивной коронароангиографии. Коэффициент восстановления вычислялся как:  $(1 - ((N_{03.19} - N_{04.21}) / (N_{03.19} - N_{04.20}))) \times 100\%$ , где N — число исследований за указанный месяц. Привлечение российских центров к участию в исследовании осуществлялось путем приглашений от национальных координаторов при участии Московского отделения Общества ядерной медицины и Российского общества рент-

генологов и радиологов. Участие исследовательских центров было добровольным, никаких персональных и конфиденциальных данных не собиралось, поэтому исследование не требовало заключения этических комитетов. Статистический анализ проводился с использованием встроенных средств описательной статистики Microsoft Excel 2013.

## Результаты

По РФ данные представлены анкетами из 15 медицинских центров, в т.ч. 9 из Москвы, 3 из Санкт-Петербурга и по 1 из Томска, Казани и Кемерово. Все включенные центры представляли собой специализированные или многопрофильные стационары, из них 13 — с реализацией образовательных про-

Таблица 2

## Частота внедрения различных мер, связанных с изменением рабочего процесса в условиях COVID-19

|                                                                                                               | Реализовано | Было реализовано ранее, в настоящее время отменено | Не реализовано |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|----------------|
| <b>Изменения в структуре рабочего процесса по сравнению с "доковидной" эрой</b>                               |             |                                                    |                |
| Увеличение часов рабочего времени                                                                             | 3 (20%)     | 4 (27%)                                            | 8 (53%)        |
| Увеличение продолжительности выходных дней                                                                    | 2 (13%)     | 3 (20%)                                            | 10 (67%)       |
| Уменьшение часов рабочего времени                                                                             | 1 (7%)      | 1 (7%)                                             | 13 (87%)       |
| Системный подход к повторной записи пациентов, чьи исследования были отложены или отменены из-за пандемии     | 8 (53%)     | 3 (20%)                                            | 4 (27%)        |
| Использование удаленного доступа для взаимодействия с пациентами (запись, получение информированных согласий) | 7 (47%)     | 2 (13%)                                            | 6 (40%)        |
| Использование удаленного доступа для обработки изображений/написания заключений                               | 6 (40%)     | 2 (13%)                                            | 7 (47%)        |
| Использование удаленного доступа для консультаций исследований с направившими врачами                         | 7 (47%)     | 1 (7%)                                             | 7 (47%)        |
| <b>Изменения в процедуре приема пациентов</b>                                                                 |             |                                                    |                |
| Изменения правил транспортировки пациентов (в т.ч. в лифтах)                                                  | 5 (33%)     | 4 (27%)                                            | 6 (40%)        |
| Физическое дистанцирование в комнатах ожидания                                                                | 12 (80%)    | 3 (20%)                                            | 0 (0%)         |
| Раздельные помещения/зоны для здоровых пациентов и потенциально больных COVID-19                              | 10 (67%)    | 3 (20%)                                            | 2 (13%)        |
| Уменьшение времени размещения пациентов в комнатах ожидания                                                   | 6 (40%)     | 5 (33%)                                            | 4 (27%)        |
| Ограничения для посещения сопровождающих/членов семьи пациентов                                               | 12 (80%)    | 3 (20%)                                            | 0 (0%)         |
| Измерение температуры для всех пациентов/посетителей                                                          | 14 (93%)    | 1 (7%)                                             | 0 (0%)         |
| COVID-опросник для всех пациентов/посетителей                                                                 | 10 (67%)    | 3 (20%)                                            | 2 (13%)        |

Таблица 2. Продолжение

|                                                                                                                                                                                                                                                       | Реализовано      | Было реализовано ранее,<br>в настоящее время отменено | Не реализовано    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Тестирование пациентов на COVID-19 до проведения любого диагностического исследования                                                                                                                                                                 | 4 (27%)          | 5 (33%)                                               | 6 (40%)           |
| Тестирование пациентов на COVID-19 до проведения некоторых диагностических исследований                                                                                                                                                               | 6 (40%)          | 3 (20%)                                               | 6 (40%)           |
| Требование ношения тканевой/хирургической маски для всех пациентов/посетителей                                                                                                                                                                        | 15 (100%)        | 0 (0%)                                                | 0 (0%)            |
| <b>Изменения в протоколах исследований</b>                                                                                                                                                                                                            |                  |                                                       |                   |
| Предпочтительное использование фармакологических проб вместо физической нагрузки для снижения риска диссеминации COVID-19                                                                                                                             | 4 (27%)          | 1 (7%)                                                | 10 (67%)          |
| Выделение дополнительного времени для уборки/дезинфекции диагностических помещений между исследованиями                                                                                                                                               | 9 (60%)          | 6 (40%)                                               | 0 (0%)            |
| Проведение исследований по сокращенным протоколам (ОЭКТ/ПЭТ только при нагрузке, ограничений количества доступов при ЭхоКГ, однократное введение контраста при МРТ, более интенсивный контроль ЧСС при КТ, ограничение числа проекций съемки при КАГ) | 3 (20%)          | 3 (20%)                                               | 9 (60%)           |
| <b>Изменения в кадровом процессе</b>                                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                       |                   |
| Физическое дистанцирование медицинского персонала и пациентов                                                                                                                                                                                         | 12 (80%)         | 2 (13%)                                               | 1 (7%)            |
| Обязательное использование личных средств защиты                                                                                                                                                                                                      | 14 (93%)         | 1 (7%)                                                | 0 (0%)            |
| Изменение или отмена протоколов исследований, предполагающих длительный контакт с пациентом                                                                                                                                                           | 4 (27%)          | 3 (20%)                                               | 8 (53%)           |
| Ротация рабочих смен                                                                                                                                                                                                                                  | 3 (20%)          | 6 (40%)                                               | 6 (40%)           |
| <b>Экономические последствия COVID-19</b>                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                       |                   |
| Вынужденный отпуск некоторых врачей за свой счет                                                                                                                                                                                                      | 0 (0%)           | 2 (13%)                                               | 13 (87%)          |
| Вынужденный отпуск части среднего медицинского персонала за свой счет                                                                                                                                                                                 | 0 (0%)           | 0 (0%)                                                | 15 (100%)         |
| Уменьшение зарплаты некоторых врачей                                                                                                                                                                                                                  | 0 (0%)           | 5 (33%)                                               | 10 (67%)          |
| Уменьшение зарплаты части среднего медицинского персонала                                                                                                                                                                                             | 0 (0%)           | 5 (33%)                                               | 10 (67%)          |
| Отстранение/увольнение некоторых врачей                                                                                                                                                                                                               | 0 (0%)           | 0 (0%)                                                | 15 (100%)         |
| Отстранение/увольнение части среднего медицинского персонала                                                                                                                                                                                          | 0 (0%)           | 0 (0%)                                                | 15 (100%)         |
| <b>Тестирование пациентов на COVID-19</b>                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                       |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | У всех пациентов | Только у невакцинированных пациентов                  | Не использовалось |
| Перед нагрузочными тестами                                                                                                                                                                                                                            | 4 (27%)          | 2 (13%)                                               | 9 (60%)           |
| Перед неинвазивными исследованиями сердца                                                                                                                                                                                                             | 4 (27%)          | 1 (7%)                                                | 10 (67%)          |
| Перед ЧП-ЭхоКГ                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (53%)          | 0 (0%)                                                | 7 (47%)           |
| Перед диагностической КАГ                                                                                                                                                                                                                             | 11 (73%)         | 1 (7%)                                                | 3 (20%)           |
| <b>Психологические последствия COVID-19</b>                                                                                                                                                                                                           |                  |                                                       |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Менее трети      | От одной до двух третей                               | Более двух третей |
| Доля среднего медицинского персонала, испытывавшего повышенный стресс вследствие пандемии                                                                                                                                                             | 6 (40%)          | 3 (20%)                                               | 6 (40%)           |
| Доля врачей, испытывавших повышенный стресс вследствие пандемии                                                                                                                                                                                       | 8 (53%)          | 3 (20%)                                               | 4 (27%)           |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Низкое           | Среднее                                               | Значительное      |
| Влияние стресса, связанного с пандемией, на рабочий процесс в кардиологической диагностической практике?                                                                                                                                              | 12 (80%)         | 2 (13%)                                               | 1 (7%)            |

**Сокращения:** КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

грамм, в т.ч. 9 федеральных центров и 6 городских учреждений здравоохранения, мощностью от 165 до 1300 (медиана — 400) коек. Из 15 учреждений 10 имели в составе изотопную лабораторию (в т.ч. 2 имели ПЭТ), 13 имели КТ (в т.ч. в составе гибридных приборов ОЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ), 12 на постоянной

основе выполняли нагрузочные пробы. Уровень обеспечения защитными средствами в медицинских учреждениях во время пандемии COVID-19 приведен в таблице 1.

Сводные данные о частоте внедрения различных мер, касающихся изменений рабочего процес-

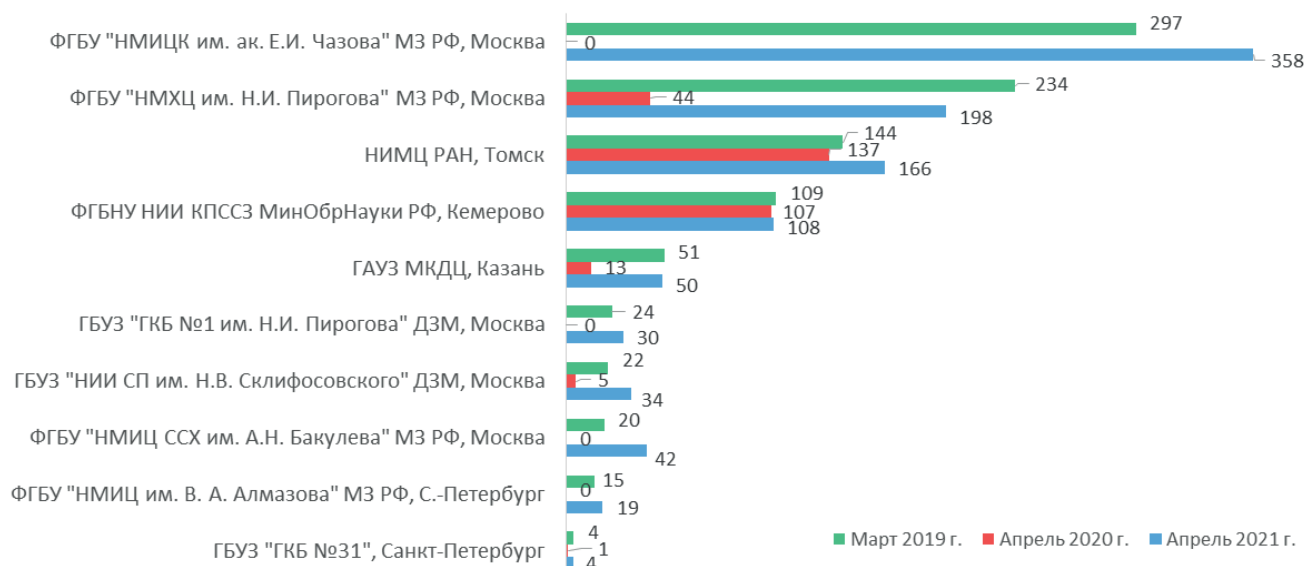
Таблица 3

**Динамика объема выполнения кардиологических исследований  
в России в апреле 2021г по сравнению с мартом 2019г и апрелем 2020г**

|                                                              | РФ     |                 |          | В целом |
|--------------------------------------------------------------|--------|-----------------|----------|---------|
|                                                              | Москва | Санкт-Петербург | Регионы* |         |
| Число центров                                                | 9      | 3               | 3        | 15      |
| <b>Динамика объема выполнения всех исследований</b>          |        |                 |          |         |
| 03.2019-04.2020                                              | -70,9% | -63,0%          | -43,8%   | -59,3%  |
| 03.2019-04.2021                                              | +18,0% | +8,4%           | -7,0%    | +7,1%   |
| Коэффициент восстановления                                   | 125,3% | 113,4%          | 84,1%    | 112,1%  |
| <b>Динамика объема выполнения перфузионной ОЭКТ миокарда</b> |        |                 |          |         |
| 03.2019-04.2020                                              | -91,8% | -94,7%          | -15,5%   | -66,6%  |
| 03.2019-04.2021                                              | +10,9% | +21,1%          | +6,6%    | +9,7%   |
| Коэффициент восстановления                                   | 111,9% | 122,2%          | 142,6%   | 114,5%  |

**Примечание:** \* — Томская область, Кемеровская область, Татарстан.

**Сокращения:** ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РФ — Российская Федерация.



**Рис. 1.** Динамика объема выполнения радионуклидных исследований миокарда в различных центрах России в марте 2019г, апреле 2020 и 2021гг.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

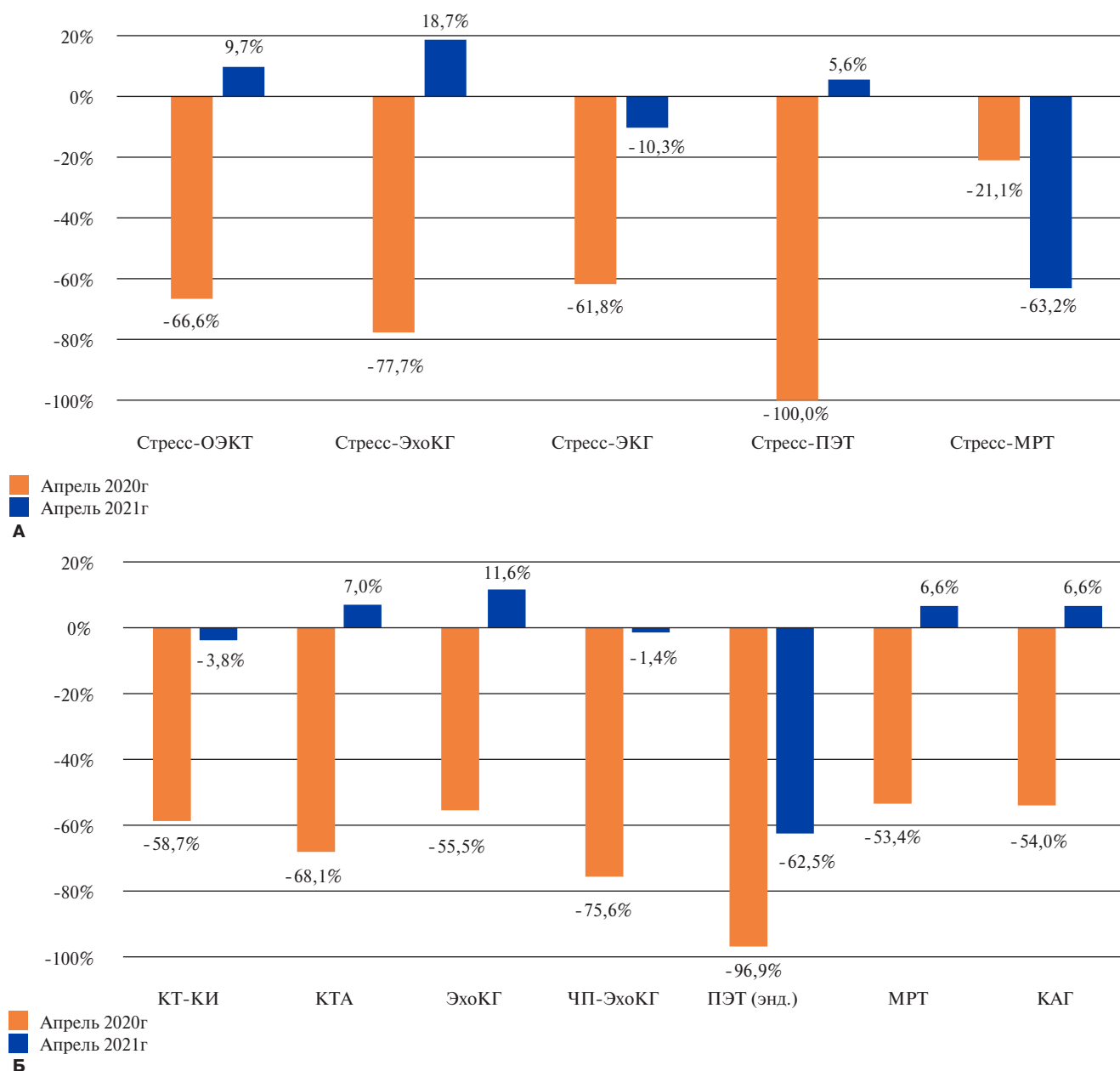
са в связи с продолжающейся пандемией COVID-19 через 1 год (к апрелю 2021г), приведены в таблице 2.

В целом объем кардиологических диагностических процедур во включенных в исследование Российских центрах в период с марта 2019г по апрель 2020г снизился на 59,3%. Через 1 год общее число исследований выросло в целом на 7,1% по сравнению с доковидными показателями (табл. 3).

Изменение числа радионуклидных исследований сердца за указанные временные периоды приведено на рисунке 1. Динамика падения и восстановления объемов функциональных исследований в апреле 2020 и 2021гг по сравнению с мартом 2019г приведена на рисунке 2 А, других кардиологических исследований, выполняемых в покое — на рисунке 2 Б.

### Обсуждение

Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на отрасль медицинских услуг во всем мире. Результаты инициированного отделом здоровья человека МАГАТЭ крупного международного исследования INCAPS COVID, включавшего данные 909 медицинских центров из 108 стран, зафиксировали беспрецедентное снижение объема диагностической кардиологической визуализации в мировом масштабе — на 42% в марте 2020г и на 64% в апреле 2020г, по сравнению с данными за март 2019г [2]. В Европе комплекс предпринятых мер, связанных с работой в условиях COVID-19, существенно различался с учетом тяжести ситуации в различных странах и регионах, однако общее количество кардиологических исследова-



**Рис. 2.** Изменение числа функциональных (А) и других (Б) кардиологических исследований в апреле 2020г и 2021г по сравнению с мартом 2019г.

**Сокращения:** КАГ — коронароангиография, КИ — кальциевый индекс, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томография-ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ний также сократилось — на 45% в марте 2020г и на 69% в апреле 2020г.

В России в период первой волны пандемии COVID-19 из восьми включенных федеральных центров семь были перепрофилированы в COVID-центры, что в совокупности с другими изменениями правил внутреннего распорядка, связанных с COVID-19, повлекло за собой множество нововведений в рабочем процессе диагностических лабораторий. В 80% центров в России уменьшился объем амбулаторных пациентов (для сравнения, в Европе — в 85% центров,  $p=0,89$ ), при этом в 4

центрах прием пациентов на радионуклидные исследования полностью прекратился [3].

В тех центрах, где сохранялся остаточный поток пациентов, был введен ряд ограничительных правил. Также были приняты меры по модификации протоколов записи исследований, минимизирующие потенциальную вероятность заражения пациентов и персонала на рабочих местах. По нашим данным, по состоянию на апрель 2020г частота внедрения этих изменений в России в достаточной мере отличалась от Европейской практики. В частности, в России реже переходили на дистанцион-

ное общение с пациентами, реже модифицировали принципы транспортировки и логистики потока пациентов в помещениях диагностических отделений. По-видимому, это было связано с тем, что на момент заполнения анкет (конец мая 2020г) значительная часть диагностических лабораторий была законсервирована, а новые правила были внедрены позже, по мере постепенного возобновления амбулаторного потока. К осени 2020г большинство центров, перепрофилированных в COVID-центры во время первой волны COVID-19, вернулись к своей основной деятельности, а диагностические лаборатории в массе своей были расконсервированы и возобновили прием пациентов в условиях второй волны пандемии. По состоянию на апрель 2021г большая часть противоэпидемических правил и ограничений, изложенных во внутренних распоряжениях и приказах по учреждениям, была внедрена в этих учреждениях на постоянной основе (см. табл. 2). Максимальный акцент в этих распоряжениях был сделан на соблюдение принципов физического дистанцирования и использования личных средств защиты. Кроме того, в большинстве центров (53%) были приняты системные меры по оптимизации записи пациентов, фактически поставленных в очередь в результате временного закрытия или перепрофилирования диагностических подразделений. Следует отметить, что не во всех центрах было введено обязательное тестирование пациентов на COVID-19, однако при этом во многих центрах России были разграничены потоки амбулаторных и стационарных пациентов (путем организации отдельных входов, выходов и перегородок), что не было отражено в форме опросника, предоставленного МАГАТЭ.

С точки зрения организации ежедневной работы нами отмечено, что в большинстве центров в целом не произошло значимых изменений диагностических протоколов исследования, а негативные психологические эффекты от пандемии были в целом оценены врачами и другим медицинским персоналом как низкие или умеренные и в целом практически не мешали выполнению трудовой функции. Этому, в частности, способствовало возобновление к маю 2021г полного обеспечения как расходными материалами (генераторами  $^{99m}\text{Tc}$ , наборами для приготовления радиофармацевтического препарата, контрастными препаратами и т.д.), так и средствами индивидуальной защиты в объемах, предусмотренных внутренними приказами по учреждению (см. табл. 1.).

Согласно уточненным данным, в целом объем кардиологических диагностических процедур во включенных в исследование российских центрах в период с марта 2019г по апрель 2020г снизился на 59,3%. При этом в регионах уменьшение объема исследований, в т.ч. перфузионной ОЭКТ миокарда,

было не столь выраженным по сравнению с Москвой и Санкт-Петербургом (табл. 3). Это было связано с тем, что в регионах к апрелю 2020г заболеваемость COVID-19 еще не достигла пика и не требовала таких же жестких мер, как в Москве и Санкт-Петербурге. Через 1 год общее число исследований выросло в целом на 7,1% по сравнению с доковидными показателями (табл. 3). Наибольший прирост числа исследований к апрелю 2021г приходится на Москву и Санкт-Петербург, в то время как в регионах продолжилось небольшое снижение (-7,0%, коэффициент восстановления — 84,1%). По-видимому, это также связано с отсроченными по времени эффектами пандемии COVID-19 в регионах. Отмечено дальнейшее уменьшение числа таких исследований, как стресс-МРТ (-63,2%) и ПЭТ для диагностики эндокардита (-62,5%), что, по-видимому, связано с их высокой стоимостью. С другой стороны, наибольший прирост показали рутинные и наиболее недорогие исследования, такие как ЭхоКГ (+11,6%), стресс-ЭхоКГ (+18,7%), стресс-ОЭКТ (+9,7%), в меньшей мере компьютерная томография-ангиография (+7,0%) и МРТ в покое (+6,6%). При этом, в частности, динамика объема выполнения перфузионной ОЭКТ миокарда показала рост во всех регионах. Рост числа скintiграфий миокарда был наибольшим в тех центрах, где в течение длительного времени был налажен стабильный поток пациентов в рамках территориальных фондов ОМС или по внутренним распоряжениям. В этих центрах после снятия ограничений на амбулаторный прием пациентов поток пациентов на скintiграфию миокарда был быстро восстановлен.

**Ограничения исследования.** Данное исследование основано на анкетном опросе и может включать ошибки, связанные с предвзятостью, неполными и неверными данными, что делает собранные данные подверженными нескольким потенциальным источникам неточностей. Результаты 15 центров по Российской Федерации, включенных в анализ, могут не полностью отражать картину по остальным центрам, не включенным в исследование (предположительно их не более 5). Тем не менее, были предприняты все возможные усилия для включения как можно большего числа центров. Объемы кардиологических исследований в каждом из центров в апреле 2021г могли в некоторой степени зависеть от конкретной эпидемической ситуации, данный фактор не был оценен количественно. Данные, касающиеся стресс-ПЭТ, а также данные о воздействии пандемии на психологическое состояние сотрудников, были недостаточными и не были оценены количественно.

### Заключение

Таким образом, несмотря на связанные с пандемией COVID-19 изменения в рабочем процессе диа-

гностических отделений, следует констатировать, что к настоящему времени последствия ее негативного влияния на диагностику ССЗ практически устранены. Образовавшаяся в 2020г очередь из тех пациентов, кому было отказано из-за закрытия лабораторий, в 2021г составила определенную часть прироста объема исследований, и, таким образом, поток пациентов в большинстве центров вернулся к обычным значениям. В частности, это касается и исследования перфузии миокарда методом ОЭКТ. По нашим данным, очередь на выполнение данного исследования у пациентов с предполагаемой или установленной ИБС на конец 2020г в этих центрах составляла не менее 500-700 человек, и к настоящему времени эта очередь практически исчезла. В связи с этим, мы предполагаем, что в дальнейшем число исследований может несколько уменьшиться.

Тем не менее, несмотря на позитивные сигналы, свидетельствующие о преодолении к настоящему времени не только самой пандемии COVID-19, но и ее негативных последствий на отрасль кардиологической визуализации, мы по-прежнему ожидаем увеличения влияния краткосрочных и долгосрочных последствий пандемии COVID-19 для всех пациентов с ССЗ [6]. В связи с этим необходимо сохранять высокий объем кардиологических исследований в РФ для своевременного принятия терапевтических и интервенционных решений не только у пациентов с ИБС, но в новой многочисленной популяции пациентов с кардиологическими последствиями перенесенной COVID-19.

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

### Литература/References

1. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mit'kov VV. Temporary conciliatory methodological recommendations of the Russian Society of X-ray and radiologists (RORR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostics specialists in medicine "Methods of radiation diagnostics of pneumonia with a new coronavirus infection COVID-19" (version 2). Journal of radiology and nuclear medicine. 2020;101(2):72-89. (In Russ.) Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) "Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19" (версия 2). Вестник рентгенологии и радиологии. 2020;101(2):72-89. doi:10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
2. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):173-85. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.054.
3. Ansheles AA, Sergienko VB, Sinitsyn VE, et al. The influence of the first wave of the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) on the volume of diagnostic studies of cardiological diseases in the Russian Federation: the results of the Russian segment of the International Research of INCAPS COVID under the auspices of the International Atomic Energy Agency. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4276. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Синецын В.Е. и др. Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой Международного агентства по атомной энергии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4276. doi:10.15829/1560-4071-2021-4276.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Einstein AJ, Hirschfeld C, Williams MC, et al. Worldwide Disparities in Recovery of Cardiac Testing 1 Year Into COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2022;79(20):2001-17. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.348.
6. Writing C, Gluckman TJ, Bhavane NM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003.

## Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2"

Арутюнов Г. П.<sup>1,2</sup>, Тарловская Е. И.<sup>1,3</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>1,2</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>4</sup>, Конради А. О.<sup>5</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>6</sup>, Ребров А. П.<sup>7</sup>, Терещенко С. Н.<sup>8</sup>, Чесникова А. И.<sup>9</sup>, Айрапетян Г. Г.<sup>10</sup>, Бабин А. П.<sup>11</sup>, Бакулин И. Г.<sup>12</sup>, Бакулина Н. В.<sup>12</sup>, Балыкова Л. А.<sup>13</sup>, Благоданова А. С.<sup>3</sup>, Болдина М. В.<sup>3</sup>, Бутомо М. И.<sup>14</sup>, Вайсберг А. Р.<sup>3</sup>, Галевич А. С.<sup>15,16</sup>, Гомонова В. В.<sup>12</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>17</sup>, Губарева И. В.<sup>18</sup>, Демко И. В.<sup>19,20</sup>, Евзерихина А. В.<sup>21</sup>, Жарков А. В.<sup>22</sup>, Затеищикова А. А.<sup>23</sup>, Камилова У. К.<sup>24</sup>, Ким З. Ф.<sup>25</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>26</sup>, Куликов А. Н.<sup>14</sup>, Ларева Н. В.<sup>27</sup>, Макарова Е. В.<sup>3</sup>, Мальчикова С. В.<sup>8</sup>, Недогода С. В.<sup>6</sup>, Петрова М. М.<sup>20</sup>, Починка И. Г.<sup>3,29</sup>, Протасов К. В.<sup>30</sup>, Проценко Д. Н.<sup>2,31</sup>, Рузанов Д. Ю.<sup>34</sup>, Сайганов С. А.<sup>12</sup>, Сарыбаев А. Ш.<sup>33</sup>, Селезнева Н. М.<sup>13</sup>, Сугралиев А. Б.<sup>34</sup>, Фомин И. В.<sup>3</sup>, Хлынова О. В.<sup>35</sup>, Чижова О. Ю.<sup>12</sup>, Шапошник И. И.<sup>36</sup>, Щукарев Д. А.<sup>22</sup>, Абдрахманова А. К.<sup>37,38</sup>, Аветисян С. А.<sup>39</sup>, Авоян О. Г.<sup>10</sup>, Азарян К. К.<sup>10</sup>, Аймаханова Г. Т.<sup>34</sup>, Айыпова Д. А.<sup>33</sup>, Акунов А. Ч.<sup>33</sup>, Алиева М. К.<sup>12</sup>, Алмухамбетова А. Р.<sup>40</sup>, Апаркина А. В.<sup>7</sup>, Арусланова О. Р.<sup>41</sup>, Ашина Е. Ю.<sup>3</sup>, Бадина О. Ю.<sup>42</sup>, Барышева О. Ю.<sup>26</sup>, Батлук Т. И.<sup>1,2</sup>, Батчаева А. С.<sup>2</sup>, Башкинов Р. А.<sup>1,12</sup>, Битиева А. М.<sup>12</sup>, Бихтеев И. У.<sup>12</sup>, Бородулина Н. А.<sup>41</sup>, Брагин М. В.<sup>12</sup>, Бражник В. А.<sup>23</sup>, Буду А. М.<sup>43</sup>, Быкова Г. А.<sup>35</sup>, Вагапова К. Р.<sup>44</sup>, Варламова Д. Д.<sup>26</sup>, Везикова Н. Н.<sup>26</sup>, Вербицкая Е. А.<sup>19</sup>, Вилкова О. Е.<sup>17</sup>, Винникова Е. А.<sup>12</sup>, Вустина В. В.<sup>45</sup>, Галова Е. А.<sup>3</sup>, Генкель В. В.<sup>36</sup>, Гиллер Д. Б.<sup>4</sup>, Горшенина Е. И.<sup>13</sup>, Григорьева Е. В.<sup>7</sup>, Губарева Е. Ю.<sup>17</sup>, Дабылова Г. М.<sup>34</sup>, Демченко А. И.<sup>18</sup>, Долгих О. Ю.<sup>46</sup>, Дуйшобаев М. Ы.<sup>33</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>12</sup>, Егорова К. Е.<sup>47</sup>, Ермилова А. Н.<sup>1,48</sup>, Желдыбаева А. Е.<sup>4</sup>, Заречнова Н. В.<sup>42</sup>, Зимина Ю. Д.<sup>49</sup>, Иванова С. Ю.<sup>50</sup>, Иванченко Е. Ю.<sup>3</sup>, Ильина М. В.<sup>22</sup>, Казаковцева М. В.<sup>28</sup>, Казымова Е. В.<sup>51</sup>, Калинина Ю. С.<sup>20</sup>, Камардина Н. А.<sup>42</sup>, Караченова А. М.<sup>27</sup>, Каретников И. А.<sup>52</sup>, Кароли Н. А.<sup>7</sup>, Карсиев М. Х.<sup>12</sup>, Каскаева Д. С.<sup>20</sup>, Касымова К. Ф.<sup>20</sup>, Керимбекова Ж. Б.<sup>33</sup>, Ким Е. С.<sup>25</sup>, Киселева Н. В.<sup>53</sup>, Клименко Д. А.<sup>18</sup>, Климова А. В.<sup>2,54</sup>, Ковалишена О. В.<sup>3</sup>, Козлов С. В.<sup>23</sup>, Колмакова Е. В.<sup>12</sup>, Колчинская Т. П.<sup>55</sup>, Колядич М. И.<sup>55</sup>, Кондрякова О. В.<sup>18</sup>, Коновал М. П.<sup>12</sup>, Константинов Д. Ю.<sup>18</sup>, Константинова Е. А.<sup>18</sup>, Кордюкова В. А.<sup>3</sup>, Королева Е. В.<sup>56</sup>, Крапошина А. Ю.<sup>19,20</sup>, Крюкова Т. В.<sup>1</sup>, Кузнецова А. С.<sup>36</sup>, Кузьмина Т. Ю.<sup>20</sup>, Кузьмичев К. В.<sup>29</sup>, Кулчорова Ч. К.<sup>33</sup>, Куприна Т. В.<sup>26</sup>, Куранова И. М.<sup>57</sup>, Куренкова Л. В.<sup>58</sup>, Курчугина Н. Ю.<sup>18</sup>, Кушубакова Н. А.<sup>33</sup>, Леванкова В. И.<sup>59</sup>, Ледяева А. А.<sup>6</sup>, Лисун Т. В.<sup>31</sup>, Лисянская В. Е.<sup>14</sup>, Любавина Н. А.<sup>3</sup>, Магдеева Н. А.<sup>7</sup>, Мазалов К. В.<sup>42</sup>, Майсеенко В. И.<sup>32</sup>, Макарова А. С.<sup>30</sup>, Марипов А. М.<sup>33</sup>, Марков Н. В.<sup>14</sup>, Марусина А. А.<sup>22</sup>, Мельников Е. С.<sup>1,12</sup>, Метлинская А. И.<sup>14</sup>, Моисеенко Н. Б.<sup>17</sup>, Мурадова Ф. Н.<sup>3</sup>, Мурадян Р. Г.<sup>60</sup>, Мусаелян Ш. Н.<sup>39</sup>, Некаева Е. С.<sup>3</sup>, Никитина Н. М.<sup>7</sup>, Нифонтов С. Е.<sup>14</sup>, Оболенцева Е. Ю.<sup>14</sup>, Обухова А. А.<sup>14</sup>, Огурлиева Б. Б.<sup>2,61</sup>, Одогова А. А.<sup>28</sup>, Омарова Ю. В.<sup>3</sup>, Омурзакова Н. А.<sup>33</sup>, Оспанова Ш. О.<sup>34</sup>, Павлова В. А.<sup>14</sup>, Пахомова Е. В.<sup>62</sup>, Петров Л. Д.<sup>63</sup>, Пластинина С. С.<sup>3</sup>, Платонов Д. А.<sup>23</sup>, Погребейская В. А.<sup>64</sup>, Поляков Д. В.<sup>2</sup>, Поляков Д. С.<sup>3</sup>, Пономаренко Е. В.<sup>65</sup>, Попова Л. Л.<sup>18</sup>, Потанин А. А.<sup>14</sup>, Прокофьева Н. А.<sup>12</sup>, Рабик Ю. Д.<sup>14</sup>, Раков Н. А.<sup>3</sup>, Рахимов А. Н.<sup>24</sup>, Розанова Н. А.<sup>21</sup>, Серикболкызы С. С.<sup>34</sup>, Сидоркина Я. А.<sup>23</sup>, Симонов А. А.<sup>12</sup>, Скачкова В. В.<sup>45</sup>, Скворцова Р. Д.<sup>14</sup>, Скуридин Д. С.<sup>14</sup>, Соловьева Д. В.<sup>17</sup>, Соловьева И. А.<sup>19,20</sup>, Сухомлинова И. М.<sup>66</sup>, Сушилова А. Г.<sup>12</sup>, Тагаева Д. Р.<sup>24</sup>, Титойкина Ю. В.<sup>13</sup>, Тихонова Е. П.<sup>20</sup>, Токмин Д. С.<sup>67</sup>, Толмачева А. А.<sup>68,69</sup>, Торгунакова М. С.<sup>20</sup>, Треногина К. В.<sup>45</sup>, Тростянецкая Н. А.<sup>12</sup>, Трофимов Д. А.<sup>16,26</sup>, Трубникова М. А.<sup>1,70</sup>, Туличев А. А.<sup>3,71</sup>, Турсунова А. Т.<sup>34</sup>, Уланова Н. Д.<sup>29</sup>, Фатенков О. В.<sup>18</sup>, Федоришина О. В.<sup>30</sup>, Филь Т. С.<sup>12</sup>, Фомина И. Ю.<sup>3,72</sup>, Фоминова И. С.<sup>73</sup>, Фролова И. А.<sup>42</sup>, Цвингер С. М.<sup>27</sup>, Цома В. В.<sup>6</sup>, Чолпонбаева М. Б.<sup>33</sup>, Чудиновских Т. И.<sup>28</sup>, Шаврин И. В.<sup>74</sup>, Шевченко О. А.<sup>75</sup>, Шихалиев Д. Р.<sup>14</sup>, Шишкина Е. А.<sup>35</sup>, Шишков К. Ю.<sup>18</sup>, Щербakov С. Ю.<sup>76</sup>, Щербак Г. В.<sup>4</sup>, Яшуева Е. А.<sup>51</sup>

**Цель.** Изучение показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в зависимости от исхода острого периода инфекции, по данным международного регистра АКТИВ.

**Материал и методы.** В регистр АКТИВ включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Всего в регистр включено 9364 пациента, из них у 623 пациентов в 1-2 сутки госпитализации были определены уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов. Уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) был рассчитан с помощью формулы Фридевальда.

**Результаты.** При анализе данных найдено, что снижение уровня ХС ЛНП статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом для госпитализированных пациентов с COVID-19. Эта закономерность сохранялась как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Уровень ХС ЛНП в финальной многофакторной модели имел статистически значимую связь с прогнозом (повышение риска летального исхода в 1,7 раза при снижении показателя на каждый 1 ммоль/л). При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП найдено, что выживаемость пациентов с уровнем показателя  $<2,45$  ммоль/л достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,45$  ммоль/л. Все пациенты с высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 4,9$  ммоль/л) выжили, тогда как среди пациентов с низким уровнем ХС ЛНП ( $<1,4$  ммоль/л) летальность составила 13,04%, что было статистически значимо больше, чем летальность пациентов с уровнем ХС ЛНП  $\geq 1,4$  ммоль/л (6,32%,  $p=0,047$ ).

**Заключение.** Снижение уровня ХС ЛНП в остром периоде статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом для госпитализированных пациентов с COVID-19. Определение ХС ЛНП может быть включено в программу обследования пациентов с COVID-19, однако прогностическая ценность этого параметра требует дальнейшего изучения в проспективных клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** COVID-19, липопротеины низкой плотности, холестерин.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <sup>4</sup>Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия; <sup>8</sup>ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>10</sup>Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения; <sup>11</sup>ГУМФ им. Н. Тестемичану, Кишинев, Молдова; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Республика Мордовия, Саранск, Россия; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.

И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>15</sup>Республиканский центр сердечно-сосудистых заболеваний ГАУЗ Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань, Республика Татарстан, Россия; <sup>16</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия; <sup>17</sup>ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; <sup>18</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; <sup>19</sup>Краевое ГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; <sup>20</sup>ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; <sup>21</sup>ГБУЗ МО КГБ № 1, Красноярск, Московская область, Россия; <sup>22</sup>ГБУЗ ЛО Кировская МБ, Кировск, Ленинградская область, Россия; <sup>23</sup>ГБУЗ ГКБ 51 ДЗМ, Москва, Россия; <sup>24</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; <sup>25</sup>ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани, Казань, Республика Татарстан, Россия; <sup>26</sup>ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия; <sup>27</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; <sup>28</sup>ФГБОУ ВО Кировский ГМУ, Киров, Россия; <sup>29</sup>ГБУЗ НО Городская Клиническая Больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>30</sup>ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>31</sup>ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ, Москва, Россия; <sup>32</sup>УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь; <sup>33</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан; <sup>34</sup>КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан; <sup>35</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия; <sup>36</sup>ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия; <sup>37</sup>Казахский Медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Казахстан; <sup>38</sup>Городская клиническая инфекционная больница им. И. Жекеновой, Алма-Ата, Казахстан; <sup>39</sup>Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения; <sup>40</sup>ЦКБ с поликлиникой УДП РФ, Москва, Россия; <sup>41</sup>ГБУЗ ПК Клинический кардиологический диспансер, Пермь, Россия; <sup>42</sup>ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия; <sup>43</sup>Городская клиническая больница № 1, Кишинев, Молдова; <sup>44</sup>ФГБУ Поликлиника 1 УДП РФ, Москва, Россия; <sup>45</sup>ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия; <sup>46</sup>ГБУЗ СО Чапаевская центральная городская больница, Чапаевск, Самарская область, Россия; <sup>47</sup>ГБУЗ РК Республиканская больница им. В. А. Баранова, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия; <sup>48</sup>ООО ЭМПАТИЯ, Реутов, Россия; <sup>49</sup>ГБУЗ НСО ГКБ № 25, Новосибирск, Россия; <sup>50</sup>ГБУЗ МЗ РК Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия; <sup>51</sup>ЧУЗ Клиническая больница на ст. Самара "РЖД Медицина", Самара, Россия; <sup>52</sup>ГБУЗ Иркутская ордена "Знак почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия; <sup>53</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия; <sup>54</sup>ГБУЗ ГП 134 ДЗМ, Москва, Россия; <sup>55</sup>МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, Россия; <sup>56</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, Россия; <sup>57</sup>ГБУЗ НО Городецкая ЦРБ, Городец, Нижегородская область, Россия; <sup>58</sup>ГБУЗ РМ РКБ им. С. В. Каткова, Саранск, Республика Мордовия, Россия; <sup>59</sup>ГБУЗ Городская поликлиника № 1, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия; <sup>60</sup>Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия; <sup>61</sup>ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ, Москва, Россия; <sup>62</sup>ГБУЗ РК Республиканский противотуберкулезный диспансер, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия; <sup>63</sup>ПБМСУ Центр здоровья Бричень, Бричень, Молдова; <sup>64</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района, Нижний Новгород, Россия; <sup>65</sup>МЦ Зимамед, Краснодар, Россия; <sup>66</sup>СПб ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия; <sup>67</sup>АО Лаборатории Будущего, Москва, Россия; <sup>68</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия; <sup>69</sup>ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3, Новосибирск, Россия; <sup>70</sup>ООО Фрезениус Медиал Кеа Кубань, Краснодар, Россия; <sup>71</sup>ГБУЗ НО ГКБ № 3, Нижний Новгород, Россия; <sup>72</sup>ГБУЗ НО Городская поликлиника № 1, Нижний Новгород, Россия; <sup>73</sup>ГБУЗ РМ Республиканская клиническая больница № 4, Саранск, Республика Мордовия, Россия; <sup>74</sup>АО ГК МЕДСИ КБ2, Москва, Россия; <sup>75</sup>ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника № 3, Самара, Россия; <sup>76</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия.

Арутюнов Г. П. \* — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, президент, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0002-6645-

2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, председатель Приволжского отделения, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н. зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Конради А. О. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Айрапетян Г. Г. — д.м.н., профессор, Директор по кардиологической и сердечно-сосудистой хирургической службе, ORCID: 0000-0002-8764-5623, Бабин А. П. — д.м.н., доцент, зав. по лечебной работе кафедры Семейная медицина, ORCID: нет, Бакулин И. Г. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, Главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Балькова Л. А. — д.м.н., профессор, директор Медицинского института, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Благоданова А. С. — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0002-1467-049X, Болдина М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Бутото М. И. — зав. ОФД 1, ORCID: 0000-0003-2506-0862, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, главный внештатный кардиолог ПФО, академик Академии наук Республики Татарстан, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гомонова В. В. — зам. главного врача по терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9816-9896, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Демко И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, зав. легочно-аллергологическим центром, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Евзерихина А. В. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Жарков А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-6649-0928, Затеишикова А. А. — зав. терапевтическим отделением, врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-2563-6083, Камилова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Ким З. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Куликов А. Н. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4544-2967, Ларева Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-9498-9216, Макарова Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4394-0687, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Починка И. Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Проценко Д. Н. — к.м.н., главный врач, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Школы непрерывного медицинского образования, ORCID: 0000-0002-5166-3280, Рузанов Д. Ю. — к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0001-7319-2734,

Сарыбаев А. Ш. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Селезнева Н. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3004-2063, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Чижова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Шукарев Д. А. — зав. инфекционным отделением, ORCID: нет, Абдрахманова А. К. — к.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней, главный врач, ORCID: 0000-0002-6332-9503, Аветисян С. А. — клинический ординатор, кафедра кардиологии, ORCID: нет, Авоян О. Г. — врач-кардиолог кардиологического центра, ORCID: 0000-0002-3335-7255, Азряян К. К. — врач-кардиолог кардиологического центра, ORCID: нет, Аймаханова Г. Т. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Айыпова Д. А. — зав. отделением нефрологии, ORCID: нет, Акунов А. Ч. — к.м.н., зав. отделением urgentной кардиологии и реанимации-2, ORCID: нет, Алиева М. К. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-2887-6453, Алмухамбетова А. Р. — ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, ORCID: 0000-0002-1598-436X, Апаркина А. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Арусланова О. Р. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ашина Е. Ю. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7460-2747, Бадина О. Ю. — зав. отделением инфекционного госпиталя, ORCID: 0000-0001-9068-8088, Барышева О. Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6317-1243, Батлук Т. И. — к.м.н., медицинский советник, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Батчаева А. С. — врач, ORCID: нет, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Битиева А. М. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5383-2367, Бихтеев И. У. — студент, ORCID: 0000-0003-0663-3549, Бородулина Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1107-5772, Брагин М. В. — студент, ORCID: 0000-0003-2308-4887, Бражник В. А. — врач-терапевт, ORCID: нет, Буду А. М. — зав. отделением терапии, ORCID: нет, Быкова Г. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0003-0823-4605, Вагапова К. Р. — врач-эндокринолог, ORCID: нет, Варламова Д. Д. — студентка 2 курса МИ, ORCID: 0000-0002-4015-5109, Везикова Н. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии МИ, главный внештатный терапевт, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Вербицкая Е. А. — терапевт, ORCID: 0000-0002-5710-7082, Вилкова О. Е. — к.м.н., старший преподаватель кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1129-7511, Винникова Е. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-5948-1561, Вустина В. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1466-285X, Галова Е. А. — к.м.н., зам. директора Университетской клиники по науке, ORCID: 0000-0002-9574-2933, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гиллер Д. Б. — зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перельмана, ORCID: 0000-0003-1946-5193, Горшенина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: нет, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Дабылова Г. М. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Демченко А. И. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажер отделения COVID, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — к.м.н., главный врач, ORCID: нет, Дуйшобаев М. Ы. — врач отделения urgentной кардиологии и реанимации-2, ORCID: нет, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Егорова К. Е. — врач-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0003-4233-3906, Ермилова А. Н. — старший медицинский советник, врач-психиатр, ORCID: 0000-0002-5704-697X, Желдыбаева А. Е. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Заречнова Н. В. — зам. главного врача

по лечебной работе, ORCID: нет, Зимина Ю. Д. — терапевт, ORCID: 0000-0001-9027-6884, Иванова С. Ю. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-0720-6621, Иванченко Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4506-1053, Ильина М. В. — врач-терапевт-участковый, ORCID: 0000-0003-2566-1086, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Казымова Е. В. — зам. главного врача по поликлинической работе, ORCID: нет, Калинина Ю. С. — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования, ORCID: 0000-0001-6037-5857, Камардина Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Караченова А. М. — терапевт, пульмонолог, ORCID: 0000-0003-1704-490X, Каретников И. А. — зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0922-6925, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Карсиев М. Х. — ординатор, ORCID: 0000-0002-1794-0694, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Касымова К. Ф. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ORCID: 0000-0001-8448-6113, Керимбекова Ж. Б. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: нет, Ким Е. С. — администратор отделения "Кардиология 1", ORCID: нет, Киселева Н. В. — терапевт, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Клименко Д. А. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажер отделения COVID, ORCID: нет, Климова А. В. — медицинский советник, врач-терапевт, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-3176-7699, Ковалишова О. В. — д.м.н., доцент, зав. инфекционным стационаром Университетской клиники, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-9595-547X, Козлов С. В. — врач-терапевт, ORCID: нет, Колмакова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: нет, Колчинская Т. П. — зам. главного врача по поликлинической работе, ORCID: нет, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Кондрякова О. В. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0002-4092-6612, Конавал М. П. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-8187-6105, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Константинова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-6022-0983, Кордюкова В. А. — клинический ординатор по специальности "Пульмонология" кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: нет, Королева Е. В. — врач 2 кардиологического отделения, ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: нет, Крапошина А. Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, ORCID: 0000-0001-6896-877X, Крюкова Т. В. — специалист проектов, ORCID: нет, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузьмина Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-0105-6642, Кузьмичев К. В. — врач-стажер, ORCID: нет, Кулчорова Ч. К. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: 0000-0003-2801-1994, Куприна Т. В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии МИ, ORCID: 0000-0002-1176-7309, Куранова И. М. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Куренкова Л. В. — врач-стажер, ORCID: нет, Курчугина Н. Ю. — студентка 4-го курса, ORCID: 0000-0003-2988-7402, Кушубакова Н. А. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6874-7125, Леванкова В. И. — зам. главного врача по терапии, ORCID: 0000-0002-0788-4449, Ледаева А. А. — доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0003-4771-6025, Лисун Т. В. — врач-методист, ORCID: 0000-0002-1616-4750, Лисянская В. Е. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: нет, Любава Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8914-8268, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Мазалов К. В. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: нет, Майсенко В. И. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, ORCID: 0000-0003-2133-4360, Макарова А. С. — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0486-9657, Марилов А. М. — зав. отделением горной медицины и легочных гипертензий, в.н.с., ORCID: нет, Марков Н. В. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-6992-0169, Марусина А. А. — врач-терапевт-участковый, ORCID: 0000-0002-5301-5746,

Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Метлинская А. И. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1264-1425, Моисеенко Н. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Мурадова Ф. Н. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-2723-8081, Мурадян Р. Г. — врач-терапевт, ORCID: нет, Мусаелян Ш. Н. — клинический ординатор кафедры кардиологии, ORCID: нет, Некаева Е. С. — зав. приемно-консультативным отделением, врач-терапевт Университетской клиники, ORCID: 0000-0002-8511-2276, Никитина Н. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0313-1191, Нифонтов С. Е. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8857-7992, Оболенцева Е. Ю. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3642-0440, Обухова А. А. — аспирант кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4818-9255, Огурлиева Б. Б. — аспирант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, врач-кардиолог, ORCID: нет, Одегова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-9691-6969, Омарова Ю. В. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070, Омурзакова Н. А. — к.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-3970-9706, Оспанова Ш. О. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Павлова В. А. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Пахомова Е. В. — врач пульмонолог-фтизиатр отделения легочного туберкулеза для взрослых, ORCID: 0000-0002-8335-4626, Петров Л. Д. — директор, ORCID: нет, Пластилина С. С. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0534-5986, Платонов Д. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-3011-0385, Погребская В. А. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Поляков Д. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-8738-6924, Поляков Д. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Пономаренко Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Потанин А. А. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3664-5586, Прокофьева Н. А. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-7679-413X, Рабик Ю. Д. — зав. ОФД 2, ORCID: нет, Рахов Н. А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: нет, Рахимов А. Н. — м.н.с., ORCID: нет, Розанова Н. А. — медицинская сестра, ORCID: нет, Серикболкызы С. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Сидоркина Я. А. — врач-терапевт, ORCID: нет, Симонов А. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-7915-3880, Скачкова В. В. — врач-ординатор — гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0001-7512-2414, Скворцова Р. Д. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9523-2749, Скуридин Д. С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1541-9248, Соловьева Д. В. — ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5695-0433, Соловьева И. А. — д.м.н., доцент, проректор по учебной работе, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0002-1999-9534, Сухомлинова И. М. — терапевт, ORCID: нет, Сушилова А. Г. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7277-5046, Тагаева Д. Р. — м.н.с., ORCID: нет, Титойкина Ю. В. — ординатор, ORCID: 0000-0001-9974-359X, Тихонова Е. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0001-6466-9609, Токмин Д. С. — руководитель отдела аналитики, ORCID: нет, Толмачева А. А. — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Торгунакова М. С. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ORCID: 0000-0002-5483-0048, Треногина К. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4137-5533, Тростянецкая Н. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: нет, Трофимов Д. А. — студент 6-го курса лечебного факультета, медицинский брат отделения "Кардиология 4", ORCID: 0000-0001-7613-7132, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Туличев А. А. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, зав. приемным отделением, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Турсунова А. Т. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Уланова Н. Д. — врач-стажер, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой факультетской терапии, главный внештатный спе-

циалист по терапии МЗ СО, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Федорина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0155-676X, Филь Т. С. — к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии, врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-2859-4942, Фомина И. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, главный врач, ORCID: нет, Фомина И. С. — врач-невролог, ORCID: нет, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Цвингер С. М. — к.м.н., ревматолог, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-2082-9839, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, главный внештатный пульмонолог, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Чолпонбаева М. Б. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: нет, Чудиновских Т. И. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Шаврин И. В. — врач-терапевт, ORCID: нет, Шевченко О. А. — терапевт, ORCID: нет, Шихалиев Д. Р. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8591-7576, Шишкина Е. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Шишков К. Ю. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Щербаков С. Ю. — ординатор 1-ого года обучения по дисциплине "анестезиология и реаниматология", ORCID: нет, Щербакова Г. В. — доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перельмана, ORCID: 0000-0003-2541-8692, Яшуева Е. А. — врач-эндокринолог, ORCID: нет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ИМТ — индекс массы тела, ИПК — индивидуальная регистрационная карта, КТ — компьютерная томография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 03.05.2022

Рецензия получена 22.06.2022

Принята к публикации 23.06.2022



**Для цитирования:** Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балыкова Л. А., Благонравова А. С., Болдина М. В., Бутомо М. И., Вайсберг А. Р., Галявич А. С., Гомонова В. В., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Демко И. В., Евзерихина А. В., Жарков А. В., Затеищикова А. А., Кампилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Куликов А. Н., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Рузанов Д. Ю., Сайганов С. А., Сарыбаев А. Ш., Селезнева Н. М., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Хлынова О. В., Чижова О. Ю., Шапошник И. И., Шукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Аветисян С. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Аймаханова Г. Т., Айыпова Д. А., Акунов А. Ч., Алиева М. К., Алмухамбетова А. Р., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бакина О. Ю., Барышева О. Ю., Батлук Т. И., Батчаева А. С., Башкинов Р. А., Битиева А. М., Бихтеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Бражник В. А., Буду А. М., Быкова Г. А., Вагапова К. Р., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Генкель В. В., Гиллер Д. Б., Горшенина Е. И., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Даблылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ерилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Зимина Ю. Д., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаконцева М. В., Казымова Е. В., Калинина Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касымова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишина О. В., Козлов С. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчороева Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Ледяева А. А., Лисун Т. В.,

Лисянская В. Е., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Марипов А. М., Марков Н. В., Марусина А. А., Мельников Е. С., Метлинская А. И., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мусаелян Ш. Н., Некаева Е. С., Никитина Н. М., Нифонтов С. Е., Оболенцева Е. Ю., Обухова А. А., Огурлиева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Павлова В. А., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Платонов Д. А., Погребетская В. А., Поляков Д. В., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. Л., Потанин А. А., Прокофьева Н. А., Рабик Ю. Д., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Сидоркина Я. А., Симонов А. А., Скачкова В. В., Скворцова Р. Д., Скуридин Д. С., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Ток-

мин Д. С., Толмачева А. А., Торгунакова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Трубникова М. А., Туличев А. А., Турсунова А. Т., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С., Фомина И. Ю., Фомина И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шаврин И. В., Шевченко О. А., Шихалиев Д. Р., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербаков С. Ю., Щербакова Г. В., Яушева Е. А. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2". *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042. doi:10.15829/1560-4071-2022-5042. EDN CRBBWW

## Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors"

Arutyunov G. P.<sup>1,2</sup>, Tarlovskaya E. I.<sup>1,3</sup>, Arutyunov A. G.<sup>1,2</sup>, Belenkov Yu. N.<sup>4</sup>, Konradi A. O.<sup>5</sup>, Lopatin Yu. M.<sup>6</sup>, Rebrov A. P.<sup>7</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>8</sup>, Chesnikova A. I.<sup>9</sup>, Airapetyan G. G.<sup>10</sup>, Babin A. P.<sup>11</sup>, Bakulin I. G.<sup>12</sup>, Bakulina N. V.<sup>12</sup>, Balykova L. A.<sup>13</sup>, Blagonravova A. S.<sup>3</sup>, Boldina M. V.<sup>3</sup>, Butomo M. I.<sup>14</sup>, Vaisberg A. R.<sup>3</sup>, Galyavich A. S.<sup>15,16</sup>, Gomonova V. V.<sup>12</sup>, Grigorieva N. Yu.<sup>17</sup>, Gubareva I. V.<sup>18</sup>, Demko I. V.<sup>19,20</sup>, Evzerikhina A. V.<sup>21</sup>, Zharkov A. V.<sup>22</sup>, Zateyshchikova A. A.<sup>23</sup>, Kamilova U. K.<sup>24</sup>, Kim Z. F.<sup>25</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>26</sup>, Kulikov A. N.<sup>14</sup>, Lareva N. V.<sup>27</sup>, Makarova E. V.<sup>3</sup>, Malchikova S. V.<sup>8</sup>, Nedogoda S. V.<sup>6</sup>, Petrova M. M.<sup>20</sup>, Pochinka I. G.<sup>3,29</sup>, Protasov K. V.<sup>30</sup>, Protsenko D. N.<sup>2,31</sup>, Ruzanov D. Yu.<sup>34</sup>, Saiganov S. A.<sup>12</sup>, Sarybaev A. Sh.<sup>33</sup>, Selezneva N. M.<sup>13</sup>, Sugraliev A. B.<sup>34</sup>, Fomin I. V.<sup>3</sup>, Khlynova O. V.<sup>35</sup>, Chizhova O. Yu.<sup>12</sup>, Shaposhnik I. I.<sup>36</sup>, Schukarev D. A.<sup>22</sup>, Abdrakhmanova A. K.<sup>37,38</sup>, Avetisyan S. A.<sup>39</sup>, Avoyan O. G.<sup>10</sup>, Azaryan K. K.<sup>10</sup>, Aimakhanova G. T.<sup>34</sup>, Aiyova D. A.<sup>33</sup>, Akunov A. Ch.<sup>33</sup>, Alieva M. K.<sup>12</sup>, Almukhamedova A. R.<sup>40</sup>, Aparkina A. V.<sup>7</sup>, Aruslanova O. R.<sup>41</sup>, Ashina E. Yu.<sup>3</sup>, Badina O. Yu.<sup>42</sup>, Barysheva O. Yu.<sup>26</sup>, Batluk T. I.<sup>1,2</sup>, Batchaeva A. S.<sup>2</sup>, Bashkinov R. A.<sup>1,12</sup>, Bitieva A. M.<sup>12</sup>, Bikhteev I. U.<sup>12</sup>, Borodulina N. A.<sup>41</sup>, Bragin M. V.<sup>12</sup>, Brazhnik V. A.<sup>23</sup>, Budu A. M.<sup>43</sup>, Bykova G. A.<sup>35</sup>, Vagapova K. R.<sup>44</sup>, Varlamova D. D.<sup>26</sup>, Vezikova N. N.<sup>26</sup>, Verbitskaya E. A.<sup>19</sup>, Vilkoval O. E.<sup>17</sup>, Vinnikova E. A.<sup>12</sup>, Vustina V. V.<sup>45</sup>, Galova E. A.<sup>3</sup>, Genkel V. V.<sup>36</sup>, Giller D. B.<sup>4</sup>, Gorshenina E. I.<sup>13</sup>, Grigoryeva E. V.<sup>7</sup>, Gubareva E. Yu.<sup>17</sup>, Dabylova G. M.<sup>34</sup>, Demchenko A. I.<sup>18</sup>, Dolgikh O. Yu.<sup>46</sup>, Duishobaev M. Y.<sup>33</sup>, Evdokimov D. S.<sup>12</sup>, Egorova K. E.<sup>47</sup>, Ermilova A. N.<sup>1,48</sup>, Zheldybaeva A. E.<sup>4</sup>, Zarechnova N. V.<sup>42</sup>, Zimina Yu. D.<sup>49</sup>, Ivanova S. Yu.<sup>50</sup>, Ivanchenko E. Yu.<sup>3</sup>, Ilyina M. V.<sup>22</sup>, Kazakovtseva M. V.<sup>28</sup>, Kazymova E. V.<sup>51</sup>, Kalinina Yu. S.<sup>20</sup>, Kamardina N. A.<sup>42</sup>, Karachenova A. M.<sup>27</sup>, Karetnikov I. A.<sup>52</sup>, Karoli N. A.<sup>7</sup>, Karsiev M. Kh.<sup>12</sup>, Kaskaeva D. S.<sup>20</sup>, Kasymova K. F.<sup>20</sup>, Kerimbekova J. B.<sup>33</sup>, Kim E. S.<sup>25</sup>, Kiseleva N. V.<sup>53</sup>, Klimenko D. A.<sup>18</sup>, Klimova A. V.<sup>2,54</sup>, Kovalishena O. V.<sup>3</sup>, Kozlov S. V.<sup>23</sup>, Kolmakova E. V.<sup>12</sup>, Kolchinskaya T. P.<sup>55</sup>, Kolyadich M. I.<sup>55</sup>, Kondryakova O. V.<sup>18</sup>, Konoval M. P.<sup>12</sup>, Konstantinov D. Yu.<sup>18</sup>, Konstantinova E. A.<sup>18</sup>, Kordyukova V. A.<sup>3</sup>, Koroleva E. V.<sup>56</sup>, Kraposhina A. Yu.<sup>19,20</sup>, Kryukova T. V.<sup>1</sup>, Kuznetsova A. P.<sup>36</sup>, Kuzmina T. Yu.<sup>20</sup>, Kuzmichev K. V.<sup>29</sup>, Kulchoroeva Ch. K.<sup>33</sup>, Kuprina T. V.<sup>26</sup>, Kuranova I. M.<sup>57</sup>, Kurenkova L. V.<sup>58</sup>, Kurchugina N. Yu.<sup>18</sup>, Kushubakova N. A.<sup>33</sup>, Levankova V. I.<sup>59</sup>, Ledyeva A. A.<sup>6</sup>, Lisun T. V.<sup>31</sup>, Lisyanskaya V. E.<sup>14</sup>, Lyubavina N. A.<sup>3</sup>, Magdееva N. A.<sup>7</sup>, Mazalov K. V.<sup>42</sup>, Mayseenko V. I.<sup>32</sup>, Makarova A. S.<sup>30</sup>, Maripov A. M.<sup>33</sup>, Markov N. V.<sup>14</sup>, Marusina A. A.<sup>22</sup>, Melnikov E. S.<sup>1,12</sup>, Metlinskaya A. I.<sup>14</sup>, Moiseenko N. B.<sup>17</sup>, Muradova F. N.<sup>3</sup>, Muradyan R. G.<sup>60</sup>, Musaelyan Sh. N.<sup>39</sup>, Neкаева E. S.<sup>3</sup>, Nikitina N. M.<sup>7</sup>, Nifontov S. E.<sup>14</sup>, Obolentseva E. Yu.<sup>14</sup>, Obukhova A. A.<sup>14</sup>, Ogurlieva B. B.<sup>2,61</sup>, Odegova A. A.<sup>28</sup>, Omarova Yu. V.<sup>3</sup>, Omurzakova N. A.<sup>33</sup>, Ospanova Sh. O.<sup>34</sup>, Pavlova V. A.<sup>14</sup>, Pakhomova E. V.<sup>62</sup>, Petrov L. D.<sup>63</sup>, Platinina S. S.<sup>3</sup>, Platonov D. A.<sup>23</sup>, Pogrebetskaya V. A.<sup>64</sup>, Polyakov D. V.<sup>2</sup>, Polyakov D. S.<sup>3</sup>, Ponomarenko E. V.<sup>65</sup>, Popova L. L.<sup>18</sup>, Potanin A. A.<sup>14</sup>, Prokofieva N. A.<sup>12</sup>, Rabik Yu. D.<sup>14</sup>, Rakov N. A.<sup>3</sup>, Rakhimov A. N.<sup>24</sup>, Rozanova N. A.<sup>21</sup>, Serikbolkyzy S.<sup>34</sup>, Sidorkina Ya. A.<sup>23</sup>, Simonov A. A.<sup>12</sup>, Skachkova V. V.<sup>45</sup>, Skvortsova R. D.<sup>14</sup>, Skuridin D. S.<sup>14</sup>, Solovieva D. V.<sup>17</sup>, Solovieva I. A.<sup>19,20</sup>, Sukhomlinova I. M.<sup>66</sup>, Sushilova A. G.<sup>12</sup>, Tagaeva D. R.<sup>24</sup>, Titoykina Yu. V.<sup>13</sup>, Tikhonova E. P.<sup>20</sup>, Tokmin D. S.<sup>67</sup>, Tolmacheva A. A.<sup>68,69</sup>, Torgunakova M. S.<sup>20</sup>, Trenogina K. V.<sup>45</sup>, Trostyanetskaya N. A.<sup>12</sup>, Trofimov D. A.<sup>16,26</sup>, Trubnikova M. A.<sup>1,70</sup>, Tulichev A. A.<sup>3,71</sup>, Tursunova A. T.<sup>34</sup>, Ulanova N. D.<sup>29</sup>, Fatenkov O. V.<sup>18</sup>, Fedorishina O. V.<sup>30</sup>, Fil T. S.<sup>12</sup>, Fomina I. Yu.<sup>3,72</sup>, Fominova I. S.<sup>73</sup>, Frolova I. A.<sup>42</sup>, Tsvinger S. M.<sup>27</sup>, Tsoma V. V.<sup>6</sup>, Cholponbaeva M. B.<sup>33</sup>, Chudinovskikh T. I.<sup>28</sup>, Shavrin I. V.<sup>74</sup>, Shevchenko O. A.<sup>75</sup>, Shikhaliev D. R.<sup>14</sup>, Shishkina E. A.<sup>35</sup>, Shishkov K. Yu.<sup>18</sup>, Shcherbakov S. Yu.<sup>76</sup>, Shcherbakova G. V.<sup>4</sup>, Yausheva E. A.<sup>51</sup>

**Aim.** To study the lipid profile in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on the outcome of its acute phase according to the AKTIV international registry.

**Material and methods.** The AKTIV registry included men and women over 18 years of age with a diagnosis of COVID-19, who were treated in a hospital. A total of 9364 patients were included in the registry, of which 623 patients were analyzed for levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides on days 1-2 of hospitalization. The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was calculated using the Friedewald equation.

**Results.** We found that a decrease in LDL-C level was significantly associated with an unfavorable prognosis for hospitalized patients with COVID-19. This pattern persisted in both univariate and multivariate analyses. LDL-C levels in the final multivariate model had a significant relationship with the prognosis (an increase in the death risk by 1,7 times with a decrease per 1 mmol/l). In addition, we found that the survival of patients with an indicator level of <2,45 mmol/l is significantly worse than in patients with an LDL-C level  $\geq 2,45$  mmol/l. All patients with high

LDL-C ( $\geq 2,45$  mmol/l) survived, while among patients with low LDL-C ( $< 2,45$  mmol/l), mortality was 13,04%, which was significantly higher than in patients with LDL-C  $\geq 2,45$  mmol/l (6,32%,  $p=0,047$ ).

**Conclusion.** A decrease in LDL-C in the acute period is significantly associated with an unfavorable prognosis for hospitalized patients with COVID-19. Determination of LDL-C can be included in the examination program for patients with COVID-19. However, the predictive value of this parameter requires further study in prospective clinical studies.

**Keywords:** COVID-19, low density lipoproteins, cholesterol.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>4</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical

University, Moscow, Russia; <sup>5</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; <sup>6</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <sup>7</sup>Saratov State Medical University, Saratov, Russia; <sup>8</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia; <sup>9</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>10</sup>Erebuni Medical Center, Cardiology and Cardiovascular Surgery Clinic, Yerevan, Republic of Armenia; <sup>11</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova; <sup>12</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>13</sup>Ogarev Mordovia National Research University, Saransk, Republic of Mordovia, Russia; <sup>14</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>15</sup>Republican Center for Cardiovascular Diseases, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <sup>16</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <sup>17</sup>Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod — National Research University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>18</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia; <sup>19</sup>Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; <sup>20</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; <sup>21</sup>Krasnogorsk city hospital № 1, Krasnogorsk, Moscow region, Russia; <sup>22</sup>Kirov Clinical Interdistrict Hospital, Leningrad region, Russia; <sup>23</sup>City Clinical Hospital № 51 DZM, Moscow, Russia; <sup>24</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; <sup>25</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <sup>26</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>27</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia; <sup>28</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia; <sup>29</sup>City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>30</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; <sup>31</sup>City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia; <sup>32</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus; <sup>33</sup>Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>34</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>35</sup>E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>36</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; <sup>37</sup>Kazakh Medical University of Continuing Education, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>38</sup>Zhekenov City Clinical Infectious Diseases Hospital, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>39</sup>Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia; <sup>40</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia; <sup>41</sup>Clinical Cardiology Dispensary, Perm, Russia; <sup>42</sup>Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>43</sup>City Clinical Hospital № 1, Chisinau, Moldova; <sup>44</sup>Polyclinic № 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia; <sup>45</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; <sup>46</sup>Chapaevskaya Central City Hospital, Chapaevsk, Samara region, Russia; <sup>47</sup>V. A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>48</sup>OOO EMPATIYA, Reutov, Russia; <sup>49</sup>City Clinical Hospital № 25, Novosibirsk, Russia; <sup>50</sup>Hospital for War Veterans, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>51</sup>Railway Clinical Hospital, Samara, Russia; <sup>52</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; <sup>53</sup>City Clinical Hospital № 40, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>54</sup>City Polyclinic № 134, Moscow, Russia; <sup>55</sup>City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia; <sup>56</sup>City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>57</sup>Gorodetsk Central District Hospital, Gorodets, Nizhny Novgorod region, Russia; <sup>58</sup>S. V. Katkov Republican Clinical Hospital, Saransk, Republic of Mordovia, Russia; <sup>59</sup>City Polyclinic № 1, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>60</sup>Global Medical System Clinics and Hospitals, Moscow, Russia; <sup>61</sup>City Clinical Hospital № 4, Moscow, Russia; <sup>62</sup>Republican Anti-tuberculosis Clinic, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>63</sup>Briceni Health Center, Briceni, Moldova; <sup>64</sup>City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>65</sup>MC Zimamed, Krasnodar, Russia; <sup>66</sup>Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia; <sup>67</sup>AO Laboratorii Budushchego, Moscow, Russia; <sup>68</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; <sup>69</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital for War Veterans № 3, Novosibirsk, Russia; <sup>70</sup>OOO Fresenius Medical Care Kuban, Krasnodar, Russia; <sup>71</sup>City Clinical Hospital № 3, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>72</sup>City Polyclinic № 1, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>73</sup>Republican Clinical Hospital № 4, Saransk, Republic of Mordovia, Russia; <sup>74</sup>AO GK MEDSI KB2, Moscow, Russia; <sup>75</sup>Samara City Polyclinic № 3, Samara, Russia; <sup>76</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia.

Arutyunov G. P.\* ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Chesnikova A. I.

ORCID: 0000-0002-9323-592X, Airapetyan G. G. ORCID: 0000-0002-8764-5623, Babin A. P. ORCID: none, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Balykova L. A. ORCID: 0000-0002-2290-0013, Blagonravova A. S. ORCID: 0000-0002-1467-049X, Boldina M. V. ORCID: 0000-0002-1794-0707, Butomo M. I. ORCID: 0000-0003-2506-0862, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gomonova V. V. ORCID: 0000-0002-9816-9896, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Demko I. V. ORCID: 0000-0001-8982-5292, Evzerikhina A. V. ORCID: none, Zharkov A. V. ORCID: 0000-0001-6649-0928, Zateyshchikova A. A. ORCID: 0000-0003-2563-6083, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-5104-456X, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Kulikov A. N. ORCID: 0000-0002-4544-2967, Lareva N. V. ORCID: 0000-0001-9498-9216, Makarova E. V. ORCID: 0000-0003-4394-0687, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Protchenko D. N. ORCID: 0000-0002-5166-3280, Ruzanov D. Yu. ORCID: 0000-0001-5291-4937, Saiganov S. A. ORCID: 0000-0001-7319-2734, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Selezneva N. M. ORCID: 0000-0002-3004-2063, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Chizhova O. Yu. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Schukarev D. A. ORCID: none, Abdrakhmanova A. K. ORCID: 0000-0002-6332-9503, Avetisyan S. A. ORCID: none, Avoyan O. G. ORCID: 0000-0002-3335-7255, Azaryan K. K. ORCID: none, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Aiykova D. A. ORCID: none, Akunov A. Ch. ORCID: none, Alieva M. K. ORCID: 0000-0003-2887-6453, Almukhambetova A. R. ORCID: 0000-0002-1598-436X, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Aruslanova O. R. ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ashina E. Yu. ORCID: 0000-0002-7460-2747, Badina O. Yu. ORCID: 0000-0001-9068-8088, Barysheva O. Yu. ORCID: 0000-0001-6317-1243, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Batchaeva A. S. ORCID: none, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bitieva A. M. ORCID: 0000-0002-5383-2367, Bikhteev I. U. ORCID: 0000-0003-0663-3549, Borodulina N. A. ORCID: 0000-0003-1107-5772, Bragin M. V. ORCID: 0000-0003-2308-4887, Brazhnik V. A. ORCID: none, Budu A. M. ORCID: none, Bykova G. A. ORCID: 0000-0003-0823-4605, Vagapova K. R. ORCID: none, Varlamova D. D. ORCID: 0000-0002-4015-5109, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Verbitskaya E. A. ORCID: 0000-0002-5710-7082, Vilkova O. E. ORCID: 0000-0002-1129-7511, Vinnikova E. A. ORCID: 0000-0002-5948-1561, Vustina V. V. ORCID: 0000-0003-1466-285X, Galova E. A. ORCID: 0000-0002-9574-2933, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Giller D. B. ORCID: 0000-0003-1946-5193, Gorshenina E. I. ORCID: none, Grigoryeva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Dabylova G. M. ORCID: none, Demchenko A. I. ORCID: none, Dolgikh O. Yu. ORCID: none, Duishobaev M. Y. ORCID: none, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Egorova K. E. ORCID: 0000-0003-4233-3906, Ermilova A. N. ORCID: 0000-0002-5704-697X, Zheldybaeva A. E. ORCID: none, Zarechnova N. V. ORCID: none, Zimina Yu. D. ORCID: 0000-0001-9027-6884, Ivanova S. Yu. ORCID: 0000-0002-0720-6621, Ivanchenko E. Yu. ORCID: 0000-0003-4506-1053, Ilyina M. V. ORCID: 0000-0003-2566-1086, Kazakovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Kazymova E. V. ORCID: none, Kalinina Yu. S. ORCID: 0000-0001-6037-5857, Kamardina N. A. ORCID: none, Karachenova A. M. ORCID: 0000-0003-1704-490X, Karetnikov I. A. ORCID: 0000-0002-0922-6925, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X, Karsiev M. Kh. ORCID: 0000-0002-1794-0694, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Kasymova K. F. ORCID: 0000-0001-8448-6113, Kerimbekova J. B. ORCID: none, Kim E. S. ORCID: none, Kiseleva N. V. ORCID: 0000-0002-0935-8717, Klimenko D. A. ORCID: none, Klimova A. V. ORCID: 0000-0002-3176-7699, Kovalishena O. V. ORCID: 0000-0002-9595-547X, Kozlov S. V. ORCID: none, Kolmakova E. V. ORCID: none, Kolchinskaya T. P. ORCID: none, Kolyadich M. I. ORCID: 0000-0002-0168-1480, Kondryakova O. V. ORCID: 0000-0002-4092-6612, Konoval M. P. ORCID: 0000-0002-8187-6105, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487, Konstantinova E. A. ORCID: 0000-0002-6022-0983, Kordiyukova V. A. ORCID: none, Koroleva E. V. ORCID: none, Kraposhina A. Yu. ORCID: 0000-0001-6896-877X, Kryukova T. V. ORCID: none, Kuznetsova A. P. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kuzmina T. Yu. ORCID: 0000-0002-0105-6642, Kuzmichev K. V. ORCID: none, Kulchoreva Ch. K. ORCID: 0000-0003-2801-1994, Kuprina T. V. ORCID: 0000-0002-1176-7309, Kuranova I. M. ORCID: none,

Kurenkova L. V. ORCID: none, Kurchugina N. Yu. ORCID: 0000-0003-2988-7402, Kushubakova N. A. ORCID: 0000-0001-6874-7125, Levankova V. I. ORCID: 0000-0002-0788-4449, Ledyeva A. A. ORCID: 0000-0003-4771-6025, Lisun T. V. ORCID: 0000-0002-1616-4750, Lisyanskaya V. E. ORCID: none, Lyubavina N. A. ORCID: 0000-0002-8914-8268, Magdeeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Mazalov K. V. ORCID: none, Mayseenko V. I. ORCID: 0000-0003-2133-4360, Makarova A. S. ORCID: 0000-0002-0486-9657, Maripov A. M. ORCID: none, Markov N. V. ORCID: 0000-0002-6992-0169, Marusina A. A. ORCID: 0000-0002-5301-5746, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Metlinskaya A. I. ORCID: 0000-0002-1264-1425, Moiseenko N. B. ORCID: 0000-0003-2072-6370, Muradova F. N. ORCID: 0000-0002-2723-8081, Muradyan R. G. ORCID: none, Musaelyan Sh. N. ORCID: none, Nekaeva E. S. ORCID: 0000-0002-8511-2276, Nikitina N. M. ORCID: 0000-0002-0313-1191, Nifontov S. E. ORCID: 0000-0002-8857-7992, Obolentseva E. Yu. ORCID: 0000-0002-3642-0440, Obukhova A. A. ORCID: 0000-0003-4818-9255, Ogurlieva B. B. ORCID: none, Odegova A. A. ORCID: 0000-0001-9691-6969, Omarova Yu. V. ORCID: 0000-0002-0942-6070, Omurzakova N. A. ORCID: 0000-0003-3970-9706, Ospanova Sh. O. ORCID: none, Pavlova V. A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Pakhomova E. V. ORCID: 0000-0002-8335-4626, Petrov L. D. ORCID: none, Plastinina S. S. ORCID: 0000-0002-0534-5986, Platonov D. A. ORCID: 0000-0003-3011-0385, Pogrebetskaya V. A. ORCID: none, Polyakov D. V. ORCID: 0000-0002-8738-6924, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Ponomarenko E. V. ORCID: none, Popova L. L. ORCID: 0000-0003-0549-361X, Potanin A. A. ORCID: 0000-0002-3664-5586, Prokofieva N. A. ORCID: 0000-0002-7679-413X, Rabik Yu. D. ORCID: none, Rakov N. A. ORCID: none, Rakhimov A. N. ORCID: none, Rozanova N. A. ORCID: none, Serikbolkyzy S. ORCID: none, Sidorkina Ya. A. ORCID: none, Simonov A. A. ORCID: 0000-0002-7915-3880, Skachkova V. V. ORCID: 0000-0001-7512-2414, Skvortsova R. D. ORCID: 0000-0002-9523-2749, Skuridin D. S. ORCID: 0000-0002-1541-9248, Solovieva D. V. ORCID: 0000-0001-5695-0433, Solovieva I. A. ORCID: 0000-0002-1999-9534, Sukhomlinova I. M. ORCID: none, Sushilova A. G. ORCID: 0000-0002-7277-5046, Tagaeva D. R. ORCID: none, Titoikina Yu. V. ORCID: 0000-0001-9974-359X, Tikhonova E. P. ORCID: 0000-0001-6466-9609, Tokmin D. S. ORCID: none, Tolmacheva A. A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, Torgunakova M. S. ORCID: 0000-0002-5483-0048, Trenogina K. V. ORCID: 0000-0002-4137-5533, Trostyanetskaya N. A. ORCID: none, Trofimov D. A. ORCID: 0000-0001-7613-7132, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Tulichev A. A. ORCID: 0000-0002-3157-2218, Tursunova A. T. ORCID: none, Ulanova N. D. ORCID: 0000-0002-5107-6051, Fatenkov O. V. ORCID: 0000-0002-4928-5989, Fedorishina O. V. ORCID: 0000-0002-0155-676X, Fil T. S. ORCID: 0000-0002-2859-4942, Fomina I. Yu. ORCID: none, Fominova I. S. ORCID: none, Frolova I. A. ORCID: none, Tsvinger S. M. ORCID: 0000-0003-2082-9839, Tsoma V. V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Cholponbaeva M. B. ORCID: none, Chudinovskikh T. I. ORCID: 0000-0002-7515-2215, Shavrin I. V. ORCID: none, Shevchenko O. A. ORCID: none, Shikhaliev D. R. ORCID: 0000-0002-8591-7576, Shishkina E. A. ORCID: 0000-0001-6965-7869, Shishkov K. Yu. ORCID: 0000-0003-2942-6200, Shcherbakov S. Yu. ORCID: none, Shcherbakova G. V. ORCID: 0000-0003-2541-8692, Yausheva E. A. ORCID: none.

\*Corresponding author:  
arut@ossn.ru

**Received:** 03.05.2022 **Revision Received:** 22.06.2022 **Accepted:** 23.06.2022  
**For citation:** Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Yu. N., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I., Airapetyan G. G., Babin A. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Balykova L. A., Blagonravova A. S., Boldina M. V., Butomo M. I., Vaisberg A. R., Galyavich A. S., Gomonova V. V., Grigorieva N. Yu., Gubareva I. V., Demko I. V., Evzerikhina A. V., Zharkov A. V., Zateyshchikova A. A., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova T. Yu., Kulikov A. N., Lareva N. V., Makarova E. V., Malchikova S. V., Nedogoda S. V., Petrova M. M., Pochinka I. G., Protasov K. V., Protchenko D. N., Ruzanov D. Yu., Saiganov S. A., Sarybaev A. Sh., Selezneva N. M., Sugraliev A. B., Fomin I. V., Khlynova O. V., Chizhova O. Yu., Shaposhnik I. I., Schukarev D. A., Abdrakhmanova A. K., Avetisyan S. A., Avoyan O. G., Azaryan K. K., Aimakhanova G. T., Aiyпова D. A., Akunov A. Ch., Alieva M. K., Almukhambedova A. R., Aparkina A. V., Aruslanova O. R., Ashina E. Yu., Badina O. Yu., Barysheva O. Yu., Batluk T. I., Batchaeva A. S., Bashkinov R. A., Bitieva A. M., Bikhteev I. U., Borodulina N. A., Bragin M. V., Brazhnik V. A., Budu A. M., Bykova G. A., Vagapova K. R., Varlamova D. D., Vezikova N. N., Verbitskaya E. A., Vilkova O. E., Vinnikova E. A., Vustina V. V., Galova E. A., Genkel V. V., Giller D. B., Gorshenina E. I., Grigoryeva E. V., Gubareva E. Yu., Dabylova G. M., Demchenko A. I., Dolgikh O. Yu., Duishobaev M. Y., Evdokimov D. S., Egorova K. E., Ermilova A. N., Zheldybaeva A. E., Zarechnova N. V., Zimina Yu. D., Ivanova S. Yu., Ivanchenko E. Yu., Ilyina M. V., Kazakovtseva M. V., Kazymova E. V., Kalinina Yu. S., Kamardina N. A., Karachenova A. M., Karetnikov I. A., Karoli N. A., Karsiev M. Kh., Kaskaeva D. S., Kasymova K. F., Kerimbekova J. B., Kim E. S., Kiseleva N. V., Klimenko D. A., Klimova A. V., Kovalishena O. V., Kozlov S. V., Kolmakova E. V., Kolchinskaya T. P., Kolyadich M. I., Kondryakova O. V., Konoval M. P., Konstantinov D. Yu., Konstantinova E. A., Kordiyukova V. A., Koroleva E. V., Kraposhina A. Yu., Kryukova T. V., Kuznetsova A. P., Kuzmina T. Yu., Kuzmichev K. V., Kulchoreva Ch. K., Kuprina T. V., Kuranova I. M., Kurenkova L. V., Kurchugina N. Yu., Kushubakova N. A., Levankova V. I., Ledyeva A. A., Lisun T. V., Lisyanskaya V. E., Lyubavina N. A., Magdeeva N. A., Mazalov K. V., Mayseenko V. I., Makarova A. S., Maripov A. M., Markov N. V., Marusina A. A., Melnikov E. S., Metlinskaya A. I., Moiseenko N. B., Muradova F. N., Muradyan R. G., Musaelyan Sh. N., Nekaeva E. S., Nikitina N. M., Nifontov S. E., Obolentseva E. Yu., Obukhova A. A., Ogurlieva B. B., Odegova A. A., Omarova Yu. V., Omurzakova N. A., Ospanova Sh. O., Pavlova V. A., Pakhomova E. V., Petrov L. D., Plastinina S. S., Platonov D. A., Pogrebetskaya V. A., Polyakov D. V., Polyakov D. S., Ponomarenko E. V., Popova L. L., Potanin A. A., Prokofieva N. A., Rabik Yu. D., Rakov N. A., Rakhimov A. N., Rozanova N. A., Serikbolkyzy S., Sidorkina Ya. A., Simonov A. A., Skachkova V. V., Skvortsova R. D., Skuridin D. S., Solovieva D. V., Solovieva I. A., Sukhomlinova I. M., Sushilova A. G., Tagaeva D. R., Titoikina Yu. V., Tikhonova E. P., Tokmin D. S., Tolmacheva A. A., Torgunakova M. S., Trenogina K. V., Trostyanetskaya N. A., Trofimov D. A., Trubnikova M. A., Tulichev A. A., Tursunova A. T., Ulanova N. D., Fatenkov O. V., Fedorishina O. V., Fil T. S., Fomina I. Yu., Fominova I. S., Frolova I. A., Tsvinger S. M., Tsoma V. V., Cholponbaeva M. B., Chudinovskikh T. I., Shavrin I. V., Shevchenko O. A., Shikhaliev D. R., Shishkina E. A., Shishkov K. Yu., Shcherbakov S. Yu., Shcherbakova G. V., Yausheva E. A. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. doi:10.15829/1560-4071-2022-5042. EDN CRBBWW

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала глобальной угрозой для здоровья населения многих стран мира. Клиническое течение COVID-19 варьируется от легкого до критического, в связи с чем раннее выявление и лечение пациентов, у которых есть вероятность прогрессирования до тяжелых или критических случаев, имеет решающее значение. Это делает актуальным поиск маркеров тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Целью настоящего исследования является изучение показателей липидного спектра у го-

спитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ), созданного для оценки особенностей течения COVID-19 в Евразийском регионе<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Свидетельство о регистрации базы данных № 2021622728. База данных регистра "АКТИВ" Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация "Евразийская ассоциация терапевтов" (RU) (01.12.2021).

### Материал и методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", идентификатор NCT 04492384. Информация о Регистре располагается на сайте "Евразийской Ассоциации Терапевтов" или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>.

В регистр АКТИВ включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии (КТ)) с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Всего в регистр АКТИВ включено 9364 пациента.

Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 29.06.2020г, завершение набора 30.03.2021г. Регистр АКТИВ является многоцентровым, в котором был запланирован анализ данных медицинского обследования пациента во время пребывания в стационаре (первичным документом является история болезни). Демографические (возраст и пол), клинические (история болезни, принимаемые лекарства при поступлении, признаки и симптомы при госпитализации и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные данные, данные КТ, клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Организовали и контролировали работу регистра 3 комитета: организационный, наблюдательный и комитет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот только электронные.

Данные были собраны из 26 медицинских центров в 7 странах (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан). В сборе данных участвовали 140 врачей. Включение пациентов было ограничено частотой COVID-19 и местными правилами сортировки COVID-19 в каждом регионе. Всякий раз, когда центры предоставляли набор подходящих пациентов, мы пытались получить последовательных пациентов. Каждая ИРК проходила контроль мониторов. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ 10.

Из историй болезни пациентов в ИРК были включены следующие лабораторные параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, высокочувствительный сердечный тропонин Т или I, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, газы артериальной крови ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ), аспаратами-

нотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета расчетной скорости клубочковой фильтрации, уровень калия в сыворотке, D-димер, лактатдегидрогеназа, международное нормализованное отношение, фибриноген, сатурация крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ). Всем пациентам в ИРК были внесены данные КТ органов грудной клетки. Из 9364 пациентов, включенных в регистр АКТИВ, у 623 пациентов в 1-2 сут. госпитализации были определены уровни общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ). Уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) был рассчитан с помощью формулы Фридевальда, что было возможно, т.к. ни у одного из пациентов не было уровня ТГ  $>4,5$  ммоль/л, кроме того, был рассчитан уровень ХС неЛВП (ХС-неЛВП) (табл. 1).

**Статистический анализ.** При расчете описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие распределения нормальному при помощи тестов Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовались среднее выборочное значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), а в случае, если распределение статистически значимо отличалось от нормального — медиана и квартили ( $Me [Q1; Q3]$ ). При расчете показателя отношения шансов и его 95% доверительного интервала применялся метод однофакторной бинарной логит-регрессии. При построении математической модели на первом этапе использовался метод многофакторной бинарной логит-регрессии, переменные для которой были отобраны авторами работы с учетом целей и задач исследования. Для финальной модели с целью отбора наиболее значимых предикторов прогноза был реализован пошаговый алгоритм отбора переменных с исключением переменных (stepwise downward) с последующей оценкой коэффициента AIC (информационный критерий Акаике). После построения финальной модели при помощи ROC-анализа была выполнена оценка площади под кривой (AUC), а чувствительность и специфичность модели оценивались в точке Юдена (Youden). Анализ времени дожития осуществлялся с помощью построения кривых дожития Каплана-Мейера, статистическая значимость различий при оценке времени дожития оценивалась лог-ранговым тестом. Порогом отсека для уровня значимости при проверке статистических гипотез было выбрано значение  $p < 0,05$ . Предикторы, имеющие уровень значимости  $p \geq 0,05$ , могли быть использованы в финальной модели, если их исключение приводило к значимому увеличению AIC (эффект взаимодействия признаков).

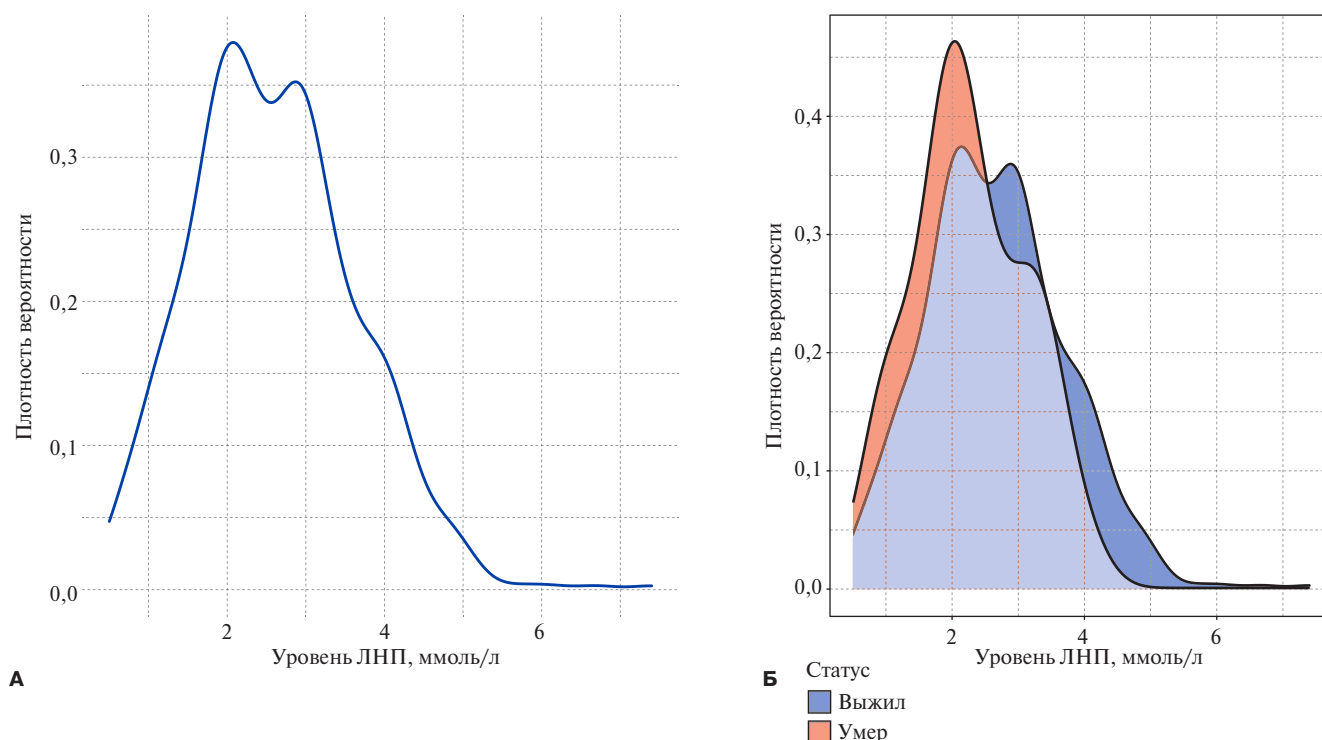
Таблица 1

**Сравнительный анализ клинично-биохимических показателей выживших  
и умерших госпитализированных пациентов с COVID-19**

| Параметр                                  | Выжившие<br>N=579 | Умершие<br>N=44  | ОШ*              | p.ratio | p.overall |
|-------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|-----------|
| Возраст, Ме [IQR]                         | 60,0 [52,0;69,0]  | 67,5 [63,0;76,2] | 1,06 [1,03;1,08] | <0,001  | <0,001    |
| Женщины, n (%)                            | 271 (46,8)        | 15 (34,1)        | 0,59 [0,30;1,11] | 0,105   |           |
| Получали статины до госпитализации, n (%) | 33 (5,7)          | 0 (0,0)          |                  | нд      |           |
| СРБ мг/л, Ме [IQR]                        | 28,0 [9,62;75,0]  | 33,0 [16,5;106]  | 1,01 [1,00;1,01] | 0,002   | 0,043     |
| Лимфоциты %, Ме [IQR]                     | 15,0 [1,30;26,0]  | 2,60 [0,62;11,6] | 0,94 [0,91;0,97] | <0,001  | <0,001    |
| D-димер Мкг FEU/мл, Ме [IQR]              | 0,84 [0,20;2,00]  | 2,40 [0,95;5,82] | 1,00 [1,00;1,00] | 0,986   | <0,001    |
| ИБС, n (%)                                | 198 (34,2%)       | 19 (43,2%)       | 1,46 [0,78;2,72] | 0,236   | 0,297     |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup> , Ме [IQR]          | 28,7 [25,6;32,0]  | 30,5 [25,8;35,7] | 1,06 [1,01;1,12] | 0,029   | 0,088     |
| ОХС ммоль/л, Ме [IQR]                     | 4,50 [3,70;5,30]  | 4,10 [3,25;5,00] | 0,80 [0,62;1,02] | 0,075   | 0,063     |
| ХС ЛНП ммоль/л, Ме [IQR]                  | 2,70 [2,00;3,40]  | 2,13 [1,68;2,91] | 0,60 [0,43;0,83] | 0,002   | 0,002     |
| ХС ЛВП ммоль/л, Ме [IQR]                  | 1,05 [0,82;1,33]  | 1,01 [0,8;1,49]  | 1,15 [0,70;1,90] | 0,558   | 0,919     |
| ТГ ммоль/л, Ме [IQR]                      | 1,41 [1,10;2,00]  | 1,61 [1,18;2,10] | 1,30 [0,82;2,05] | 0,272   | 0,216     |
| ХС-нелВП                                  | 3,34 [2,59;4,14]  | 2,94 [2,36;3,82] | 0,76 [0,55;1,04] | 0,083   | 0,087     |

**Примечание:** \* — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, p.ratio — уровень статистической значимости для показателя отношения шансов, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.



**Рис. 1.** Гистограммы распределения пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ЛНП в общей когорте пациентов (**А**) и умерших и выживших пациентов (**Б**).

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращение:** ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

### Результаты

Из 623 пациентов 44 (7,1%) пациента умерли во время госпитализации. При сравнительном анализе выживших и умерших пациентов найдено (табл. 1),

что умершие пациенты были старше, у них был выше уровень СРБ, ниже процентное содержание лимфоцитов, выше уровень D-димера. Обращало на себя внимание, что у умерших пациентов в сравне-

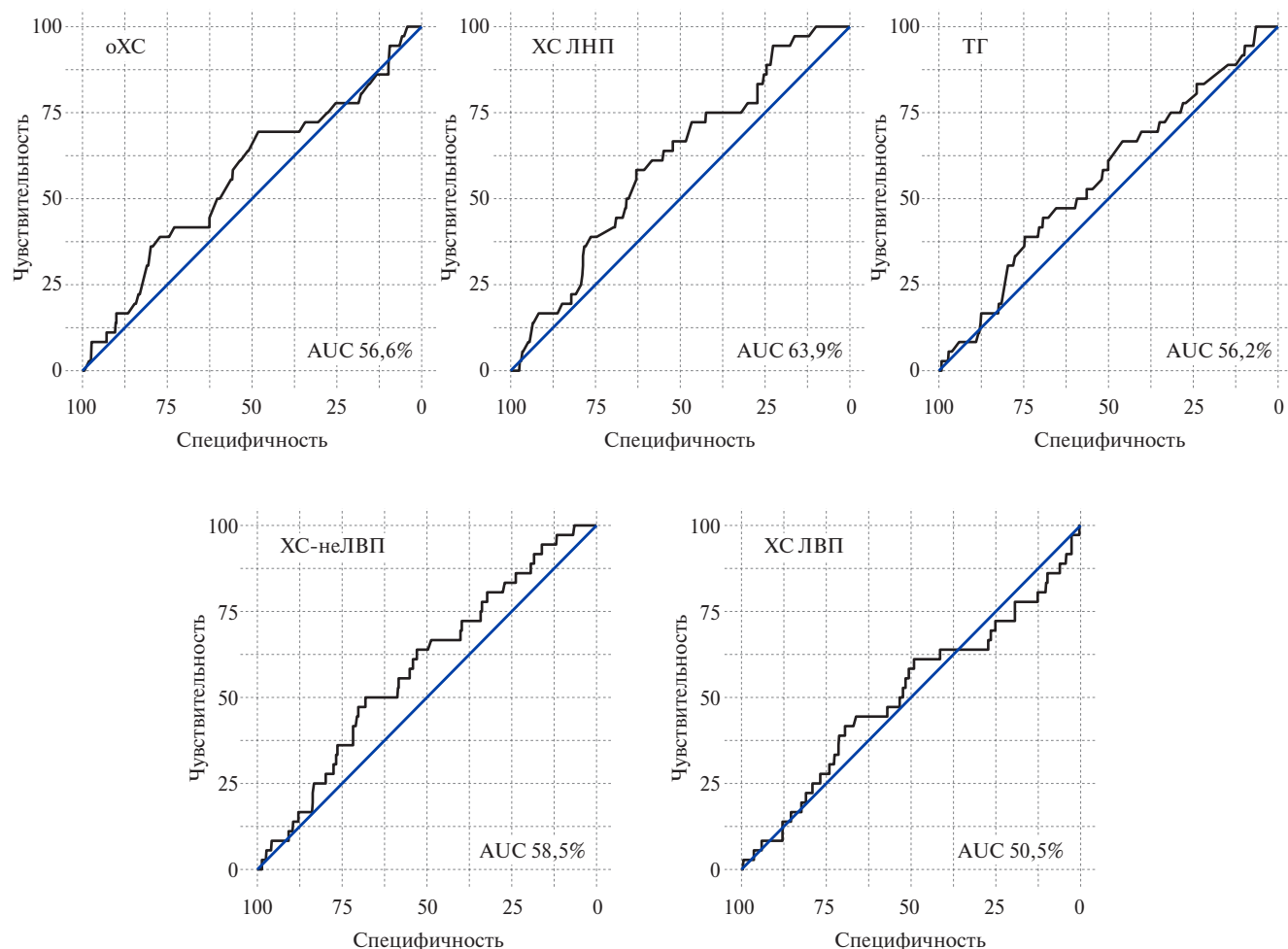


Рис. 2. Оценка предикторной способности параметров липидного спектра в однофакторной модели.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, AUC — площадь под кривой.

нии с выжившими был статистически значимо ниже уровень ХС ЛНП (2,13 [1,68; 2,91] vs 2,70 [2,00; 3,40] ммоль/л,  $p=0,002$ ). На рисунке 1 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП в общей когорте (А) и умерших и выживших пациентов (Б). Обращает на себя внимание смещение гистограммы умерших пациентов в сторону более низких значений ХС ЛНП.

Доля пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 4,9$  ммоль/л) составила 3,4% ( $n=21$ ), все пациенты из этой группы выжили. Доля пациентов с низким уровнем ХС ЛНП ( $< 1,4$  ммоль/л) составила 11,1% ( $n=69$ ). Летальность в этой группе пациентов достигла 13,04%, что было статистически значимо больше, чем летальность пациентов с уровнем ХС ЛНП  $\geq 1,4$  ммоль/л (6,32%,  $p=0,047$ ).

Был проведен анализ показателей липидного спектра в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Пациенты с низким ИМТ ( $< 20$  кг/м<sup>2</sup>) не отличались по уровню ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП от пациентов

с ИМТ  $\geq 20$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты с высоким ИМТ ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) отличались от пациентов с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> более высоким уровнем ТГ (1,55 [1,17; 2,10] vs 1,40 [1,06; 1,90] ммоль/л,  $p=0,011$ ), при этом летальность пациентов с высоким ИМТ ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) была выше, чем у пациентов с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (9,18% vs 4,63%,  $p=0,042$ ), что позволяет сделать вывод, что для умерших пациентов не характерен сниженный уровень ТГ.

Надо отметить, что среди умерших пациентов, имевших более низкий уровень ХС ЛНП, чем выжившие пациенты, никто не принимал статины до госпитализации по поводу COVID-19, тогда как среди выживших 33 (5,7%) получали статины до госпитализации. Столь небольшое число пациентов, получавших статины, позволило исключить этот факт из построения модели прогноза COVID-19.

Было выполнено построение серии однофакторных моделей для оценки потенциального влияния различных показателей липидного профиля на прогноз пациента (рис. 2). Такие параметры липид-

Таблица 2

**Анализ переменных многофакторной модели  
для прогнозирования риска госпитальной летальности пациентов с COVID-19, первый этап**

| Переменная                          | $\beta$ | Стандартная ошибка | Exp ( $\beta$ ) | P     |
|-------------------------------------|---------|--------------------|-----------------|-------|
| Свободный член                      | -19,75  | 10,6               |                 | 0,99  |
| Женский пол                         | -1,05   | 0,53               | 0,349           | 0,05  |
| Возраст (на год жизни)              | 0,07    | 0,024              | 1,075           | 0,003 |
| Терапия статинами до госпитализации | -24,17  | 1622               | 0,000           | 0,98  |
| СРБ (на 1 г/л)                      | 0,01    | 0,0037             | 1,010           | 0,007 |
| Лимфоциты (на 1%)                   | -0,06   | 0,032              | 0,943           | 0,07  |
| D-димер (на 1 Мкг FEU/мл)           | 0,0042  | 0,0014             | 1,004           | 0,003 |
| АГ                                  | 0,77    | 0,73               | 2,151           | 0,29  |
| ИБС                                 | -0,39   | 0,57               | 0,677           | 0,49  |
| СД тип 2                            | -1,17   | 0,65               | 0,311           | 0,07  |
| Нормальный вес                      | 11,92   | 10,75              | 149791          | 0,99  |
| Избыточная масса тела               | 10,83   | 10,75              | 50604           | 0,99  |
| Ожирение 1 ст.                      | 11,52   | 10,75              | 101204          | 0,99  |
| Ожирение 2 ст.                      | 11,72   | 10,75              | 123958          | 0,99  |
| Ожирение 3 ст.                      | 12,05   | 10,75              | 171905          | 0,99  |
| Ожирение 4 ст.                      | -6,65   | 13,12              | 0,001           | 0,99  |
| ИМТ (на 1 кг/м <sup>2</sup> )       | 0,09    | 0,17               | 1,094           | 0,59  |
| ЛНП (на 1 ммоль/л)                  | -0,82   | 0,30               | 0,439           | 0,007 |

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок,  $\beta$  — коэффициент уравнения регрессии, Exp ( $\beta$ ) — экспонента коэффициента уравнения регрессии, P — уровень статистической значимости для коэффициента уравнения регрессии.

Таблица 3

**Анализ переменных финальной многофакторной модели  
для прогнозирования риска госпитальной летальности пациентов с COVID-19, второй этап**

| Переменная                    | $\beta$ | Стандартная ошибка | Exp ( $\beta$ ) | p      |
|-------------------------------|---------|--------------------|-----------------|--------|
| Свободный член                | -9,0021 | 2,0144             |                 | 0,0000 |
| Женский пол                   | -0,9115 | 0,4980             | 0,402           | 0,0672 |
| Возраст (на год жизни)        | 0,0672  | 0,0208             | 1,070           | 0,0012 |
| СРБ (на 1 г/л)                | 0,0083  | 0,0032             | 1,008           | 0,0102 |
| D-димер (на 1 Мкг FEU/мл)     | 0,0008  | 0,0007             | 1,001           | 0,2954 |
| ЛНП (на 1 ммоль/л)            | -0,5469 | 0,2638             | 0,579           | 0,0382 |
| ИМТ (на 1 кг/м <sup>2</sup> ) | 0,1181  | 0,0391             | 1,125           | 0,0025 |
| СД тип 2                      | -0,9934 | 0,5830             | 0,370           | 0,0884 |
| Лимфоциты (на 1%)             | -0,0405 | 0,0238             | 0,960           | 0,0895 |

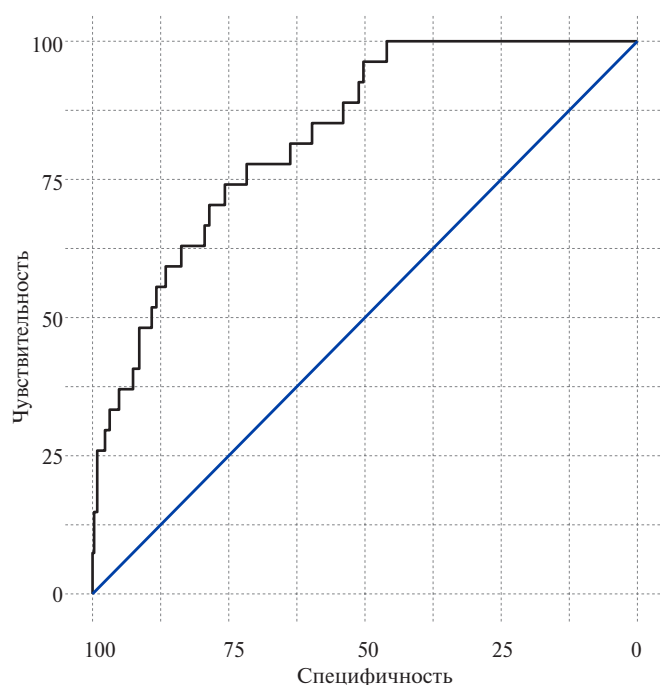
**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок,  $\beta$  — коэффициент уравнения регрессии, Exp ( $\beta$ ) — экспонента коэффициента уравнения регрессии, P — уровень статистической значимости для коэффициента уравнения регрессии.

ного спектра, как ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС-нЛВП, показали низкую предикторную способность. Наибольшее значение площади под кривой (AUC, англ. area under curve) для однофакторных моделей продемонстрировал показатель ХС ЛНП (AUC 63,9%) (рис. 2).

Уровень ХС ЛНП был включен в многофакторную модель для прогнозирования риска госпитальной летальности на первом этапе (табл. 2). В полученной многофакторной модели прогноз определялся такими известными факторами, как женский

пол (риск летального исхода уменьшался в 2,8 раза), возраст (увеличение риска смерти на 7,5% с каждым прожитым годом), уровень СРБ (увеличение риска смерти на 1% на каждый 1 мг/л), уровень D-димера (увеличение риска смерти на 0,4% на 1 Мкг FEU/мл). Обращало на себя внимание, что уровень ХС ЛНП статистически достоверно был связан с риском летального исхода (при снижении уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л риск смерти повышался в 2,28 раза).

Для построения финальной многофакторной модели для прогнозирования риска госпитальной



Для построения модели использованы переменные:

1. Возраст (годы)
2. СРБ (мг/л)
3. ХС ЛНП (ммоль/л)
4. ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)
5. Женский пол
6. D-димер (Мкг FEU/мл)
7. Наличие СД 2 типа
8. % содержание лимфоцитов

AUC = 83,0%, при пороге отсечения  
в точке Юдена (ЛП = -2,627272)  
чувствительность = 74%, специфичность = 76%

**Рис. 3.** Оценка предикторной способности многофакторной модели для прогнозирования летального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19.  
**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ЛП — липопротеины, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ХС ЛНП — холестерина липопротеинов низкой плотности, AUC — площадь под кривой.

**Таблица 4**

**Вероятность дожития пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ХС ЛНП**

| Страта        | Время (дни) | Вероятность дожития | 95% ДИ (верхний) | 95% ДИ (нижний) |
|---------------|-------------|---------------------|------------------|-----------------|
| <2,45 ммоль/л | 10          | 0,9407178           | 0,9719548        | 0,9104848       |
| <2,45 ммоль/л | 20          | 0,7683216           | 0,8864202        | 0,6659574       |
| <2,45 ммоль/л | 30          | 0,7317349           | 0,8690814        | 0,6160941       |
| <2,45 ммоль/л | 40          | 0,3902586           | 0,9875220        | 0,1542262       |
| ≥2,45 ммоль/л | 10          | 0,9791673           | 0,9960016        | 0,9626175       |
| ≥2,45 ммоль/л | 20          | 0,9135176           | 0,9671700        | 0,8628415       |
| ≥2,45 ммоль/л | 30          | 0,8808920           | 0,9651178        | 0,8040165       |
| ≥2,45 ммоль/л | 40          | 0,7830151           | 1,0000000        | 0,6108021       |
| ≥2,45 ммоль/л | 50          | 0,7830151           | 1,0000000        | 0,6108021       |

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

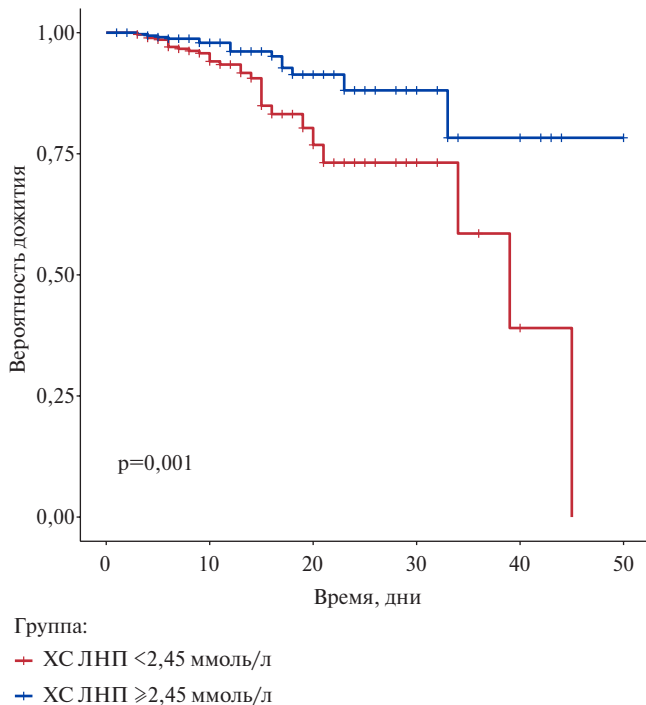
летальности пациентов с COVID-19 использованы переменные, которые были отобраны алгоритмом пошагового отбора. Также в финальную модель вошли переменные, уровень значимости для которых оказался выше 0,05, как кофакторы для учета эффекта взаимодействия признаков (табл. 3).

Уровень ХС ЛНП в финальной модели имел статистически значимую связь с прогнозом (повышение риска летального исхода в 1,7 раза при снижении показателя на каждый 1 ммоль/л). Кроме того, в финальной модели статистически значимую связь с прогнозом имели: возраст (увеличение риска летального исхода на 7% с каждым годом жизни), уро-

вень СРБ (увеличение риска летального исхода на 0,8% на каждый 1 г/л), ИМТ (увеличение риска летального исхода на 12,5% на каждый 1 кг/м<sup>2</sup>).

Согласно проведенному ROC-анализу, полученная финальная модель имеет значение площади под кривой AUC = 83% и при пороге отсечения в точке Юдена (ЛП = -2,627272) имеет чувствительность 74% и специфичность 76% (рис. 2).

Величина линейного предиктора для риска формирования летального исхода может быть рассчитана по формуле: липопротеины (ЛП) = -9,0021 - 0,9115 (если женский пол) + 0,0672 x (возраст в годах) + 0,0083 x (уровень СРБ, г/л) + 0,0008 x (уровень D-димер, Мкг FEU/мл) - 0,5469 x (уровень ХС ЛНП,



**Рис. 4.** Вероятность выживания госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня ЛНП.

**Сокращение:** ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ммоль/л) + 0,1181 × (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) - 0,9934 (если СД тип 2) - 0,0405 × (Уровень лимфоцитов, %).

Вероятность формирования конечной точки может быть рассчитана по формуле:

$$\text{Вероятность конечной точки} = \frac{\exp(\text{ЛП})}{1 + \exp(\text{ЛП})}$$

Согласно финальной модели, при значении линейного предиктора -2,627272 и выше, что соответствует расчетной вероятности летального исхода в 6,7% и выше, следует прогнозировать наступление летального исхода. Таким образом, уровень ХС ЛНП может быть использован наряду с другими известными предикторами неблагоприятного течения COVID-19 для прогнозирования исхода заболевания.

Для показателя ХС ЛНП у умерших и выживших пациентов была определена точка разделения как средняя величина Q75 меньшего показателя (умершие пациенты) и Q25 большего показателя (выжившие пациенты), и был проведен анализ выживаемости пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП (<2,45 ммоль/л и ≥2,45 ммоль/л) (рис. 3). В таблице 4 представлен расчет выживаемости пациентов в различные сроки (от 10 до 50 дней) в зависимости от уровня ХС ЛНП. Обращает на себя внимание, что выживаемость пациентов с ХС ЛНП <2,45 ммоль/л прогрессивно снижается от 10 к 40 суткам, тогда как выживаемость пациентов с ХС ЛНП ≥2,45 ммоль/л является стабильно высокой в эти сроки (рис. 4).

## Обсуждение

При анализе данных регистра АКТИВ найдено, что снижение уровня ХС ЛНП статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом для госпитализированных пациентов с COVID-19. Эта закономерность сохранялась как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Уровень ХС ЛНП в финальной многофакторной модели имел статистически значимую связь с прогнозом (повышение риска летального исхода в 1,7 раза при снижении показателя на каждый 1 ммоль/л). При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП найдено, что выживаемость пациентов с уровнем показателя <2,45 ммоль/л достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥2,45 ммоль/л. Все пациенты с высоким уровнем ХС ЛНП (≥4,9 ммоль/л) выжили, тогда как среди пациентов с низким уровнем ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) летальность составила 13,04%, что было статистически значимо больше, чем летальность пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥1,4 ммоль/л (6,32%, p=0,047). Среди умерших пациентов никто не получал статины, что позволяет считать, что более низкий уровень ХС ЛНП не обусловлен гиполлипидемической терапией.

В настоящее время известно, что сниженные уровни показателей липидного спектра ассоциируются с тяжелым течением различных вирусных инфекций. Так, у пациентов с острой инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, были найдены более низкие уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ по сравнению с контрольной группой [1].

Данные нашего исследования частично совпадают с результатами метаанализа 19 исследований (5690 пациентов) [2], который показал, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с пациентами со средней или легкой степенью тяжести заболевания имеют место более низкие уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. Кроме того, в метаанализе было показано, что умершие пациенты с COVID-19 имеют более низкие уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, чем выжившие пациенты. Однако, по нашим данным, выжившие и умершие пациенты не различались по уровням ОХС, ХС ЛВП, ТГ, ХС-неЛВП.

Несколько отличающиеся от предыдущего метаанализа данные представлены в ретроспективном исследовании, включившем 4118 пациентов с COVID-19 [3]. В этом исследовании выявлена статистически значимая связь между уровнями ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ и риском смерти: как низкие (<2,2 ммоль/л), так и высокие (>3,9 ммоль/л) уровни ХС ЛНП были связаны с повышенным риском смерти, тогда как только низкий уровень ХС ЛВП (<0,9 ммоль/л) был связан с риском смерти. Кроме того, уровень ТГ <1,4 ммоль/л был связан с более

низким риском смерти. Этим данным соответствуют результаты нашего исследования в отношении связи прогноза пациентов с уровнем ТГ. Так, по данным регистра АКТИВ более высокий уровень ТГ был характерен для пациентов с ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), которые имели более высокую летальность, чем пациенты с  $\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$  с более низким уровнем ТГ, что не позволяет нам связать снижение ТГ с негативным прогнозом.

В ретроспективном исследовании изучили динамику показателей липидного спектра у 114 пациентов с COVID-19 от ранней стадии инфекции до периода выздоровления, в общей сложности 80 дней [4]. Исследование показало, что уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП снижались в ранний период и нормализовались в восстановительном периоде. Аналогичная динамика уровня ХС ЛНП была продемонстрирована в другом исследовании [5], в котором было показано, что уровень ХС ЛНП оставался низким во время прогрессирования заболевания и возвращался к исходному уровню при выздоровлении больных. У умерших пациентов уровень ХС ЛНП непрерывно снижался вплоть до смерти.

В настоящее время известно, что липидный обмен играет ключевую роль в жизненном цикле вируса, включая репликацию, мембранный гомеостаз, эндоцитоз и экзоцитоз [6]. Анализ протеомики на основе масс-спектрометрии показал, что нарушение регуляции метаболизма липидов может способствовать прогрессированию COVID-19 [7].

В настоящее время механизм, ответственный за снижение уровней ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП у пациентов с тяжелой формой COVID-19, активно обсуждается. Возможно, имеет значение то, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать повреждение печени и тем самым нарушать поглощение и биосинтез липопротеинов [8]. Кроме того, чрезмерная активация процессов воспаления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 может способствовать снижению синтеза аполипопротеинов в печени [9]. Возможно, имеет значение то, что воспаление влияет на экспрессию гена печеночного аполипопротеина AI и усиливает связывание провоспалительного сывороточного амилоидного белка A, который, в свою очередь, вытесняет и тем самым снижает уровни ApoA-I в ЛВП. Известно, что частицы ЛВП, содержащие сывороточный амилоидный белок A, выводятся из кровотока быстрее, чем нормальные ЛВП [10].

Нельзя не учитывать, что вирусная инфекция вызывает повышенное образование свободных радикалов в клетках-хозяевах [11], что может ускорить дегградацию липидов у пациентов с COVID-19.

Таким образом, снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с COVID-19 возможно рассматривать

как маркер тяжелого течения вирусной инфекции и повышения риска летального исхода. Кроме того, большой интерес представляет будет ли изменяться метаболизм липидов после выздоровления от COVID-19 и будет ли ускоряться процесс атерогенеза. Фактически, предыдущий опыт эпидемии с участием SARS-CoV-1 показал нарушение метаболизма липидов через 12 лет после выздоровления пациентов [12]. В настоящее время уже есть исследования, показавшие, что через 6 мес. после выздоровления у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не инфицированными SARS-CoV-2, примерно в 50% случаев наблюдается аномальный метаболизм и измененные профили липопротеинов, а именно наблюдаются более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности [13]. Это должно вызывать настороженность специалистов и способствовать инициированию исследований в этом направлении.

**Ограничения исследования.** Показатели липидного спектра определялись в центрах регистра АКТИВ с помощью различных наборов реактивов. Так как определение показателей липидного спектра не было включено в программу обследования пациентов с COVID-19, мы не располагаем этими данными для всех пациентов, включенных в регистр АКТИВ. Уровень ХС ЛВП не определялся у пациентов, включенных в регистр, и был получен расчетным методом, что ограничивает возможность получения достоверной информации о связи ХС ЛВП с прогнозом пациентов.

### Заключение

Снижение уровня ХС ЛНП в остром периоде статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом для госпитализированных пациентов с COVID-19. Эта закономерность сохраняется как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. При снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л риск летального исхода повышается в 1,7 раза. При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП найдено, что выживаемость пациентов с уровнем показателя  $< 2,45 \text{ ммоль/л}$  достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,45 \text{ ммоль/л}$ . Определение ХС ЛНП может быть включено в программу обследования пациентов с COVID-19, однако прогностическая ценность этого параметра требует дальнейшего изучения в проспективных клинических исследованиях.

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

## Литература/References

1. Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):607-13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.006.
2. Mahat RK, Rathore V, Singh N, et al. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:91-101. doi:10.1016/j.clnesp.2021.07.023.
3. Aydın SS, Aksakal E, Aydınılmaz F, et al. Relationship Between Blood Lipid Levels and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Angiology*. 2022;33197211072346. doi:10.1177/00033197211072346.
4. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;510:105-10. doi:10.1016/j.cca.2020.07.015.
5. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi:10.1016/j.metabol.2020.154243.
6. Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, et al. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3544. doi:10.3390/ijms21103544.
7. Wu D, Shu T, Yang X, et al. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with COVID-19. *Natl Sci Rev*. 2020;7(7):1157-1168. doi:10.1093/nsr/nwaa086.
8. Jothamani D, Venugopal R, Abedin MF, et al. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231-40. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.006.
9. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):8-13. doi:10.1161/01.atv.14.1.8.
10. Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*. 2016;126(1):266-81. doi:10.1172/JCI83475.
11. Zidar DA, Juchnowski S, Ferrari B, et al. Oxidized LDL levels are increased in HIV infection and may drive monocyte activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(2):154-60. doi:10.1097/QAI.0000000000000566.
12. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z.
13. Bizkarguenaga M, Bruzzone C, Gil-Redondo R, et al. Uneven metabolic and lipidomic profiles in recovered COVID-19 patients as investigated by plasma NMR metabolomics. *NMR Biomed*. 2022;35(2):e4637. doi:10.1002/nbm.4637.

## Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска

Карасева А. А., Евдокимова Н. Е., Стрюкова Е. В., Худякова А. Д., Логвиненко И. И.

**Цель.** Изучение ассоциаций изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Материал и методы.** Дизайн исследования: одномоментное исследование. В исследование включено 270 пациентов в возрасте 26-84 года (средний возраст 53,09±13,22 года), перенесших COVID-19 не менее 2 мес. назад, разделенных на 3 группы: с легким (1, n=128), среднетяжелым (2, n=128) и тяжелым (3, n=14) течением инфекции. У пациентов определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение талии и бедер (ОТ/ОБ), общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности, рассчитывался индекс АИР. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0).

**Результаты.** У пациентов с тяжелым течением перенесенной COVID-19 были достоверно выше уровни ТГ и АИР по сравнению с пациентами со среднетяжелым и легким течением. Значение ИМТ и ОТ были достоверно выше у пациентов во 2 и 3 группе по сравнению с пациентами 1 группы. У женщин значение ИМТ и уровень АИР были достоверно выше в группе тяжелого течения COVID-19 по сравнению с 1 и 2 группами. Уровни ХС ЛВП были ниже у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением. Соотношение ОТ/ОБ было выше среди мужчин в 3 группе по сравнению с 1 группой.

**Заключение.** Пациенты из группы тяжелого течения перенесенной новой коронавирусной инфекции имеют более высокие показатели ИМТ, ОТ, уровня АИР, ТГ, более низкие показатели ХС ЛВП. Относительный шанс тяжелого течения COVID-19 связан с повышенным значением ОТ, уровня АИР, ТГ и более низким показателем ХС ЛВП.

**Ключевые слова:** COVID-19, степень тяжести, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, дислипидемия, индекс атерогенности плазмы, АИР.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия.

Карасева А. А.\* — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-0423-5021, Евдокимова Н. Е. — аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0003-3772-1058, Стрюкова Е. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Худякова А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Логвиненко И. И. — д.м.н., г.н.с. лаборатории профилактической медицины, заместитель руководителя по лечебной работе, ORCID: 0000-0003-1348-0253.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Sas96@bk.ru

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение талии и бедер, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АИР — индекс атерогенности плазмы, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 05.04.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 20.06.2022



**Для цитирования:** Карасева А. А., Евдокимова Н. Е., Стрюкова Е. В., Худякова А. Д., Логвиненко И. И. Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4979. doi:10.15829/1560-4071-2022-4979. EDN CRPLNV

## Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents

Karaseva A. A., Evdokimova N. E., Stryukova E. V., Khudyakova A. D., Logvinenko I. I.

**Aim.** To study the associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** This cross-sectional study included 270 patients aged 26-84 years (mean age, 53.09±13.22 years) who had COVID-19 within prior two months, which were divided into 3 groups: mild (1, n=128), moderate (2, n=128) and severe (3, n=14) COVID-19. Patients were assessed for body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). In addition, atherogenic index of plasma (AIP) was calculated. Statistical processing was performed using the SPSS software package (version 13.0).

**Results.** Patients with severe COVID-19 had significantly higher levels of TG and AIP compared with patients with moderate and mild course. BMI and WC were significantly higher in patients in groups 2 and 3 compared with patients in group 1. In women, BMI and AIP levels were significantly higher in the severe COVID-19 group compared to groups 1 and 2. HDL-C levels were lower in patients with severe

COVID-19 compared to those with moderate disease. WHR was higher among men in group 3 compared with group 1.

**Conclusion.** Patients with severe COVID-19 have higher BMI, WC, AIP, TG levels, and lower HDL-C levels. The relative odds for severe COVID-19 are associated with increased WC, AIP, TG, and lower HDL-C.

**Keywords:** COVID-19, severity, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, dyslipidemia, atherogenic index of plasma, AIP.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the Budget theme № 122031700115-7 and supported by a scholarship from the President of the Russian Federation.

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

Karaseva A. A.\* ORCID: 0000-0002-0423-5021, Evdokimova N. E. ORCID: 0000-0003-3772-1058, Stryukova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Khudyakova A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Logvinenko I. I. ORCID: 0000-0003-1348-0253.

\*Corresponding author: Sas96@bk.ru

Received: 05.04.2022 Revision Received: 10.05.2022 Accepted: 20.06.2022

**For citation:** Karaseva A. A., Evdokimova N. E., Stryukova E. V., Khudyakova A. D., Logvinenko I. I. Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4979. doi:10.15829/1560-4071-2022-4979. EDN CRPLNV

### Ключевые моменты

- В статье обозначена роль метаболических показателей и липидного профиля у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.
- Рассмотрена связь между воспалением и изменениями липидного обмена.

### Key messages

- The article outlines the role of metabolic parameters and lipid profile in patients after COVID-19.
- The relationship between inflammation and changes in lipid metabolism were considered.

Исследование, проведенное в Нью-Йорке в начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показало, что у 26% из 5279 пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19, выявлена гиперлипидемия как сопутствующее заболевание, а 10% имели ишемическую болезнь сердца [1]. В настоящее время не существует однозначного мнения относительно влияния дислипидемии на степень тяжести COVID-19. Однако нарушение липидного обмена непосредственно связано с сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые являются независимыми факторами риска тяжелого течения [2]. Особое внимание исследователи уделяют роли сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и повышенного уровня триглицеридов (ТГ) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [3]. Индекс атерогенности плазмы (AIP) является биомаркером атеросклероза и отражает логарифмическое преобразование отношения ТГ к ХС ЛВП [4]. В некоторых исследованиях показано, что AIP ассоциируется не только с ССЗ, но и с тяжестью вирусных инфекций [5].

Целью данного исследования явилось изучение ассоциаций изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной COVID-19.

### Материал и методы

Дизайн исследования: одномоментное исследование. В исследование включено 270 пациентов в возрасте 26-84 года (47,5% мужчины), средний возраст составил  $53,09 \pm 13,22$  года. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими забо-

левания в фазе обострения или неполной ремиссией. Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020).

В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), анамнез заболевания, наличие хронических заболеваний (СД 2 типа, ССЗ, включающие в себя ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Пациентам проводилась антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), было проведено измерение артериального давления. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)}/\text{рост}^2\text{ (м}^2\text{)}$ ; соотношение талии и бедер (ОТ/ОБ) —  $\text{ОТ (см)}/\text{ОБ (см)}$ . У пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак, после 8-14 часового ночного периода голодания. С использованием наборов "Thermo Fisher Scientific" (Финляндия) на биохимическом анализаторе "Konelab Prime 30i" (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) определялись: концентрации общего холестерина, ТГ и ХС ЛВП — прямыми энзиматическими методами. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитаны с использованием формулы Фридвальда.

Индекс AIP рассчитывался по формуле:  $\text{LOG}_{10}(\text{ТГ натощак (ммоль/л)}/\text{ХС ЛВП натощак (ммоль/л)})$ . Значения AIP  $<0,11$  считались предикторами низкого сердечно-сосудистого риска (ССР), значения AIP  $0,11-0,21$  — среднего ССР, значения  $>0,21$  — высокого ССР [6].

Пациенты были разделены на 3 группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения COVID-19 в соответствии с российскими методическими рекомендациями "Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение но-

Таблица 1

## Характеристика пациентов с COVID-19

| Параметры                                          | Группа 1 (легкое течение COVID-19), n=128 | Группа 2 (среднетяжелое течение COVID-19), n=128 | Группа 3 (тяжелое течение COVID-19), n=14 | p                                                                             |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст, среднее $\pm$ стандартное отклонение, лет | 50,93 $\pm$ 13,62                         | 54,84 $\pm$ 12,93                                | 56,36 $\pm$ 9,64                          | p <sub>1-2</sub> =0,019<br>p <sub>1-3</sub> =0,131<br>p <sub>2-3</sub> =0,755 |
| Мужчины                                            | 66 (51,6%)                                | 56 (43,8%)                                       | 7 (50,0%)                                 | p>0,05                                                                        |
| Женщины                                            | 62 (48,4%)                                | 72 (56,3%)                                       | 7 (50,0%)                                 | p>0,05                                                                        |
| Избыточная масса тела                              | 49 (38,3%)                                | 36 (28,1%)                                       | 6 (42,7%)                                 | p>0,05                                                                        |
| Ожирение I степени                                 | 19 (14,8%)                                | 35 (27,3%)                                       | 5 (35,7%)                                 | p <sub>1-2</sub> =0,021<br>p <sub>1-3</sub> =0,062<br>p <sub>2-3</sub> =0,538 |
| Ожирение II степени                                | 12 (9,4%)                                 | 18 (14,1%)                                       | 2 (14,3%)                                 | p>0,05                                                                        |
| Ожирение III степени                               | 3 (2,3%)                                  | 6 (4,7%)                                         | –                                         | p>0,05                                                                        |
| ССЗ                                                | 83 (64,8%)                                | 82 (64,1%)                                       | 11 (78,6%)                                | p>0,05                                                                        |
| СД 2 типа                                          | 12 (9,4%)                                 | 16 (12,5%)                                       | 5 (35,7%)                                 | p <sub>1-2</sub> =0,549<br>p <sub>1-3</sub> =0,014<br>p <sub>2-3</sub> =0,036 |
| Курение                                            | 49 (38,3%)                                | 40 (31,3%)                                       | 4 (28,6%)                                 | p>0,05                                                                        |

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, n — количество человек.

вой коронавирусной инфекции (COVID-19)" от 22.02.2022<sup>1</sup>: 1 группа — 128 пациентов с легким течением, 2 группа — 128 пациентов со среднетяжелым течением, 3 группа — 14 пациентов с тяжелым течением инфекции.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0). Результаты представлены как медиана (Me), квартили [25; 75]. Использовали критерий Манна-Уитни для сравнения групп, унивариантный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов. Для расчета коэффициента корреляции использовался корреляционный анализ Пирсона. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты

Характеристика исследуемой выборки пациентов представлена в таблице 1.

По данным анамнеза среди всех пациентов 77,4% не принимали липидснижающую терапию, 17,4% пациентов находились на статинотерапии в суточной дозе умеренной интенсивности (аторвастатин, 10-20 мг, розувастатин, 5-10 мг, питавастатин, 2-4 мг) и только 5,5% пациентов принимали статины в дозе

высокой интенсивности (аторвастатин, 40-80 мг, розувастатин, 20-40 мг).

Уровень ТГ у пациентов в 3 группе был достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,006$ ). Та же тенденция наблюдалась у женщин в 3 группе по сравнению с пациентами из 1 и 2 группы ( $p_{1-3}=0,004$ ,  $p_{2-3}=0,022$ ). Уровни ХС ЛВП были ниже у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением ( $p_{2-3}=0,025$ ) (рис. 1).

В общей группе значение диастолического артериального давления (ДАД) было статистически выше в группе среднетяжелого течения по сравнению с группой легкого течения. В группах мужчин и женщин достоверных различий по уровню ДАД не было получено. Значения ИМТ у мужчин и женщин были статистически выше во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой. ОТ у мужчин и женщин была статистически выше во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой. Аналогичные результаты для ИМТ и ОТ были получены у женщин. Соотношение ОТ/ОБ было выше у мужчин с тяжелым течением COVID-19, по сравнению с легким течением. Значение АИР было статистически выше в общей группе пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами с легким и среднетяжелым течением. Подобные результаты по значениям АИР продемонстрированы у женщин (табл. 2).

Анализ корреляционных связей метаболических параметров и показателей липидного профиля представлены на рисунке 2.

Следующим этапом исследования было включение метаболических параметров в логистический регрес-

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 15. 22.02.2022г. Министерство здравоохранения РФ. 2022.

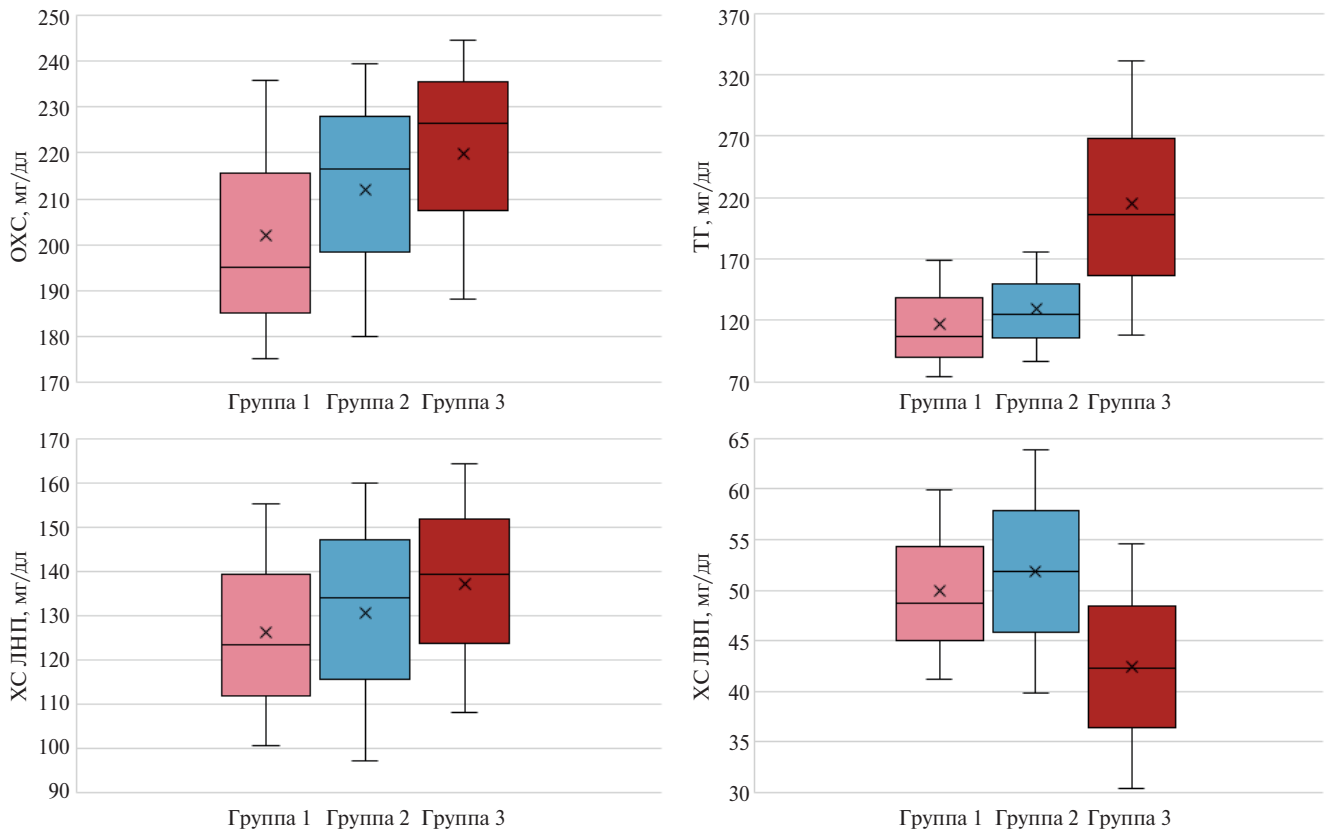


Рис. 1. Медианы показателей липидного профиля пациентов, перенесших COVID-19.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

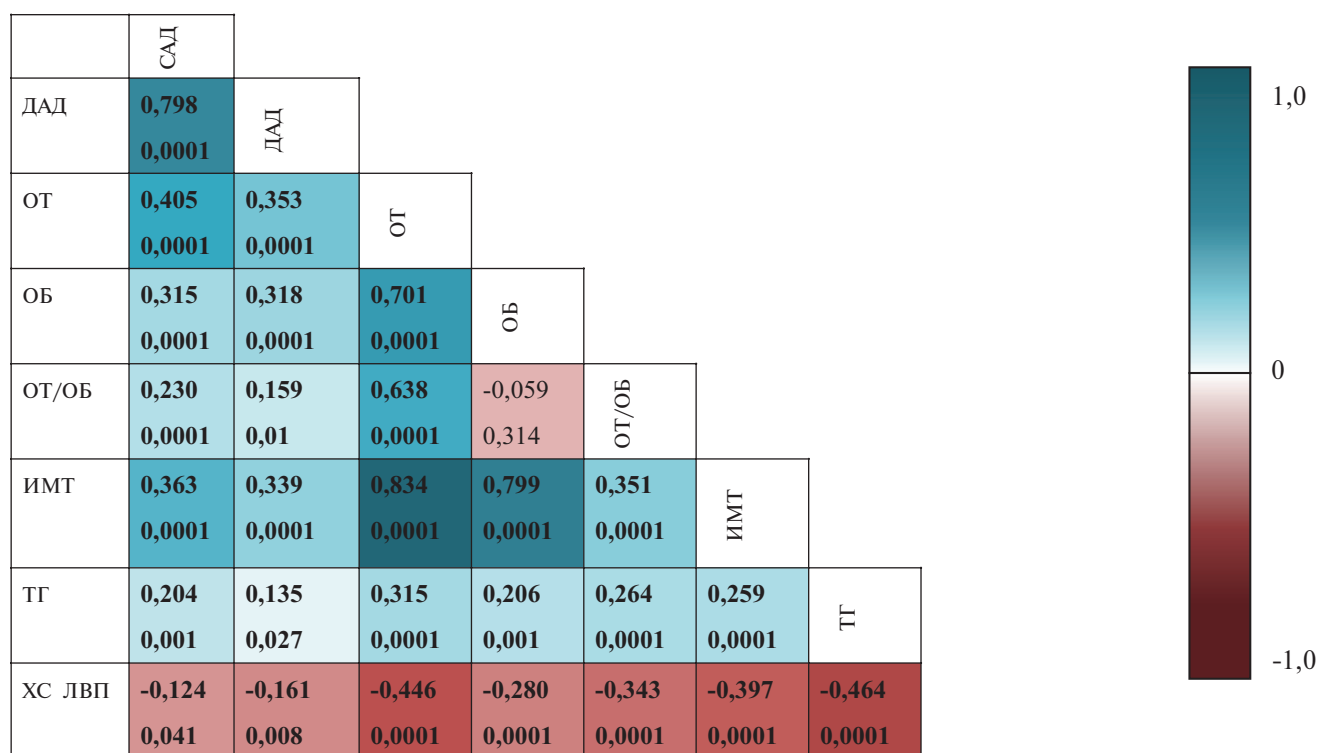
Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2

Метаболические показатели у пациентов, перенёсших COVID-19

| Параметры              | Пол      | Группа 1 (легкое течение COVID-19) |                         | Группа 2 (среднетяжелое течение COVID-19) |                         | Группа 3 (тяжелое течение COVID-19) |                         | p                                                                                                                                                                 |
|------------------------|----------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |          | n                                  | Me [Q25; Q75]           | n                                         | Me [Q25; Q75]           | n                                   | Me [Q25; Q75]           |                                                                                                                                                                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Оба пола | 128                                | 27,34 [24,15; 30,55]    | 128                                       | 29,74 [25,28; 34,17]    | 14                                  | 29,94 [27,02; 33,35]    | $p_{1-2}=0,003$ , $p_{1-3}=0,034$ , $p_{2-3}=0,738$<br>$p_{1-2}=0,161$ , $p_{1-3}=0,549$ , $p_{2-3}=0,777$<br>$p_{1-2}=0,003$ , $p_{1-3}=0,023$ , $p_{2-3}=0,459$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 27,77 [25,11; 32,71]    | 56                                        | 31,05 [25,95; 33,60]    | 7                                   | 29,41 [25,71; 32,93]    |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 26,25 [23,17; 30,19]    | 72                                        | 28,97 [24,90; 34,77]    | 7                                   | 30,47 [28,01; 36,76]    |                                                                                                                                                                   |
| ОТ, см                 | Оба пола | 128                                | 94,00 [86,13; 105,00]   | 128                                       | 99,00 [87,00; 110,00]   | 14                                  | 105,00 [98,25; 110,50]  | $p_{1-2}=0,043$ , $p_{1-3}=0,019$ , $p_{2-3}=0,285$<br>$p_{1-2}=0,081$ , $p_{1-3}=0,273$ , $p_{2-3}=0,875$<br>$p_{1-2}=0,028$ , $p_{1-3}=0,020$ , $p_{2-3}=0,209$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 99,50 [89,75; 108,00]   | 56                                        | 106,00 [91,50; 115,50]  | 7                                   | 104,00 [100,00; 110,00] |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 88,00 [80,75; 101,00]   | 72                                        | 94,00 [83,50; 108,00]   | 7                                   | 106,00 [89,00; 112,00]  |                                                                                                                                                                   |
| ОБ, см                 | Оба пола | 128                                | 106,00 [99,00; 112,00]  | 128                                       | 107,00 [100,00; 116,50] | 14                                  | 109,00 [104,75; 113,50] | $p_{1-2}=0,079$ , $p_{1-3}=0,193$ , $p_{2-3}=0,693$<br>$p_{1-2}=0,483$ , $p_{1-3}=0,363$ , $p_{2-3}=0,276$<br>$p_{1-2}=0,051$ , $p_{1-3}=0,012$ , $p_{2-3}=0,113$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 106,50 [101,00; 113,25] | 56                                        | 108,00 [100,50; 116,50] | 7                                   | 106,60 [99,00; 108,00]  |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 103,50 [97,75; 112,00]  | 72                                        | 107,00 [100,00; 116,63] | 7                                   | 113,00 [111,00; 125,00] |                                                                                                                                                                   |
| ОТ/ОБ                  | Оба пола | 128                                | 0,91 [0,82; 0,96]       | 128                                       | 0,89 [0,83; 0,98]       | 14                                  | 0,99 [0,87; 1,01]       | $p_{1-2}=0,444$ , $p_{1-3}=0,060$ , $p_{2-3}=0,122$<br>$p_{1-2}=0,100$ , $p_{1-3}=0,013$ , $p_{2-3}=0,125$<br>$p_{1-2}=0,316$ , $p_{1-3}=0,357$ , $p_{2-3}=0,671$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 0,93 [0,89; 0,99]       | 56                                        | 0,97 [0,89; 1,01]       | 7                                   | 1,01 [0,98; 1,02]       |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 0,84 [0,78; 0,92]       | 72                                        | 0,85 [0,79; 0,93]       | 7                                   | 0,88 [0,80; 1,00]       |                                                                                                                                                                   |
| САД, мм рт.ст.         | Оба пола | 128                                | 127,50 [117,50; 135,50] | 128                                       | 123,50 [114,00; 135,00] | 14                                  | 125,75 [118,13; 131,00] | $p_{1-2}=0,112$ , $p_{1-3}=0,586$ , $p_{2-3}=0,730$<br>$p_{1-2}=0,381$ , $p_{1-3}=0,750$ , $p_{2-3}=0,810$<br>$p_{1-2}=0,282$ , $p_{1-3}=0,709$ , $p_{2-3}=0,820$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 129,50 [120,00; 140,00] | 56                                        | 125,0 [117,63; 136,88]  | 7                                   | 126,50 [122,50; 130,50] |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 125,00 [113,25; 134,25] | 72                                        | 120,00 [110,00; 132,50] | 7                                   | 122,50 [112,50; 132,50] |                                                                                                                                                                   |
| ДАД, мм рт.ст.         | Оба пола | 128                                | 80,00 [75,00; 90,00]    | 128                                       | 80,00 [71,50; 85,00]    | 14                                  | 81,25 [71,88; 87,38]    | $p_{1-2}=0,034$ , $p_{1-3}=0,594$ , $p_{2-3}=0,708$<br>$p_{1-2}=0,190$ , $p_{1-3}=0,756$ , $p_{2-3}=0,886$<br>$p_{1-2}=0,140$ , $p_{1-3}=0,745$ , $p_{2-3}=0,725$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 83,25 [80,00; 90,00]    | 56                                        | 80,00 [75,00; 90,00]    | 7                                   | 87,00 [72,50; 90,00]    |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | 80,00 [72,25; 85,00]    | 72                                        | 80,00 [70,00; 82,50]    | 7                                   | 80,00 [70,00; 82,50]    |                                                                                                                                                                   |
| AIP                    | Оба пола | 128                                | -0,02 [-0,24; 0,25]     | 128                                       | 0,18 [-0,18; 0,24]      | 14                                  | 0,29 [-0,02; 0,71]      | $p_{1-2}=0,528$ , $p_{1-3}=0,003$ , $p_{2-3}=0,004$<br>$p_{1-2}=0,715$ , $p_{1-3}=0,120$ , $p_{2-3}=0,149$<br>$p_{1-2}=0,267$ , $p_{1-3}=0,007$ , $p_{2-3}=0,013$ |
|                        | Мужчины  | 66                                 | 0,09 [-0,10; 0,33]      | 56                                        | 0,09 [-0,08; 0,36]      | 7                                   | 0,31 [-0,01; 0,67]      |                                                                                                                                                                   |
|                        | Женщины  | 62                                 | -0,14 [-0,31; 0,12]     | 72                                        | -0,06 [-0,21; 0,18]     | 7                                   | 0,22 [-0,04; 0,74]      |                                                                                                                                                                   |

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение талии и бедер, САД — систолическое артериальное давление, AIP — индекс атерогенности плазмы, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, n — количество человек.



**Рис. 2.** Корреляционная матрица компонентов метаболических параметров и показателей липидного профиля у пациентов, перенесших COVID-19.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение талии и бедер, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

сионный анализ (табл. 3). В зависимости от уровня АИР пациенты были распределены на группы ( $<0,11$  — пациенты с низким ССР,  $\geq 0,11$  — пациенты среднего и высокого ССР). Результаты показали, что относительный риск тяжелого течения COVID-19 связан с повышенным значением ОТ, АИР и более низкими уровнями ХС ЛВП. Относительный риск среднетяжелого течения COVID-19 связан с повышенным значением ИМТ, ОТ и ДАД. При повышении уровня ТГ на 1 мг/дл шанс наличия тяжелого течения COVID-19 повышается на 0,6%. Учитывая наличие в каждой из групп пациентов с СД 2 типа и характерной для них корреляции с ТГ, была создана модель с включением ТГ, факта наличия СД 2 типа и возраста. Изменения значимости и вклада ТГ в шанс наличия тяжелого течения COVID-19 не было.

### Обсуждение

На данный момент научные данные свидетельствуют о том, что сопутствующие заболевания, связанные с обменом веществ (ССЗ, СД, ожирение), ассоциированы с прогрессированием и неблагоприятным прогнозом течения COVID-19 [7]. Ожирение играет важную роль в патогенезе COVID-19, т.к. приводит к снижению эффективного иммунного ответа и предрасполагает к возникновению вирусных инфекций и респираторных заболеваний [8, 9]. В ре-

**Таблица 3**

### Логистический регрессионный анализ относительного риска среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, связанного с параметрами метаболического синдрома и АИР

| Параметры                             | Exp (B) | 95% ДИ для Exp (B) |         | P               |
|---------------------------------------|---------|--------------------|---------|-----------------|
|                                       |         | Нижний             | Верхний |                 |
| ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>           | 1,069   | 1,021              | 1,119   | $p_{1-2}=0,005$ |
| ОТ, на 1 см                           | 1,018   | 1,001              | 1,035   | $p_{1-2}=0,039$ |
|                                       | 1,040   | 1,000              | 1,081   | $p_{1-3}=0,053$ |
| ДАД, на 1 мм рт.ст.                   | 0,972   | 0,946              | 0,998   | $p_{1-2}=0,038$ |
| ТГ, на 1 мг/дл                        | 1,006   | 1,002              | 1,011   | $p_{1-3}=0,005$ |
|                                       | 1,007   | 1,003              | 1,012   | $p_{2-3}=0,003$ |
| АИР $\geq 0,11$ vs $<0,11$            | 0,248   | 0,074              | 0,835   | $p_{1-3}=0,024$ |
|                                       | 0,213   | 0,069              | 0,781   | $p_{2-3}=0,018$ |
| ХС ЛВП $<40$ мг/дл vs $\geq 40$ мг/дл | 0,955   | 0,915              | 0,997   | $p_{1-3}=0,036$ |
|                                       | 0,951   | 0,910              | 0,993   | $p_{2-3}=0,021$ |

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АИР — индекс атерогенности плазмы.

троспективном когортном исследовании (n=6916) была выявлена J-образная ассоциация между ИМТ и риском летального исхода у пациентов, инфицированных COVID-19 [10]. Мы выявили, что пациенты

из группы тяжелого течения COVID-19 имеют более высокие показатели ИМТ, а также ОТ.

Воспаление связано с выраженными изменениями липидного обмена. Известно, что липиды играют решающую роль на протяжении всего жизненного цикла вируса, они обеспечивают возможности проникновения вирусов через мембрану клетки-хозяина с последующей их репликацией, а нормальный метаболизм липидов в клетке-хозяине изменяется вследствие вирусных инфекций [11].

Во многих исследованиях показано, что дислипидемия является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Подтверждена значимость изменений липидов как факторов риска тяжелых исходов при инфекции SARS-CoV-2 [10]. Кроме того, известно, что нарушения в метаболизме липидов могут активировать провоспалительные факторы и факторы свертывания крови, что приводит к эндотелиальной дисфункции, агрегации тромбоцитов и образованию тромбов, обуславливая развитие тяжелого течения COVID-19. Было показано, что снижение уровня ХС ЛВП в сыворотке крови связано с тяжестью COVID-19 [12], а в другой работе было установлено, что пациенты с тяжелыми формами COVID-19 имели значительно более низкие уровни ХС ЛВП и более высокие концентрации ТГ, а именно, медианные концентрации ХС ЛВП были снижены на 16% у пациентов с тяжелым течением

COVID-19, в то время как концентрации ТГ у данных пациентов были выше на 20% [13]. Полученные нами данными соответствуют результатам представленных исследований.

Продemonстрировано, что уровни АИР >0,6285 могут прогнозировать внутрибольничную смертность у пациентов с COVID-19 [5]. По сравнению с группой выживших, значения ХС ЛВП были <28,5 [21,5; 32,0] мг/дл vs 44,0 [32,5; 77,0] мг/дл, а уровни ТГ >136,0 [113,0; 198,0] мг/дл 64,0 [38,5; 125,0] мг/дл у умерших пациентов. В нашем исследовании значения АИР достоверно выше у мужчин и женщин с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами со среднетяжелым и легким течением. Применение АИР в рамках предиктора тяжелого течения COVID-19 продолжает изучаться.

### Заключение

Пациенты из группы тяжелого течения COVID-19 имеют более высокие показатели ИМТ, ОТ, уровня АИР, ТГ, более низкие показатели ЛВП. Относительный риск развития тяжелого течения COVID-19 связан с повышенным значением ОТ, уровня АИР, ТГ и более низким показателем ХС ЛВП.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ.

### Литература/References

- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study BMJ. 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966.
- Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. J Lipid Atheroscler. 2020;9(3):435-48. doi:10.12997/jla.2020.9.3.435.
- Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. FASEB J. 2020;34(8):9843-53. doi:10.1096/fj.202001451.
- Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log10triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. J Clin Lipidol. 2010;4(2):89-98. doi:10.1016/j.jacl.2010.02.005.
- Yıldırım TÖ, Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. Heart Lung. 2021;50(2):329-33. doi:10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
- Dobiasova M, Frohlich J, Sedova M, et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. Journal of Lipid Research. 2011;52(3):566-71. doi:10.1194/jlr.P011668.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
- Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, et al. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. Eur. J. Clin. Invest. 2020;50(10):e13338. doi:10.1111/eci.13338.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clin Infect Dis. 2020;71(15):896-7. doi:10.1093/cid/ciaa415.
- Kimura LF, Sant'Anna MB, Andrade SA, et al. COVID-19 induces proatherogenic alterations in moderate to severe non-comorbid patients: A single-center observational study. Blood Cells Mol Dis. 2021;92:102604. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102604.
- Cirstea M, Walley KR, Russell JA, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. J Crit Care. 2017;38:289-94. doi:10.1016/j.jccr.2016.11.041.
- Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. Clin Chim Acta. 2020;510:105-10. doi:10.1016/j.cca.2020.07.015.
- Masana L, Correig E, Ibarretxe D, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. Scientific Reports. 2021;11(7217):1-9. doi:10.1038/s41598-021-86747-5.



## Динамика распространенности артериальной гипотензии с неблагоприятным прогнозом в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.

**Цель.** Изучить распространенность артериальной гипотензии (АГ) с неблагоприятным прогнозом в неорганизованных популяциях Российской Федерации и США в тридцатилетней перспективе.

**Материал и методы.** Использовали данные популяционных российских исследований, выполненных в 1975–1982 гг. в Институте профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России — НМИЦ ТПМ), и исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ) 2012–2014 гг. (НМИЦ ТПМ). Проведено сравнение с данными исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): NHANES II (1976–1980 гг.) и Continuous NHANES (2007–2012 гг.). Анализировали возраст, пол, величины систолического и диастолического артериального давления. Долю лиц с наличием АГ (распространенность) рассчитывали у мужчин и женщин пяти возрастных групп с использованием оригинального критерия АГ.

**Результаты.** Использовали разработанный нами ранее критерий АГ с неблагоприятным прогнозом: для российских популяций среднее динамическое артериальное давление <70 мм рт.ст. у мужчин и <68 мм рт.ст. у женщин; в популяциях США <76 и <72 мм рт.ст., соответственно.

Распространенность АГ в современных популяциях составила в России  $0,1 \pm 0,5\%$ , в США  $6,0 \pm 8,7\%$  (доверительные границы для уровня значимости  $P=0,95$ ). За 30 лет распространенность АГ в России по данному критерию не изменилась, в США она увеличилась как у мужчин (в среднем в 3 раза), так и у женщин (в 2,5 раза).

**Заключение.** Распространенность прогностически неблагоприятной АГ во взрослой популяции США многократно выше в сравнении с Россией за весь проанализированный период времени, за 30 лет в США она увеличилась в 2,5–3 раза.

**Ключевые слова:** артериальная гипотензия, прогноз, распространенность, популяция, Россия, США, эпидемиологическое исследование.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность региональным участникам исследования ЭССЕ-РФ за качественный сбор данных. Публикация стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии

NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах статьи, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

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

Вилков В. Г.\* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, 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, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

vilkov\_vladimir@list.ru

АГ — артериальная гипотензия, АД — артериальное давление, СрАД — среднее динамическое артериальное давление, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации", NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey.

Рукопись получена 07.03.2022

Рецензия получена 16.04.2022

Принята к публикации 25.04.2022



**Для цитирования:** Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М. Динамика распространенности артериальной гипотензии с неблагоприятным прогнозом в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4930. doi:10.15829/1560-4071-2022-4930. EDN CSXEQV

## Trends in the prevalence of hypotension with an unfavorable prognosis in populations of the Russian Federation and the United States of America

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.

**Aim.** To study the prevalence of hypotension (HoTN) with an unfavorable prognosis in populations of the Russian Federation and the United States of America in a thirty-year perspective.

**Material and methods.** We used data from Russian population-based studies performed in 1975–1982 at the now-familiar National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, and the study Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) in 2012–2014. A comparison was made with data from studies of US population of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): NHANES II (1976–1980) and Continuous NHANES (2007–2012). Age, sex, systolic and diastolic blood pressure were analyzed. The proportion of persons with HoTN

(prevalence) was calculated in men and women of five age groups using the original HoTN criterion.

**Results.** We used the previously developed criterion of HoTN with an unfavorable prognosis: for Russian populations, the mean dynamic pressure is <70 mm Hg in men and <68 mm Hg among women; in US populations <76 and <72 mm Hg, respectively.

The prevalence of HoTN in modern populations was  $0,1 \pm 0,5\%$  in Russia and  $6,0 \pm 8,7\%$  in the USA (confidence interval for significance level  $P=0,95$ ). For 30 years, the prevalence of HoTN in Russia according to this criterion has not changed, while in the USA it has increased both in men (on average 3 times) and in women (2,5 times).

**Conclusion.** The prevalence of unfavorable HoTN in the US adult population is many times higher than in Russia over the entire analyzed period of time, while over 30 years in the US it has increased by 2,5-3 times.

**Keywords:** hypotension, prognosis, prevalence, population, Russia, USA, epidemiological study.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to the regional ESSE-RF participants for the quality data collection. Publication became possible by free access to data from the NHANES series, provided by the National Center for Health Statistics (NCHS). Responsibility for the results, interpretations and conclusions lies with the authors of the article, while the responsibility of the NCHS is limited to the primary data.

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

Vilkov V.G.\* ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
vilkov\_vladimir@list.ru

**Received:** 07.03.2022 **Revision Received:** 16.04.2022 **Accepted:** 25.04.2022

**For citation:** Vilkov V.G., Shalnova S.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Drapkina O.M. Trends in the prevalence of hypotension with an unfavorable prognosis in populations of the Russian Federation and the United States of America. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4930. doi:10.15829/1560-4071-2022-4930. EDN CSXEQV

### Ключевые моменты

- Изучена распространенность артериальной гипотензии с неблагоприятным прогнозом в популяциях Российской Федерации и США.
- Показана более высокая распространенность этого состояния в США.

### Key messages

- The prevalence of hypotension with unfavorable prognosis in populations of the Russian Federation and the United States was studied.
- A higher prevalence of hypotension has been shown in the US.

Артериальная гипотензия (АГт) представляет собой состояние, характеризующееся чрезмерно пониженным артериальным давлением (АД). Известны разные подходы к диагностике данного состояния, некоторые исследователи использовали только уровень АД в различных условиях, другие считали, что следует учитывать также проявления недостаточности кровоснабжения органов, прежде всего головного мозга, выделяя физиологическую и патологическую АГт [1].

Нет единства мнений относительно границы между нормальным и патологически низким АД. Анализ данных литературы представлен в наших предыдущих публикациях [2, 3].

Наиболее перспективным представляется подход к определению границы патологически низкого АД, основанный на связи уровня АД с дожитием по данным проспективных популяционных исследований. Такой анализ был проведен нами на материале проспективных исследований неорганизованных популяций России и США, его результаты опубликованы [3]. Было обосновано, что прогностически неблагоприятными в отношении смерти от всех причин являются следующие величины среднего динамического АД (СрАД): в российской популяции <70 мм рт.ст. для мужчин и <68 мм рт.ст. для женщин, в популяции США <76 и <72 мм рт.ст., соответственно. В дальнейшем удовлетворяющую этим критериям АГт мы характеризовали как "прогностически неблагоприятную".

Цель данного исследования — посредством вторичного анализа изучить распространенность прогностически неблагоприятной АГт в неорганизованных популяциях России и США в тридцатилетней перспективе.

### Материал и методы

Использованы данные популяционных российских исследований, выполненных в 1975-1982 гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины — НМИЦ ТПМ Минздрава России) [4], эти данные были объединены в выборку с условным названием РФ-80. Дизайн исследования — одномоментное с проспективным наблюдением за смертностью. Группы мужчин и женщин 18-64 лет, включенные в настоящий анализ, представляли собой случайную выборку из населения нескольких районов Москвы, обследованную по единой методике. АД измерялось дважды на правой руке в положении сидя после 5 мин отдыха аускультативным методом с помощью ртутного тонометра и аппарата "плавающий ноль".

Использованы также данные одномоментного наблюдательного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ), выполненного в 2012-2014 гг (НМИЦ

Таблица 1

## Распространенность прогностически неблагоприятной АГ\*

| Пол и возраст (лет) | Популяция |      |           |          |      |           |          |      |           |          |      |           |
|---------------------|-----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|
|                     | РФ-80     |      |           | NHANES2  |      |           | ЭССЕ-РФ  |      |           | С.NHANES |      |           |
|                     | A/n       | ER   | P0±P1     | A/n      | ER   | P0±P1     | A/n      | ER   | P0±P1     | A/n      | ER   | P0±P1     |
| <b>Мужчины</b>      |           |      |           |          |      |           |          |      |           |          |      |           |
| 18-24               | 0/312     | 0    | 0±0,96    | 41/841   | 4,88 | 3,71±6,28 |          |      |           |          |      |           |
| 25-34               | 1/715     | 0,14 | 0,01±0,66 | 33/895   | 3,69 | 2,71±4,90 | 5/2049   | 0,24 | 0,10±0,51 | 45/475   | 9,47 | 7,35±12,0 |
| 35-44               | 4/2885    | 0,14 | 0,05±0,32 | 7/650    | 1,08 | 0,50±2,01 | 0/1686   | 0    | 0±0,18    | 29/486   | 5,97 | 4,30±8,05 |
| 45-54               | 3/5246    | 0,06 | 0,02±0,15 | 8/615    | 1,30 | 0,65±2,33 | 5/2049   | 0,24 | 0,10±0,51 | 28/510   | 5,49 | 3,93±7,45 |
| >54                 | 1/1974    | 0,05 | 0±0,24    | 22/2122  | 1,04 | 0,70±1,48 | 4/2091   | 0,19 | 0,07±0,44 | 32/465   | 6,88 | 5,05±9,13 |
| Все                 | 9/11132   | 0,08 | 0,04±0,14 | 111/5123 | 2,17 | 1,84±2,53 | 14/7875  | 0,18 | 0,11±0,28 | 134/1936 | 6,92 | 6,00±7,95 |
| <b>Женщины</b>      |           |      |           |          |      |           |          |      |           |          |      |           |
| 18-24               | 5/144     | 3,47 | 1,38±7,16 | 76/889   | 8,55 | 7,05±10,3 |          |      |           |          |      |           |
| 25-34               | 10/932    | 1,07 | 0,58±1,81 | 53/991   | 5,35 | 4,22±6,68 | 29/2330  | 1,24 | 0,89±1,69 | 57/470   | 12,1 | 9,73±14,9 |
| 35-44               | 5/1431    | 0,35 | 0,14±0,73 | 20/717   | 2,79 | 1,86±4,03 | 7/2507   | 0,28 | 0,13±0,52 | 52/556   | 9,35 | 7,40±11,6 |
| 45-54               | 0/1390    | 0    | 0±0,22    | 8/642    | 1,25 | 0,62±2,24 | 10/3837  | 0,26 | 0,14±0,44 | 26/529   | 4,91 | 3,47±6,75 |
| >54                 | 2/1847    | 0,11 | 0,02±0,34 | 17/2403  | 0,71 | 0,45±1,06 | 6/4467   | 0,13 | 0,06±0,26 | 20/466   | 4,29 | 2,86±6,18 |
| Все                 | 22/5744   | 0,38 | 0,26±0,55 | 174/5642 | 3,08 | 2,71±3,49 | 52/13141 | 0,40 | 0,31±0,50 | 155/2021 | 7,67 | 6,72±8,71 |

**Сокращения:** РФ-80 — популяционные российские исследования 1975-1982гг, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации" (2012-2014гг), А — число лиц с артериальной гипотензией, С.NHANES — исследование неорганизованной популяции гражданского населения США Continuous NHANES (2007-2012гг), ER — доля лиц с артериальной гипотензией (распространенность), в %, NHANES2 — исследование неорганизованной популяции гражданского населения США NHANES II (1976-1980гг), n — общее число наблюдений в группе, P0±P1 доверительный интервал распространенности для уровня значимости P=0,95, в %.

ТПМ), в котором использовалась сформированная по территориальному принципу случайная систематическая стратифицированная многоступенчатая выборка из населения 12 регионов Российской Федерации (РФ) 25-64 лет [5]. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ ТПМ, информированное согласие на обработку персональных данных подписано всеми участниками до начала исследования. Протокол исследования ЭССЕ-РФ был представлен большой панелью биомаркеров и вопросником модульного типа, содержащим в т.ч. информацию о сердечно-сосудистом анамнезе. Измерение АД проводилось осциллометрическим методом с помощью автоматического прибора фирмы Omron в стандартных условиях, аналогичных предыдущим исследованиям, в анализ включались средние из двух измерений.

Проводили сравнение с данными одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES: NHANES II (1976-1980гг) и Continuous NHANES (С. NHANES, 2007-2012гг). Дизайн этих исследований и методы определения показателей описаны в соответствующей документации<sup>1</sup> [6-8], для сопоставимости с результатами российских исследований включали результаты обследования только лиц белой расы в возрасте ≥18 лет при сравнении с РФ-80, ≥25 лет при сравнении с ЭССЕ-РФ.

Анализировали возраст, пол, величины систолического и диастолического АД, измеренные на плечевой артерии, СрАД рассчитывали по формуле Хикэма.

В каждом из популяционных исследований распространенность прогностически неблагоприятной АГ анализировали у мужчин и женщин в возрастных группах 18-24 (только для РФ-80 и NHANES II), 25-34, 35-44, 45-54 и ≥55 лет, число наблюдений в группах (n) приведено в таблице 1.

Изучили распространенность АГ по критериям: в российских популяциях СрАД <70 мм рт.ст. у мужчин и <68 мм рт.ст. у женщин; в популяциях США СрАД <76 и <72 мм рт.ст., соответственно.

**Статистический анализ.** Использовали стандартные статистические процедуры. Рассчитывали долю лиц с наличием АГ (распространенность, ER) и ее доверительный интервал (P0±P1) [9], позволяющий с коэффициентом доверия 0,95 оценить распространенность АГ в генеральной совокупности по выборочным данным, а также сравнить распространенность АГ в разных выборках.

Исследование выполнено в рамках государственного задания к ГНИЦ ТПМ "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)" регистрационный номер: АААА-А20-120013090086-0.

<sup>1</sup> <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> (02 mar 2022).

## Результаты

Нами опубликованы результаты вторичного анализа распространенности АГт в неорганизованных популяциях России и США при использовании четырех из описанных в литературе критериев АГт [2]. Было показано, что в зависимости от использованного критерия (пограничной между гипо- и нормотензией величины АД) распространенность АГт может различаться в разы, иногда на порядок.

Проведенное нами ранее моделирование дожития по данным популяционных проспективных исследований в России и США [3] выявило, что в зависимости от использованных пограничных между гипо- и нормотензией величин АД кривые дожития сильно отличаются, вплоть до изменения соотношения между гипотониками и нормотониками. Данное исследование позволило определить критерии прогностически неблагоприятной АГт для каждой из популяций: в России это величины СрАД <70 мм рт.ст. у мужчин и <68 мм рт.ст. у женщин; в США <76 и <72 мм рт.ст., соответственно.

Эти критерии использованы в настоящем исследовании для изучения распространенности прогностически неблагоприятной АГт (табл. 1).

Из сравнения данных таблицы с результатами применения к тем же выборкам нескольких описанных в литературе критериев АГт [2] можно сделать следующие выводы.

Предлагаемый нами критерий прогностически неблагоприятной АГт более строгий — доля лиц с АГт в каждой из популяций по этому критерию минимальная во всех случаях.

В основном подтверждены описанные ранее закономерности — распространенность прогностически неблагоприятной АГт у женщин выше в сравнении с мужчинами (кроме исследования C.NHANES, где обнаружена только недостоверная тенденция); АГт в сопоставимые периоды наблюдения чаще встречается в США в сравнении с Россией и у мужчин, и у женщин; в популяции США за 30 лет распространенность АГт увеличилась у мужчин и женщин.

Некоторые из описанных ранее закономерностей при использовании более строгого критерия прогностически неблагоприятной АГт нивелировались или стали менее заметными, в частности, снижение частоты АГт с увеличением возраста.

## Обсуждение

Принципиально важно, чем обоснован критерий АГт. Встречаются разные подходы:

1) В зависимости от наличия или отсутствия клинико-инструментальных признаков недостаточности кровоснабжения органов (патологическая и физиологическая АГт, соответственно). Разновидностью является ортостатическая гипотензия со специфич-

ными для нее критериями, построенными на динамике показателей кровообращения при изменении положения тела. Такой подход, как правило, применяется в клинических исследованиях, на селективных выборках. С одной стороны, при этом шире возможности обследования пациентов, включая инструментальные методы, с другой стороны, — проспективное наблюдение отсутствует либо его возможности сильно ограничены.

2) Исходя из теоретических представлений о функционировании системы кровообращения. К таким критериям можно отнести величины систолического и диастолического АД  $\leq 90/60$  мм рт.ст., который обосновывается минимально необходимым для поддержания ауторегуляции мозгового кровотока значением СрАД 70 мм рт.ст. [10].

3) Исходя из связи между АГт и прогнозом неблагоприятных исходов при длительном проспективном наблюдении на популяционном уровне.

Именно последний подход использован в наших работах, и он представляется предпочтительным, в т.ч. с учетом истории изучения артериальной гипертензии. Ограничением является наличие масштабного проспективного исследования популяции, на основе которого может быть построен подобный критерий АГт. При отсутствии таких данных целесообразно ориентироваться на второй подход, в частности, такой критерий был использован в Международной классификации болезней 9 пересмотра [10].

Из результатов настоящего исследования видно, что распространенность прогностически неблагоприятной АГт в российской популяции небольшая — в пределах 0,4%. В популяции США она выше в несколько раз (от 7 до 34 раз) и составляет от 2 до 8%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что желательно использовать дифференцированный критерий АГт — как минимум разный для мужчин и женщин, предпочтительно, адаптированный к особенностям конкретной популяции (если есть необходимые данные проспективного наблюдения).

**Ограничения исследования.** Проблема АГт активно изучалась в первой трети XXв, затем было возобновление интереса, обусловленное резким увеличением распространенности данного состояния в связи со II Мировой войной. Из-за небольшого количества современных публикаций имеются вынужденные отклонения от требований журнала — часть литературных источников опубликована >10 лет назад.

Для измерения АД в исследованиях 80х годов (РФ-80, NHANES II) использовался аускультативный метод, в современных исследованиях (ЭССЕ-РФ, Continuous NHANES) — осцилометрический метод.

Выборка РФ-80 была сформирована случайным образом из населения нескольких районов

Москвы. Для улучшения сопоставимости из выборки NHANES II использовали только жителей городов США с 3 и более млн населения. Однако современные исследования ЭССЕ-РФ и Continuous NHANES включают выборки всего населения Российской Федерации и США, в связи с чем оценка 30-летней динамики может оказаться несколько смещенной.

Выборки из популяции США включали только лиц белой расы, для улучшения сопоставимости с российскими данными.

В настоящей работе исследовалась распространенность АГ с учетом пола и возраста, вне связи с другими факторами риска.

### Заключение

На основе проведенного нами ранее моделирования дожития по данным популяционных проспективных исследований в России и США определены критерии прогностически неблагоприятной АГ. Для мужчин и женщин российской популяции это величины СрАД <70 и <68 мм рт.ст., соответственно, для мужчин и женщин популяции США <76 и <72 мм рт.ст., соответственно.

Распространенность АГ по указанным критериям многократно различается в России и США —

в современной российской популяции ее доверительные границы составляют 0,1-0,5%, в сопоставимой популяции США 6,0-8,7%.

Тридцать лет назад распространенность АГ была выше у женщин в сравнении с мужчинами в обеих странах. В современных популяциях такое соотношение сохраняется в России, в США имеется недостоверная тенденция.

За 30 лет распространенность прогностически неблагоприятной АГ в России не изменилась, в США она достоверно увеличилась как у мужчин (в среднем в 3 раза), так и у женщин (в 2,5 раза).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем участникам исследования ЭССЕ-РФ. Настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах статьи, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

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

### Литература/References

1. Molchanov NS. Hypotonic conditions. Leningrad: Medgiz, 1962:3-203. (In Russ.) Молчанов Н. С. Гипотонические состояния. Л.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962:3-203.
2. Vilkov VG, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2497. (In Russ.) Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2497. doi:10.15829/1728-8800-2020-2497.
3. Vilkov VG, Balanova YuA, Kapustina AV, et al. Hypotension and survival: diagnostic criteria in Russian and United States population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4365. (In Russ.) Вилков В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Артериальная гипотензия и дожитие: диагностические критерии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4365. doi:10.15829/1560-4071-2021-4365.
4. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. Kardiologiia. 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Шестов Д. Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология. 1997;9:49-54.
5. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;6:25-34. (In Russ.) Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;6:25-34.
6. McDowell A, Engel A, Massey JT, Maurer K. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. Vital Health Stat. 1981;15(1):1-144.
7. Zipf G, Chiappa M, Porter KS, et al. National health and nutrition examination survey: plan and operations, 1999-2010. Vital Health Stat 1. 2013;(56):1-37.
8. Johnson CL, Dohrmann SM, Burt VL, Mohadjer LK. National health and nutrition examination survey: sample design, 2011-2014. Vital Health Stat 2. 2014;(162):1-33.
9. Bol'shev LN, Smirnov NV. Math Statistics Tables. M.: Nauka, 1983. p. 288-97. (In Russ.) Бо́льшев Л. Н., Смирнов Н. В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983 с. 288-97.
10. Lapin VV. Arterial hypotension. In: Cardiology: a guide for physicians in 2 vol. Ed. Perepech NB, Ryabov SI. SPb.: SpecLit, 2008;1:442-60. (In Russ.) Лапин В. В. Артериальная гипотензия. В кн: Кардиология: руководство для врачей в 2 т. Под ред. Перепеча Н. Б., Рябова С. И. СПб.: СпецЛит, 2008;1:442-60. ISBN: 978-5-299-00346-8.

## Оценка качества мобильных приложений для борьбы с курением и возможности их применения для коррекции психосоциальных и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистой патологии

Замятин К. А.<sup>1</sup>, Ноздрачев Д. И.<sup>1,2</sup>, Какаджикова Д. Г.<sup>2</sup>, Голованова У. В.<sup>2</sup>, Вараксин Г. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Анализ функциональности и характеристик приложений для борьбы с табакокурением, доступных русскоязычным пользователям, с использованием объективизированных методов оценки приложений в виде валидированных шкал.

**Материал и методы.** Поиск приложений осуществлялся в App Store и Google Play, для оценки приложений была использована специализированная шкала MARS. Всего было найдено 598 приложений, из них удовлетворяло критериям включения и было включено в исследование 54 приложения.

**Результаты.** Установлено, что 54% приложений используют в качестве методов и техник повышения вероятности отказа от табака постановку кратких и среднесрочных целей, 31% процент приложений использует различные образовательные и просветительские материалы с целью формирования отрицательного отношения к курению, по 22% приложений используют соответственно когнитивные и поведенческие техники когнитивно-бихевиоральной терапии. Установлена отрицательная корреляционная связь средней силы между пользовательским рейтингом приложения в базе и результатом оценки его качества по шкале MARS ( $r = -0,32$ ).

**Заключение.** Русскоязычные мобильные приложения против курения, включенные в данное исследование, продемонстрировали в среднем удовлетворительное качество. Значительное число приложений использует доказанно эффективные техники когнитивно-поведенческой терапии. Вместе с тем сфера мобильных приложений в здравоохранении не лишена недостатков, особенно в части соответствия информации рекомендациям, и нуждается в дальнейшем совершенствовании.

**Ключевые слова:** курение, никотин, сердечно-сосудистая профилактика, мобильные приложения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия.

Замятин К. А.\* — врач-терапевт, старший лаборант кафедры биозтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Ноздрачев Д. И. — врач-терапевт, преподаватель кафедры биозтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0003-3269-7917, Какаджикова Д. Г. — ординатор по специальности "Психиатрия", врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-9371-2343, Голованова У. В. — ординатор по специальности "Психиатрия", врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-2487-5755, Вараксин Г. А. — студент научного кружка кафедры биозтики и международного права ЮНЕСКО м/ф, ORCID: 0000-0002-7932-6323.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, MARS — Mobile Apps Rating Scale (Шкала оценки мобильных приложений).

Рукопись получена 15.08.2022

Рецензия получена 26.08.2022

Принята к публикации 31.08.2022



**Для цитирования:** Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Какаджикова Д. Г., Голованова У. В., Вараксин Г. А. Оценка качества мобильных приложений для борьбы с курением и возможности их применения для коррекции психосоциальных и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5190. doi:10.15829/1560-4071-2022-5190. EDN CJLLTP

## Assessment of the quality of mobile applications for smoking cessation and its potential for the modification of psychosocial and behavioral risk factors for cardiovascular disease

Zamyatin K. A.<sup>1</sup>, Nozdachev D. I.<sup>1,2</sup>, Kakadzhikova D. G.<sup>2</sup>, Golovanova U. V.<sup>2</sup>, Varaksin G. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To analyze the functionality and characteristics of quit smoking applications available to Russian-speaking users using validated scales for its evaluation.

**Material and methods.** Applications were searched in the App Store and Google Play, and a specialized MARS scale was used to evaluate applications. A total of 598 applications were found, of which 54 applications met the inclusion criteria and were included in the study.

**Results.** It was found that 54% of applications use short- and medium-term goals as methods and techniques to increase the likelihood of quitting tobacco, while 31% of applications use various educational materials in order to form a negative attitude towards smoking. In addition, 22% of applications use cognitive and behavioral techniques of cognitive behavioral therapy. A negative moderate correlation was established between the application user rating and MARS score ( $r = -0,32$ ).

**Conclusion.** The Russian-language anti-smoking mobile applications included in this study demonstrated satisfactory quality on average. A significant number of applications use proven effective cognitive behavioral therapy techniques. At the same time, mobile applications in healthcare has shortcomings, especially in terms of compliance with guidelines, and needs to be further improved.

**Keywords:** smoking, nicotine, cardiovascular prevention, mobile applications.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Serbysky National Medical Research Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia.

Zamyatin K. A.\* ORCID: 0000-0001-6271-228X, Nozdachev D. I. ORCID: 0000-0003-3269-7917, Kakadzhikova D. G. ORCID: 0000-0002-9371-2343, Golovanova U. V. ORCID: 0000-0002-2487-5755, Varaksin G. A. ORCID: 0000-0002-7932-6323.

\*Corresponding author: kazamiatin@gmail.com

**Received:** 15.08.2022 **Revision Received:** 26.08.2022 **Accepted:** 31.08.2022

**For citation:** Zamyatin K. A., Nozdachev D. I., Kakadzhikova D. G., Golovanova U. V., Varaksin G. A. Assessment of the quality of mobile applications for smoking cessation and its potential for the modification of psychosocial and behavioral risk factors for cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5190. doi:10.15829/1560-4071-2022-5190. EDN CJLLTP

## Ключевые моменты

- При помощи объективизированных инструментов описано состояние поля русскоязычных приложений для борьбы с курением и зависимостью от никотина.
- Выявлено, что большинство популярных русскоязычных приложений для борьбы с курением отличаются удовлетворительным качеством, значительное их число использует доказанно эффективные стратегии мотивации.
- Показана как возможность использования мобильных приложений в кардиоваскулярной профилактике, так и их потенциальные ограничения и опасности.

## Key messages

- With the help of objectified tools, the field of Russian-language anti-smoking applications is described.
- Most of the popular Russian-language anti-smoking apps have high quality and use evidence-based motivation strategies.
- We showed the potential of mobile applications in cardiovascular prevention, as well as their limitations and dangers.

Курение — хорошо известный фактор риска (ФР) множества неинфекционных заболеваний, в том числе, кардиоваскулярной патологии [1]. Бремя, накладываемое курением на состояние отечественной и мировой системы здравоохранения, огромно: в среднем курильщик сокращает себе жизнь на 10 лет [2]. В России суммарный вред от курения уносит до 0,5% внутреннего валового продукта каждый год [3]. Вредное воздействие табакокурения на состояние сердечно-сосудистой системы опосредуется дисфункцией эндотелия, связанной с вызываемым содержащимися в табачном дыме веществами оксидативным стрессом. Ассоциированный с курением оксидативный стресс вызывает высвобождение цитокинов и системное воспаление эндотелия, адгезию иммунокомпетентных клеток и нарушение целостности эндотелиального барьера, что приводит к развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также повышению системного артериального давления [4]. В последнее вносит вклад и ремоделирование гладкомышечных клеток, дополнительно повышающее периферическое сосудистое сопротивление [5].

Курение как чисто физико-химическое воздействие на организм существует, как правило, в контексте зависимости от табака — проблемы аддиктологического характера, относящейся к сфере деятельности психиатров и наркологов. Никотин является психоактивным веществом, N-холиномиметиком, вызывающим прямое и опосредованное высвобождение дофамина в вентральной области покрышки, а также снижает ГАМК-ергическое торможение прилежащего ядра, вызывая таким образом комплексную стимуляцию центра удовольствия и вследствие этого — химическую аддикцию [6]. Никотин обладает высоким аддиктогенным потенциалом, изменение чувствительности рецепто-

ров наступает уже после первой поступившей дозы, а устойчивая тяга — после месяца систематического курения. Впоследствии курение закрепляется и поведенчески, поддерживаясь устойчивыми паттернами поведения и когнитивными ошибками [7]. При этом стоит отметить, что понятие никотиновой зависимости значительно шире понятия курения сигарет, включая также такие формы употребления табака, как электронные сигареты, вейп, жевательный и нюхательный табак, кальян. Данные формы употребления никотинсодержащих продуктов также повышают кардиоваскулярный риск [2, 4]. Особую важность в контексте профилактической кардиологии имеет факт коморбидности курения и психической патологии, в частности, депрессии, при этом курение и депрессия являются независимыми ФР друг для друга [8], и оба этих состояния вносят вклад в ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы, включаясь в порочный круг.

Прекращение курения является высокоэффективной интервенцией для снижения кардиоваскулярного риска. Так, отказ от курения в диапазоне от 45 лет до 65/75 лет (у мужчин и женщин, соответственно) позволяет добавить 3-5 лет жизни, свободных от ССЗ [2]. При этом успешность интервенций с целью отказа от курения до сих пор невысока, среди причин этого — сложная природа самой зависимости, её коморбидность с другими психопатологиями [2].

К доказанно эффективным способам прекращения курения относится ряд медикаментозных вмешательств, в частности никотинзаместительная терапия (в форме жевательных резинок, таблеток для рассасывания, спрея, трансдермальных систем), частичный агонист никотиновых рецепторов варениклин, антидепрессант бупропион (в настоящее время не зарегистрирован в РФ); исследуются возможности применения N-холиномиметика цитизина [2]. Все они позволяют путем психофармакологического вмешательства уменьшить тягу к никотину.

Помимо фармакологических методов помощи при отказе от курения, активно применяются и пове-

денческие стратегии. Так, показана эффективность коротких консультаций и множественных мотивационных интервью, в т.ч. с использованием техник когнитивно-поведенческой психотерапии, ориентированных на устойчивую модификацию мышления и поведения в их взаимосвязи [9].

В числе прочих нефармакологических, поведенческих методов помощи в прекращении курения выделяются мобильные приложения. Они способны значительно увеличить доступность помощи, обеспечив практически круглосуточную мотивационную поддержку, индивидуализировать помощь, отслеживать текущее поведение и исправлять когнитивные ошибки, ведущие к поведенческим нарушениям. К числу преимуществ приложений относится и низкая стоимость или бесплатность [10]. Использование приложений для борьбы с курением хорошо вписывается в парадигму пациент-центрированной медицины, позволяя достичь индивидуализированной, персонализированной, и вместе с тем целостной психосоциальной поддержки [11].

Основные функции, которые выполняют приложения для борьбы с курением, включают [10]:

1. Психообразование — многие приложения, предназначенные для борьбы с курением, содержат различную научно-медицинскую информацию о последствиях курения.
2. Трекинг — отслеживание поведения человека (например, курения) на протяжении определённого промежутка времени с целью установить поведенческие паттерны и успешно корригировать их.
3. Персонализация приложения (по возрасту, по результатам профилирования на основе опроса пользователя и т.д.).
4. Социальная поддержка (networking).
5. Система вознаграждения/поощрения — выдача приложением небольших символических виртуальных вознаграждений или достижений (achievements).
6. Создание препятствий позывам, искушениям закурить.
7. Принцип воронки (funnel-based apps): доступ к следующим уровням по мере прогресса, что также поддерживает мотивацию через систему дофаминового подкрепления.
8. Геймификация — возможность повысить вовлечение в использование приложения за счёт игрового и развлекательного компонента.
9. Отслеживание через сенсоры и обратная связь в реальном времени.
10. Машинное обучение.

Использование мобильных приложений для борьбы с курением имеет и потенциальные проблемы и даже опасные стороны. Ключевая из них — риск использования непроверенных, потенциально вредных стратегий поведенческих интервенций. Это связано с проблемой источников, на которые опира-

ются разработчики приложения — зачастую они не являются в должной мере отвечающими стандартам современной медицины; также значительная часть приложений не следует официальным рекомендациям профильных медицинских ассоциаций по отказу от курения [12]. Значительная часть приложений являются коммерческими, что создаёт серьёзный риск предвзятости, явной и скрытой рекламы, и требует повышенной бдительности пользователя, особенно с учётом того, что его компетенции относительно оценки медицинского контента приложения ограничены.

Вопрос об эффективности приложений для борьбы с курением остаётся открытым. Систематические обзоры, включающие значительное число первичных исследований, показывают, что поведенческие методы борьбы с курением могут быть эффективны [13]; есть и определённые доказательства эффективности конкретно мобильных приложений для повышения вероятности бросить курить [14].

Российское поле приложений для борьбы с курением до сих пор мало исследовано. Хотя есть ряд работ, посвящённых возможности использования приложений для повышения приверженности и коррекции психосоциальных ФР, как правило, они не посвящены курению и другим аддикциям. Одно социологическое исследование показало востребованность приложений для борьбы с курением среди курящих молодых взрослых, в частности, студентов [15]. Существует лишь одно отечественное исследование качества мобильных приложений для борьбы с курением, использующее шкалу оценки MARS — Mobile Apps Rating Scale (Шкала оценки мобильных приложений) [16].

Отечественных медицинских исследований качества мобильных приложений против курения, особенно, с использованием валидированных шкал для его оценки, нами обнаружено не было.

Целью настоящего исследования является анализ функциональности и характеристик приложений для борьбы с табакокурением, доступных русскоязычным пользователям, с использованием объективизированных методов оценки приложений в виде валидированных шкал.

### Материал и методы

В рамках данного исследования было проведено изучение российского рынка мобильных приложений, доступных потенциальным пациентам, желающим избавиться от табачной зависимости. Поиск приложений осуществлялся в App Store и Google Play — основных магазинах приложений, доступным пользователям наиболее распространенных в России мобильных платформ: IOS и Android. Для оценки приложений была применена шкала оценки мобильных приложений MARS: Mobile Apps Rating

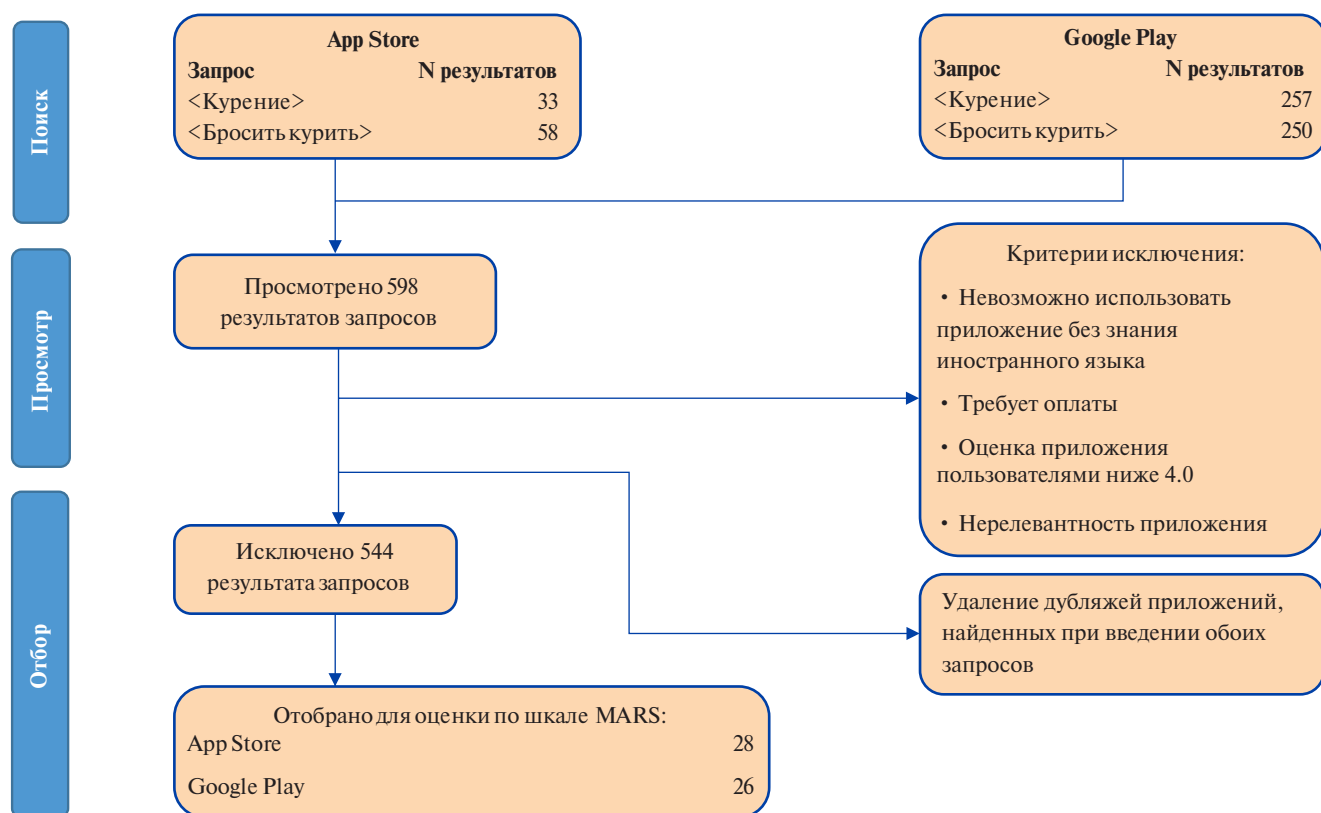


Рис. 1. Поисковый алгоритм исследования.

**Таблица 1**  
Количество русскоязычных приложений по борьбе с курением, использующих основные научные обоснования и методы для достижения требуемого эффекта, согласно шкале MARS (n=54)

| Техника/метод                                            | Количество приложений |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Оценка состояния пациента                                | 9                     |
| Постановка целей                                         | 29                    |
| КБТ — поведенческие техники (позитивные стимулы)         | 12                    |
| КБТ — когнитивные техники (изменение паттернов мышления) | 12                    |
| Терапия принятия и ответственности                       | 3                     |
| Советы/замечания/стратегии/тренировки навыков            | 21                    |
| Поиск сильных сторон и акцент на них                     | 2                     |
| Информирование/образование                               | 17                    |
| Обратная связь                                           | 7                     |

**Сокращение:** КБТ — когнитивно-бихевиоральная терапия.

Scale [17], которая на сегодняшний день является единственной шкалой, валидированной для оценки мобильных приложений, в т.ч. и применяемых в целях улучшения качества жизни.

Приложения оценивались четырьмя врачами-терапевтами, в компетенции которых входит помощь

пациентам в первичной, вторичной и третичной профилактике сердечно-сосудистой патологии.

Рецензентам была представлена шкала MARS и проведён обучающий семинар по работе с ней, после чего был осуществлён контроль результатов оценки тестовых приложений. Результаты оценки контрольных приложений разными оценщиками оказались сопоставимыми для одинаковых приложений.

На следующем этапе для поиска приложений в App Store и Google Play были сформулированы два поисковых запроса: <Курение> и <Бросить курить>, результаты которых и были изучены в данном исследовании. Всего в магазинах приложений было найдено 598 результатов. В App Store по запросу <Курение> было получено 33 результата, по запросу <Бросить курить> результатов поиска оказалось 58. При поиске в Google Play по аналогичным запросам результатов поиска получилось 257 и 250, соответственно.

На следующем этапе исследования были сформулированы критерии исключения приложений из последующей детальной оценки по шкале MARS:

1. Невозможность использования приложения без знания иностранного языка — приложение должно быть ясным и понятным для целевой аудитории. Кроме приложений, не имеющих русской локализации, из исследования также исключались приложе-



Рис. 2. Основные методы и техники мобильных приложений против курения (n=54).

Таблица 2

**Средние показатели субшкал и общего балла шкалы MARS  
для русскоязычных приложений для борьбы с курением (n=54)**

| Категория приложений по качеству<br>(средний балл по шкале MARS) | Количество | Средний балл<br>вовлечения (A) | Средний балл<br>функциональности<br>(B) | Средний балл<br>эстетичности (C) | Средний балл<br>информации (D) | Средняя оценка<br>качества | Рейтинг в базе<br>приложений |
|------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Высококачественные (4,00-5,00)                                   | 14         | 3,76±0,61                      | 4,73±0,15                               | 4,46±0,38                        | 3,97±0,25                      | 4,23±0,16                  | 4,64±0,30                    |
| Удовлетворительного качества (3,00-3,99)                         | 27         | 2,82±0,57                      | 4,47±0,42                               | 3,57±0,73                        | 3,36±0,41                      | 3,55±0,26                  | 4,50±0,28                    |
| Некачественные (<3,00)                                           | 13         | 1,86±0,61                      | 3,23±0,92                               | 1,92±0,59                        | 2,59±0,74                      | 2,42±0,42                  | 4,67±0,37                    |
| В среднем                                                        |            | 2,81±0,90                      | 4,22±0,81                               | 3,37±1,12                        | 3,32±0,69                      | 3,44±0,72                  | 4,58±0,31                    |

ния, имеющие некорректный перевод на русский язык, в связи с чем применение их в клинической практике не представляется возможным.

2. Требование оплаты приложения — требование покупки платного приложения может негативно сказаться на отношении пациента к идее применения мобильных приложений для профилактики ССЗ; также такие приложения не обеспечивают должной доступности помощи широким слоям населения.

3. Оценка пользователей в App Store и Google Play <4,0, либо отсутствие оценок — данный критерий позволяет на этапе просмотра отсеять низкокачественные, неэффективные приложения, не пользующиеся популярностью у пользователей.

4. Нерелевантность приложения — из исследования исключены приложения, целью которых не является помощь в борьбе с табакокурением.

После просмотра и отбора приложения в соответствии со сформулированными критериями из списка отобранных приложений были исключены дубли,

возникшие при появлении одного и того же приложения в результате разных поисковых запросов.

В конечном счёте из 598 результатов поиска для оценки по шкале MARS было отобрано 54 приложения: 28 из App Store и 26 из Google Play. Поисковый алгоритм детально представлен на блок-схеме (рис. 1).

Оценка приложений по шкале MARS производилась рецензентами с затратой не менее 10 мин на одно приложение. Результаты оценки собирались в общую базу данных.

После оценки по шкале MARS полученные результаты были проанализированы с использованием программы SPSS v26.0.

## Результаты

Основные методы и техники, используемые в русскоязычных приложениях для борьбы с курением, указаны в таблице 1 и проиллюстрированы на диаграмме (рис. 2). Основанная на шкале MARS [17]

классификация приложений по качеству, а также результаты описательной статистики по субшкалам данной шкалы приведены в таблице 2.

Установлено, что большинство приложений для борьбы с курением, представленных в русскоязычном поле, а именно 54%, используют в качестве методов и техник повышения вероятности отказа от табака постановку кратко- и среднесрочных целей, что позволяет отслеживать текущие успехи в отказе от курения и тем сохранять мотивацию пользователя. 31% приложений использует различные образовательные и просветительские материалы с целью формирования отрицательного отношения к курению. По 22% приложений используют соответственно когнитивные и поведенческие техники из арсенала когнитивно-бихевиоральной терапии — наиболее изученного и эффективного подхода в психотерапии, ныне широко применяющегося в нефармакологической коррекции психосоциальных ФР.

Был также исследован вопрос о соотношении эффективных показателей рейтинга приложения в базе приложений и качества приложения по шкале MARS. При помощи линейного корреляционного анализа Пирсона установлено, что коэффициент корреляции  $r = -0,32$ , т.е. имеется обратная корреляционная связь средней силы между показателями рейтинга приложения и его качества по шкале MARS. Это, как показал анализ шкалы, в первую очередь обусловлено тем, что ряд субшкал демонстрируют низкие баллы у просто устроенных типов приложений (например, счётчиков сигарет), которые тем не менее с успехом используются и высоко оцениваются пользователями; и напротив, ряд сложно устроенных и непопулярных приложений получают высокий балл качества за счёт объёмов своей функциональности.

### Заключение

В результате исследования было изучено поле мобильных приложений, доступных для скачивания пациентами, нуждающимися в помощи для борьбы с табачной зависимостью. Были установлены основные типы мобильных приложений, а также выяснены основные методы и научные обоснования, применяемые в данных приложениях.

В ходе работы с приложениями было выявлено, что в некоторых приложениях содержатся материалы и техники, доказавшие свою эффективность, в частности, такие как когнитивная-поведенческая терапия, терапия принятия и ответственности и т.д. Но при этом во всех приложениях, где есть техники поведенческого или когнитивного уровней, эти техники, как правило, применены на примитивном уровне, что существенно снижает потенциал данной методики. Также в подобных приложениях зачастую не учтён высокий уровень сопротивления пациентов, имеющих табачную зависимость, что, безусловно,

требует дальнейшей разработки более эффективных приложений.

Для приложений, несущих информационную или образовательную функцию, была отмечена избыточность информации, так же как и обилие техник, что мешает формированию единой мотивационной концепции. Для приложений, претендующих на хоть и неполноценный, но аналог терапевтических интервенций, очень важна структурированность. Можно предположить, что перспективно было бы проработать адекватную и углубленную иерархию помощи в одной концепции, нежели эклектично сочетать разные техники и поведенческие интервенции.

В ряде случаев рецензентами отмечено, что визуально непривлекательный шрифт, непонятная навигация и эстетическая бессвязность снижает мотивацию к изучению содержания приложения и шанс дальнейшего использования в значительной степени у подавляющего числа пользователей, особенно, в условиях наличия альтернатив.

Приложения с более конкретной мотивацией (в частности, предполагающие использование соматических показателей для оценки динамики состояния здоровья, мониторинг физической активности и т.д.), по данным исследования рецензентами, более состоятельны, чем приложения, основанные исключительно на психологических упражнениях. Ряд приложений в условиях дефицита обратной связи нечувствительны к личностным различиям между пользователями приложения. Для приложений, не содержащих информацию, важность таких характеристик, как удобство интерфейса и эстетические параметры, повышается.

В настоящей статье освещён ряд вопросов, не затронутых в предшествующих отечественных исследованиях приложений против курения [16]: так, в наше исследование включались приложения, использующие стратегию геймификации для повышения мотивации к отказу от курения, а также были исключены приложения, не имеющие рейтинга в базе приложений, т.е. не пользующиеся популярностью среди реальных пользователей; также из нашего исследования, в отличие от процитированного выше, не исключались мультиплатформенные приложения и приложения, требующие регистрации для использования — в связи с тем, что ряд из них имеет высокий рейтинг и пользуется популярностью.

В качестве дальнейших направлений работы над мобильными приложениями можно отметить усиление персонализированного компонента, в т.ч. входные тестирования и анализ информации о пользователе, что позволило бы точнее подобрать методику вмешательства и повысить эффективность приложения.

Важно также отметить, что в ходе работы со шкалой MARS был отмечен ряд её недостатков: не раскрыты категории целевой аудитории, зачастую более значимые, чем категории, упомянутые в шкале.

Несомненно, что дальнейшее развитие сферы исследований мобильных приложений в здравоохранении требует существенной доработки шкалы.

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

## Литература/References

1. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, 2019;83(10):1980-5. doi:10.1253/circj.CJ-19-0323.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, 2021;34(42):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Drapkina OM, Kontsevaia AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драккина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
4. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Current Vascular Pharmacology*, 2020;18(1):1-11. doi:10.2174/1573403X14666180913120015.
5. Wang W, Zhao T, Geng K, et al. Smoking and the Pathophysiology of Peripheral Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:704106. doi:10.3389/fcvm.2021.704106.
6. Akkus F, Terbeck S, Haggarty CJ, et al. The role of the metabotropic glutamate receptor 5 in nicotine addiction. *CNS Spectrums*, 2021;26(6):601-6. doi:10.1017/S1092852920001704.
7. Boffo M, Zerhouni O, Gronau QF, et al. Cognitive Bias Modification for Behavior Change in Alcohol and Smoking Addiction: Bayesian Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Neuropsychology Review*. 2019;29:52-78. doi:10.1007/s11065-018-9386-4.
8. Ranjit A, Korhonen T, Buchwald J, et al. Testing the reciprocal association between smoking and depressive symptoms from adolescence to adulthood: A longitudinal twin study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019;200:64-70. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.03.012.
9. Odorico M, Le Goff D, Aerts N, et al. How To Support Smoking Cessation In Primary Care And The Community: A Systematic Review Of Interventions For The Prevention Of Cardiovascular Diseases. *Vascular Health Risk Management*. 2019;15:485-502. doi:10.2147/VHRM.S221744.
10. Vilardaga R, Casellas-Pujol E, McClernon JF, et al. Mobile Applications for the Treatment of Tobacco Use and Dependence. *Current Addiction Reports*. 2019;6:86-97. doi:10.1007/s40429-019-00248-0.
11. Taratukhin EO. Patient-centered medicine. A new reality. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(9):79-83. (In Russ.) Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(9):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-79-83.
12. Rajani NB, Weth D, Mastellos N, Filippidis FT. Adherence of popular smoking cessation mobile applications to evidence-based guidelines. *BMC public health*. 2019;19(1):743. doi:10.1186/s12889-019-7084-7.
13. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021;1:CD013229. doi:10.1002/14651858.CD013229.pub2.
14. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, et al. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD006611. doi:10.1002/14651858.CD006611.pub5.
15. Kolpakova OI, Lyubimova AI. The prospects of using mobile smoking cessation applications targeting young people in Russia. Theory and practice of social development. 2016;(10):27-31. (In Russ.) Колпакова О.И., Любимова А.И. (2016). Перспективы использования в России мобильных приложений, помогающих молодежи отказаться от курения. Теория и практика общественного развития. 2016;(10):27-31.
16. Gornyi BE, Bunova AS, Kushunina DV, et al. Evaluation of Russian-language mobile applications designed to support smoking cessation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(7):66-72. (In Russ.) Горный Б.Э., Бунова А.С., Кушунина Д.В. и др. Оценка русскоязычных мобильных приложений, предназначенных для поддержки отказа от курения. Профилактическая медицина. 2022;25(7):66-72. doi:10.17116/profmed20222507166.
17. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, et al. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015;3(1):e27. doi:10.2196/mhealth.3422.



## Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме

Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Куценко В. А.<sup>1,2</sup>, Айду Э. А.<sup>3</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Трунов В. Г.<sup>3</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>4</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить выживаемость без необратимых сердечно-сосудистых событий (НС) и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta) на электрокардиограмме (ЭКГ) из региональной российской выборки в среднесрочной перспективе.

**Материал и методы.** Проанализировано 1394 ЭКГ из случайной региональной выборки мужчин (30%) и женщин 25-64 лет, участников исследования ЭССЕ-РФ1. Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин, но в гендерных группах 45-64 лет различий в среднем возрасте не наблюдалось. Наблюдение за выборкой составило ~7 лет, выявлено 26 необратимых событий (НС: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) и 63 комбинированные конечные точки (ККТ) (НС или прогрессирование сердечной недостаточности, или реваскуляризация). НС и ККТ у мужчин отмечены чаще, чем у женщин: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) и 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), соответственно. sQRS-Ta вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T в синтезированных ортогональных отведениях (НС: смерть оценивали по кривым Каплана-Мейера, используя лог-ранговый критерий.  $p \leq 0,05$  — для проверки статистических гипотез.

**Результаты.** Гендерные группы не различались по среднему значению sQRS-Ta. Увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (Ув.sQRS-Ta). Расхождение кривых выживаемости к концу периода наблюдения у мужчин, имеющих Ув.sQRS-Ta на ЭКГ, относительно мужчин с sQRS-Ta  $< 90^\circ$  было больше, чем у женщин: 0,88 vs 0,96 для ККТ ( $p=0,0026$ ) и 0,93 vs 0,96 для НС ( $p=0,009$ ); у женщин — 0,94 vs 0,98 только для ККТ ( $p=0,0016$ ). Первые НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta возникали раньше, чем с нормальным sQRS-Ta и чем у женщин с Ув.sQRS-Ta. Различий в частоте Ув.sQRS-Ta среди 45-64-летних мужчин и женщин не отмечено, но НС у мужчин с Ув.sQRS-Ta встречались в 5 раз чаще, чем у женщин. По данным двухфазной логистической регрессии, шанс возникновения НС у мужчин в 4,35 раз выше, чем у женщин ( $p=0,0002$ ), а после внесения поправки на пол, у лиц с Ув.sQRS-Ta в 2,75 раз выше, чем у лиц с sQRS-Ta  $< 90^\circ$  ( $p=0,015$ ).

**Заключение.** У мужчин с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) выживаемость без наступления НС или ККТ была хуже, а продолжительность жизни короче, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta или у женщин с Ув.sQRS-Ta. На прогноз НС статистически значимое влияние оказали мужской пол и Ув.sQRS-Ta на ЭКГ.

**Ключевые слова:** прогноз, увеличенный пространственный угол QRS-T, конечные точки, необратимые сердечно-сосудистые события.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Муромцева Г. А.\* — к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, доцент, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с., лаборатория биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Айду Э. А. — к.т.н., с.н.с., лаборатория № 1 им. М. С. Пинскера, ORCID: 0000-0001-9505-4404, Капустина А. В. — с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Трунов В. Г. — к.т.н., в.н.с., лаборатория № 1 им. М. С. Пинскера, ORCID: 0000-0002-6084-1608, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Ефанов А. Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, доцент кафедры кардиологии, кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gmurmtseva@yahoo.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, НС — необратимое (сердечно-сосудистое) событие, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Ув.sQRS-Ta — увеличенный пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — многоцентровое одномоментное исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации — ЭССЕ-РФ", sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

Рукопись получена 12.06.2022

Рецензия получена 27.07.2022

Принята к публикации 18.08.2022



**Для цитирования:** Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Айду Э. А., Капустина А. В., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А. Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5101. doi:10.15829/1560-4071-2022-5101. EDN CFKYSA

## Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle

Murmtseva G. A.<sup>1</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,2</sup>, Aidu E. A.<sup>3</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Trunov V. G.<sup>3</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Efanov A. Yu.<sup>4</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate medium-term survival without irreversible and fatal cardiovascular events in individuals with a high spatial QRS-T angle (sQRS-Ta) from a regional Russian sample.

**Material and methods.** We analyzed 1394 electrocardiographic records from a random regional sample of men (30%) and women aged 25-64, which were

included in the ESSE-RF1 study. Women were on average 5 years older than men, but there was no difference in mean age in the 45-64 groups. The follow-up period lasted 7 years; 26 irreversible events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or stroke) and 63 composite endpoints (CEs) (irreversible event or

heart failure progression or revascularization) were identified. Irreversible events and composite endpoint in men were noted more often than in women as follows: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) and 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), respectively. sQRS-Ta was estimated as the angle between the integral QRS and T vectors in the orthogonal leads. Survival was assessed by Kaplan-Meier curves using a log-rank test. Differences were considered significant at  $p \leq 0,05$ .

**Results.** Sex groups did not differ in mean sQRS-Ta. sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  was considered to be increased. The divergence of survival curves by the end of follow-up period in men with increased sQRS-Ta relative to men with sQRS-Ta  $< 90^\circ$  was greater than in women as follows: 0,88 vs 0,96 for CE ( $p=0,0026$ ) and 0,93 vs 0,96 for irreversible events ( $p=0,009$ ); in women — 0,94 vs 0,98 for CE only ( $p=0,0016$ ). Initial event and CE in men with increased sQRS-Ta occurred earlier than those with normal sQRS-Ta and then in women with increased sQRS-Ta. There were no differences in the frequency of sQRS-Ta increase among 45-64-year-old men and women, but irreversible events in men with increased sQRS-Ta occurred 5 times more often than in women. According to two-stage logistic regression, the probability of irreversible event in men is 4,35 times higher than in women ( $p=0,0002$ ). After adjusting for sex, in individuals with increased sQRS-Ta, it is 2,75 times higher than in individuals with sQRS-Ta  $< 90^\circ$  ( $p=0,015$ ).

**Conclusion.** In men with increased sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ), survival without irreversible and fatal cardiovascular events was worse, and life expectancy was shorter than in men with normal sQRS-Ta or women with increased sQRS-Ta. The prognosis of irreversible events was significantly affected by male sex and sQRS-Ta increase.

**Keywords:** prognosis, increased spatial QRS-T angle, endpoints, irreversible cardiovascular events.

**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>A.A. Harkevich Institute of Information Transmission Problems, Moscow; <sup>4</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Muromtseva G. A.\* ORCID: 0000-0002-0240-3941, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Aidu E. A. ORCID: 0000-0001-9505-4404, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Trunov V. G. ORCID: 0000-0002-6084-1608, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Corresponding author: gmuromtseva@yahoo.com

**Received:** 12.06.2022 **Revision Received:** 27.07.2022 **Accepted:** 18.08.2022

**For citation:** Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Aidu E. A., Kapustina A. V., Trunov V. G., Balanova Yu. A., Efanov A. Yu., Shalnova S. A. Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5101. doi:10.15829/1560-4071-2022-5101. EDN CFKYSA

## Ключевые моменты

- Впервые на российской популяции оценена выживаемость без наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме в среднесрочной перспективе.
- Показана роль увеличенного пространственного угла QRS-T на электрокардиограмме в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
- Отмечены гендерные особенности влияния увеличенного пространственного угла QRS-T на прогноз возникновения необратимых сердечно-сосудистых событий и комбинированной конечной точки.

Гетерогенность реполяризации (неодновременное завершение процесса реполяризации в различных слоях миокарда и отделах сердца) является внутренним свойством миокарда желудочков и причиной образования зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ). В нормальном сердце физиологическая гетерогенность в структуре электрической и механической активности обеспечивает необходимые последовательность и эффективность возбуждения и сокращения миокарда. Превышение физиологически необходимого уровня гетерогенности реполяризации миокарда может приводить к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [1, 2].

## Key messages

- For the first time in the Russian population, medium-term survival without the onset of adverse cardiovascular events and death in individuals with an increased spatial QRS-T angle was assessed.
- The role of an increased spatial QRS-T angle in predicting adverse cardiovascular events is shown.
- Sex specifics of the influence of an increased spatial QRS-T angle on the occurrence of cardiovascular events and combined end point were noted.

ЭКГ-показателями патологической гетерогенности миокарда называют желудочковый градиент, уширенный QRS-комплекс, удлинённый QT интервал, депрессию ST, инверсию зубца T и другие, описывающие процесс реполяризации желудочков. В последние десятилетия в один ряд с этими широкоизвестными показателями ставят и увеличенные пространственный и фронтальный углы QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta; frontal QRS-T angle, fQRS-Ta) [3]. Одним из главных достоинств углов QRS-T называют их высокие прогностические возможности. К настоящему моменту возможности угла QRS-T в различных его формах оценены при ряде нозологий [4, 5]. В настоящее время интерес исследователей направлен на изучение не только ассоциации sQRS-Ta и fQRS-Ta с отдельными показателями и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6], но и на их связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью

Таблица 1

## Характеристика обследованных

| Показатели                         | Мужчины |                                      | Женщины |                                      | p<br>(муж/жен) | Всего (муж+жен) |                                      |
|------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------------------------|
|                                    | N       | Доля обследованных,<br>в %, или M±SD | N       | Доля обследованных,<br>в %, или M±SD |                | N               | Доля обследованных,<br>в %, или M±SD |
| Количество человек, 25-64 лет      | 408     | 100,0                                | 986     | 100,0                                | 0,000          | 1394            | 100,0                                |
| Из них в возрасте:<br>25-34 лет    | 96      | 23,5                                 | 102     | 10,3                                 | 0,000          | 198             | 14,2                                 |
| 35-44 лет                          | 92      | 22,5                                 | 132     | 13,4                                 | 0,000          | 224             | 16,1                                 |
| 45-54 лет                          | 94      | 23,0                                 | 320     | 32,5                                 | 0,000          | 414             | 29,7                                 |
| 55-64 лет                          | 126     | 30,9                                 | 432     | 43,8                                 | 0,000          | 558             | 40,0                                 |
| Средний возраст лиц 25-64 лет, лет | 408     | 45,7±12,3                            | 986     | 50,9±10,3                            | 0,000          | 1394            | 49,4±11,2                            |
| Средний возраст лиц 45-64 лет, лет | 220     | 54,9±6,2                             | 752     | 55,5±5,5                             | 0,321          | 972             | 55,4±5,7                             |
| Доля лиц с ожирением               | 116     | 28,4                                 | 460     | 46,7                                 | 0,000          | 576             | 41,3                                 |
| Доля лиц с АГ                      | 224     | 54,9                                 | 645     | 65,4                                 | 0,000          | 869             | 62,3                                 |
| Доля лиц с ИБС                     | 26      | 6,4                                  | 70      | 7,1                                  | 0,727          | 96              | 6,9                                  |
| Доля лиц с мозговым инсультом      | 1       | 0,2                                  | 7       | 0,7                                  | 0,450          | 8               | 0,6                                  |
| Доля лиц с сахарным диабетом       | 9       | 2,2                                  | 36      | 3,7                                  | 0,186          | 45              | 3,2                                  |

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, M±SD — среднее значение ± стандартное отклонение.

как в клинических группах, так и в популяционных исследованиях [7-9]. В российских эпидемиологических исследованиях прогностические возможности угла QRS-T не изучены.

Цель настоящего исследования — оценить выживаемость без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на ЭКГ (Ув.sQRS-Ta) из региональной выборки в составе российской популяции в среднесрочной перспективе.

### Материал и методы

Исследование проведено на материале случайной региональной выборки мужчин и женщин 25-64 лет, обследованных в рамках многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в 2012-2014 гг. Предварительно из выборки были отобраны лица с полностью заполненным вопросником на наличие факторов риска и заболеваний, а также имеющие оцифрованную ЭКГ без технических дефектов записи, с качеством, позволяющим рассчитать sQRS-Ta. Из их числа исключили также лиц с заведомо высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а именно, лиц с полными блокадами ножек пучка Гиса на ЭКГ, инфарктом миокарда (ИМ) или мозговым инсультом (по данным опроса). В результате в анализ были включены 1394 ЭКГ.

Характеристика обследованных представлена в таблице 1. Среди обследованных было больше женщин, чем мужчин, 70,7%. Преобладание старших возрастных групп 45-64 лет отмечено среди всех обследованных (до 70%), при этом среди женщин — до 77,4%. Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин,

но в гендерных группах 45-64 лет различий в среднем возрасте не наблюдалось. Распределение мужчин по возрастным группам было достаточно равномерным и незначительно варьировало от 22,5% среди 35-44-летних до 30,9% в старшей возрастной группе. Тогда как численность женщин изменялась от 10,3% в 25-34 лет до 43,8% в 55-64 лет.

Наличие таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) (включая диагнозы ИБС, стенокардия) и мозговой инсульт, определяли по результатам опроса. Наличие сахарного диабета (СД) считали при уровне глюкозы крови, измеренной натощак,  $\geq 7,0$  ммоль/л. ИБС и СД в выборке были представлены не более чем в 7% случаев. Случаи инсульта были единичны (8 больных). Среди обследованных у 41,3% было ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), более чем у половины — артериальная гипертензия (АГ). К АГ относили лиц, у которых в момент обследования артериальное давление составляло не менее 140/90 мм рт.ст., или в течение последних 2 нед. они принимали антигипертензивные средства. Женщин с АГ и/или ожирением было значительно больше, чем мужчин (табл. 1).

Период наблюдения за выборкой составил 6,67 [6,62; 6,72] лет. За период наблюдения выявлено 26 необратимых событий (НС), что составило 1,87% от всех обследованных лиц. К НС относили смерть от ССЗ, документированные случаи нефатальных ИМ и мозгового инсульта. Комбинированные конечные точки (ККТ), включая НС, прогрессирование сердечной недостаточности или реваскуляризация, наблюдались у 63 (4,52%) обследованных. Несмотря на то, что женщин с АГ или ожирением в выборке бы-

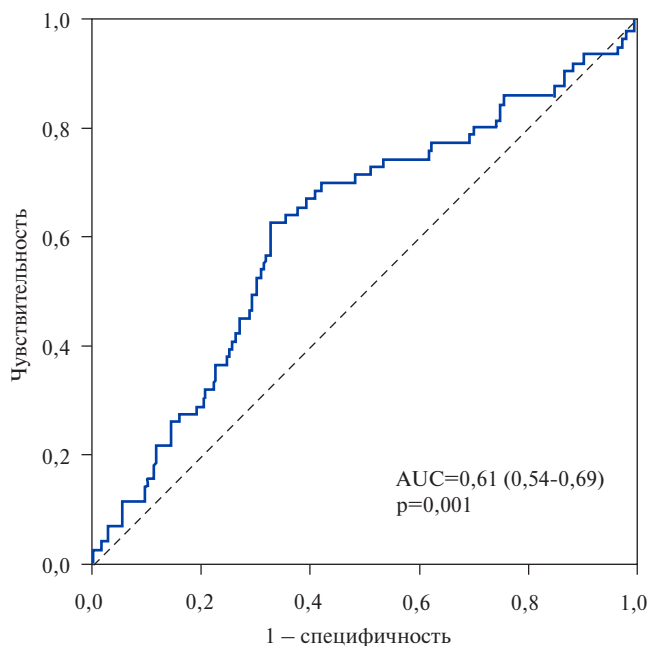


Рис. 1. ROC-кривая для предсказания ККТ в зависимости от значения sQRS-Ta.

ло больше, чем мужчин с такими же заболеваниями, среди мужчин как НС, так и ККТ отмечены чаще, чем среди женщин: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) и 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), соответственно.

Значение sQRS-Ta вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T по оцифрованным ЭКГ [10]. Ортогональные X, Y, Z отведения синтезировали из ЭКГ 12 отведений. Пороговую величину (отрезную точку, cut-off), разделяющую нормальное и увеличенное значение sQRS-Ta, определяли с помощью ROC-кривой для ККТ по соотношению между чувствительностью и специфичностью.

Для оценки выживаемости строили кривые Каплана-Мейера. Для сравнения кривых использовали лог-ранговый критерий с учетом поправки Холма-Бонферрони для множественных сравнений. Анализ таблиц сопряженности проводили с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Для проверки гипотезы об однородности распределений признаков в двух группах использовали непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (W.g. тест). Уровень значимости для проверки всех статистических гипотез полагали равным 0,05.

Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимыми Этическими Комитетами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России и центров-соисполнителей.

Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания на 2012-2014гг ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздравсоцразвития России, ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздравсоцразвития России и ФГБУ "Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова" Минздравсоцразвития России в части 2 по разделу I: "Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений".

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Проспективное наблюдение за выборкой одного из регионов-участников ЭССЕ-РФ также выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022гг № АААА-А20-120013090086-0 к ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)".

## Результаты

В нашем исследовании пороговую величину, разделяющую нормальное и увеличенное значение sQRS-Ta, определяли с помощью ROC-кривой для ККТ (рис. 1), выбирая значение показателя, при котором чувствительность равна специфичности. Таким образом, увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (Ув.sQRS-Ta). Данный показатель выявлял случаи ККТ с чувствительностью и специфичностью, равными примерно 64% ( $AUC = 0,61$  ( $0,54-0,69$ );  $p=0,001$ ).

Значение sQRS-Ta  $= 90^\circ$  соответствовало на гистограмме отрезной точке распределения значений sQRS-Ta, отделяющей 40% выборки (справа) (рис. 2).

Значения sQRS-Ta и доля лиц с Ув.sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ среди обследованных и лиц с заболеваниями приведены в таблице 2.

Обследованные мужчины и женщины не различались по среднему значению sQRS-Ta. Доли лиц с Ув.sQRS-Ta среди них также значимо не различались: 40,9% среди мужчин и 37,5% среди женщин,  $p=0,251$ . Отмечается прирост обоих показателей с возрастом, главным образом, за счет динамики, наблю-

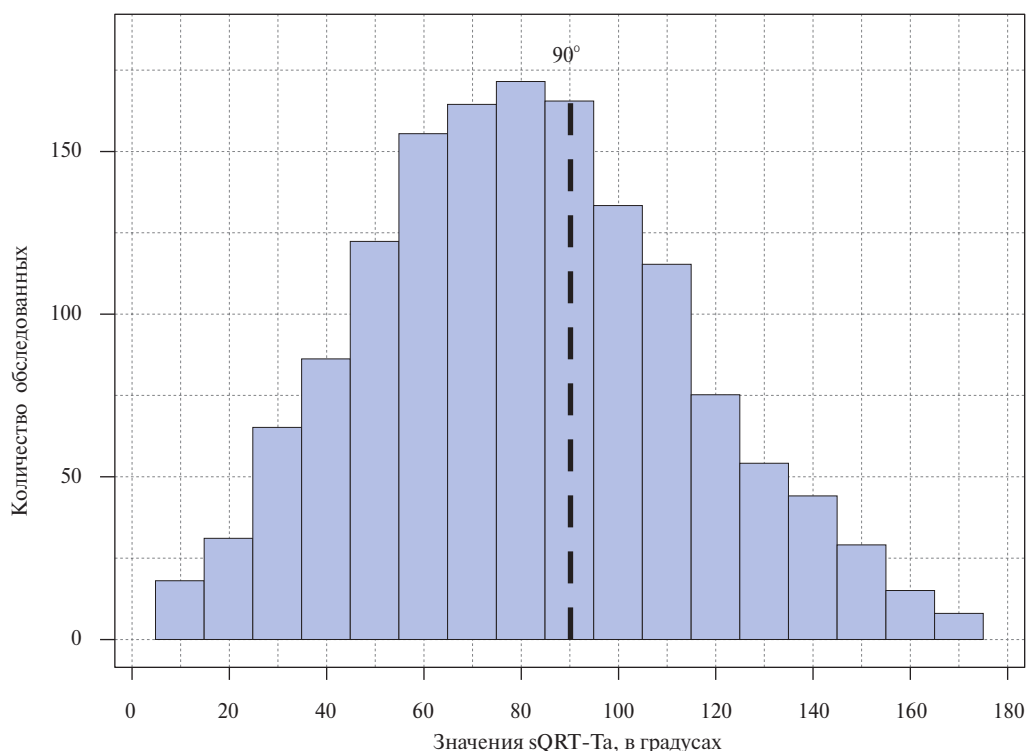


Рис. 2. Гистограмма значений sQRS-Ta.

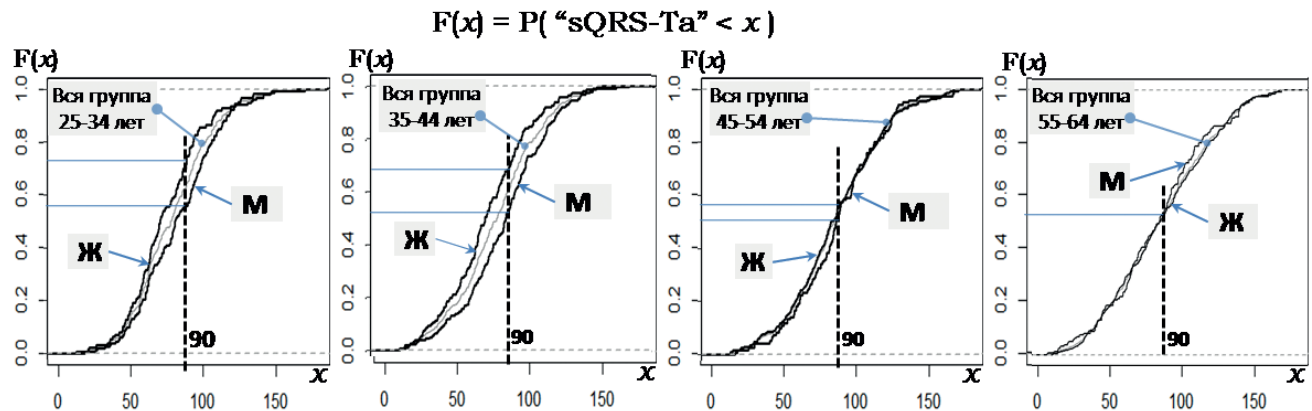
**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

Таблица 2

**Значения sQRS-Ta и доля лиц с увеличенным sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) на ЭКГ среди обследованных**

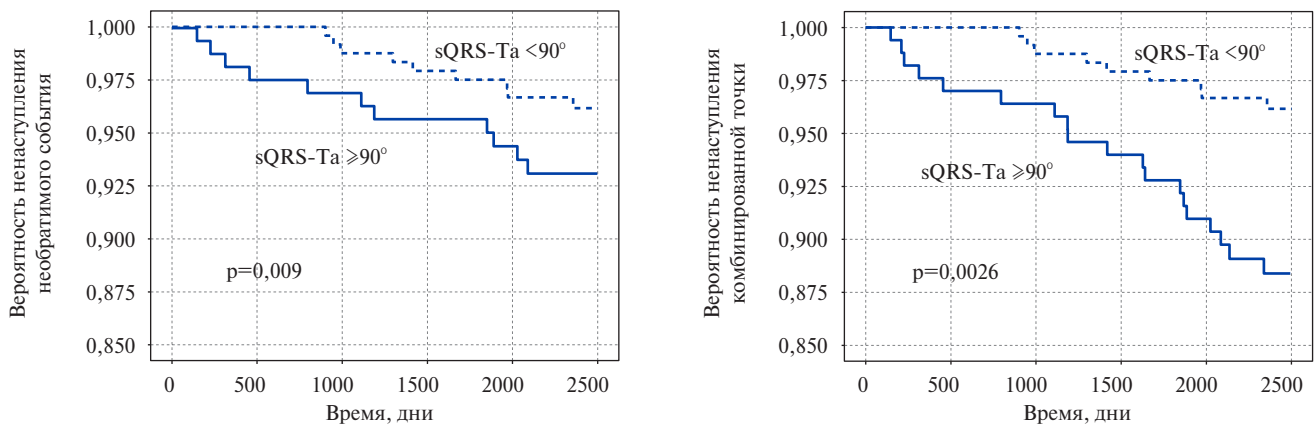
| Заболевания                                                                           | Мужчины                 | Женщины                 | p     | Всего                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|
|                                                                                       | Абс. (%) или M $\pm$ SD | Абс. (%) или M $\pm$ SD |       | Абс. (%) или M $\pm$ SD |
| Среднее значение sQRS-Ta среди обследованных, в градусах                              | 82,3 $\pm$ 30,7         | 81,4 $\pm$ 33,5         | 0,361 | 81,7 $\pm$ 32,7         |
| Из них среди лиц в возрасте:                                                          |                         |                         |       |                         |
| 25-34 лет                                                                             | 77,8 $\pm$ 29,2         | 69,5 $\pm$ 25,8         | 0,052 | 73,5 $\pm$ 27,7         |
| 35-44 лет                                                                             | 82,2 $\pm$ 25,6         | 72,4 $\pm$ 27,3         | 0,004 | 76,4 $\pm$ 27,0         |
| 45-54 лет                                                                             | 83,5 $\pm$ 30,0         | 79,3 $\pm$ 31,6         | 0,135 | 80,3 $\pm$ 31,3         |
| 55-64 лет                                                                             | 85,0 $\pm$ 35,2         | 88,6 $\pm$ 36,4         | 0,351 | 87,8 $\pm$ 36,1         |
| Доля лиц с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ среди всех обследованных                           | 167 (40,9)              | 370 (37,5)              | 0,251 | 537 (38,5)              |
| Из них среди лиц:                                                                     |                         |                         |       |                         |
| 25-34 лет                                                                             | 32 (33,3)               | 17 (16,7)               | 0,008 | 49 (24,7)               |
| 35-44 лет                                                                             | 38 (41,3)               | 37 (28,0)               | 0,044 | 75 (33,5)               |
| 45-54 лет                                                                             | 41 (43,6)               | 110 (34,4)              | 0,114 | 151 (36,5)              |
| 55-64 лет                                                                             | 56 (44,4)               | 206 (47,7)              | 0,544 | 262 (47,0)              |
| Среднее значение sQRS-Ta среди лиц с Ув.sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ в выборке, в градусах | 111,3 $\pm$ 18,1        | 116,5 $\pm$ 19,6        | 0,003 | 114,9 $\pm$ 19,3        |
| Среднее значение sQRS-Ta среди лиц с sQRS-Ta $< 90^\circ$ в выборке, в градусах       | 62,2 $\pm$ 19,4         | 60,4 $\pm$ 19,5         | 0,180 | 60,9 $\pm$ 19,5         |
| Количество и доля лиц с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ среди имеющих заболевания, абс. (%)   |                         |                         |       |                         |
| Артериальная гипертония                                                               | 99 (44,2)               | 273 (42,3)              | 0,639 | 372 (42,8)              |
| Ожирение                                                                              | 48 (41,4)               | 196 (42,6)              | 0,834 | 244 (42,4)              |
| Ишемическая болезнь сердца                                                            | 14 (53,8)               | 36 (51,4)               | 1,000 | 50 (52,1)               |
| Мозговой инсульт                                                                      | 1 (100,0)               | 5 (71,4)                | 1,000 | 6 (75,0)                |
| Сахарный диабет                                                                       | 5 (55,6)                | 20 (55,6)               | 1,000 | 25 (55,6)               |

**Сокращения:** Ув.sQRS-Ta — увеличенный sQRS-Ta, M $\pm$ SD — среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.



**Рис. 3.** Эмпирические функции распределения значений sQRS-Ta в возрастных группах (25-34 лет; 35-44 лет; 45-54 лет; 55-64 лет) для мужчин (М), женщин (Ж) и во всей группе.

**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.



**Рис. 4.** Кривые выживаемости без наступления НС (левый график) и ККТ (правый график) для мужчин с sQRS-Ta ≥ 90° и sQRS-Ta < 90° на ЭКГ.

**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

даемой у женщин. Гендерные отличия в обоих этих показателях касались только у молодых возрастных групп. Значения sQRS-Ta стохастически были больше у мужчин до 45 лет, чем у женщин (для группы 25-34 лет  $p=0,005$ , для группы 35-44 лет  $p=9,0E-05$ , W.g. тест) (рис. 3).

Среди молодых мужчин в возрасте 25-44 лет среднее значение sQRS-Ta и частота Ув.sQRS-Ta были значимо выше, чем у женщин ( $p=0,052$  и  $0,008$ ). Однако у женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ среднее значение sQRS-Ta было статистически значимо выше, чем у мужчин (табл. 2). Женщины с sQRS-Ta ≥ 90° были старше тех, у кого на ЭКГ sQRS-Ta < 90° ( $53,7 \pm 8,6$  лет vs  $49,3 \pm 10,9$  лет,  $p=0,000$ ). Возраст же мужчин с и без Ув.sQRS-Ta статистически значимо не различался ( $46,8 \pm 11,8$  лет vs  $44,9 \pm 12,7$  лет,  $p=0,119$ ).

При наличии заболеваний (АГ, ожирение, ИБС, СД) Ув.sQRS-Ta на ЭКГ регистрировался не менее чем у 40% больных, причем одинаково часто сре-

ди мужчин и женщин независимо от заболевания ( $p>0,05$ ) (табл. 2). Случаи мозгового инсульта в нашем исследовании были единичны.

Кривые выживаемости без наступления НС или ККТ мужчин представлены на рисунке 4, аналогичные кривые женщин — на рисунке 5. Расхождение кривых Каплана-Мейера к концу периода наблюдения у мужчин было больше, чем у женщин, составив  $0,88$  vs  $0,96$  для ККТ ( $p=0,0026$ ) и  $0,93$  vs  $0,96$  для НС ( $p=0,009$ ); у женщин —  $0,94$  vs  $0,98$  для ККТ ( $p=0,0016$ ), для НС статистически значимого расхождения кривых не наблюдалось. По результату прогнозирования, неблагоприятные события у мужчин с Ув.sQRS-Ta ожидалось чаще как для ККТ, так и для НС. Женщины были старше мужчин (табл. 1), а женщины с Ув.sQRS-Ta были старше женщин с нормальными значениями этого показателя. Более того, средняя величина sQRS-Ta у женщин с Ув.sQRS-Ta была несколько больше, чем у мужчин (табл. 2). Женщин с АГ и ожирением среди обследованных было боль-

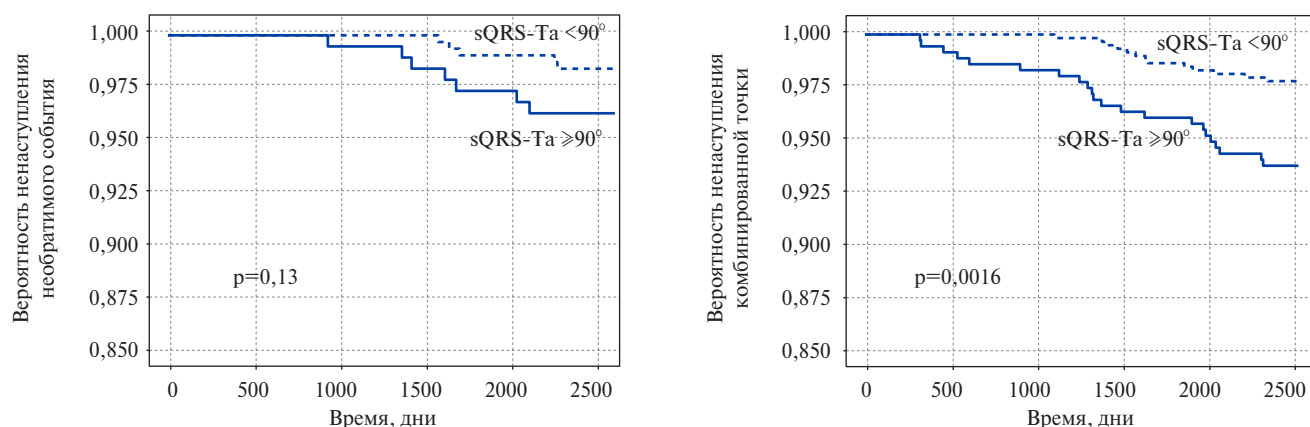


Рис. 5. Кривые выживаемости без наступления НС (левый график) и ККТ (правый график) для женщин с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  и sQRS-Ta  $< 90^\circ$  на ЭКГ.

Сокращение: sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

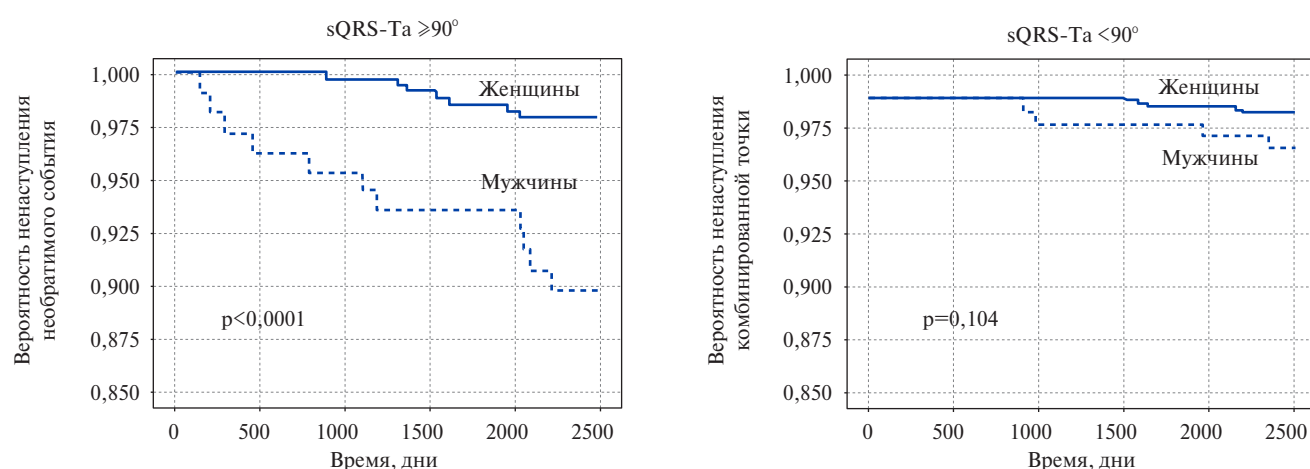


Рис. 6. Кривые выживаемости без наступления НС для мужчин и женщин 45-64 лет, имеющих на ЭКГ sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (левый график) и sQRS-Ta  $< 90^\circ$  (правый график).

Сокращение: sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

ше, чем мужчин с этой же патологией (табл. 1). Судя по этим показателям, ситуация у женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ была менее благоприятна, чем у мужчин. Однако статистически значимый прогноз для женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ в отличие от мужчин получен только для ККТ.

Первые НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta возникали раньше, чем у мужчин с нормальным значением sQRS-Ta, и раньше, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta (рис. 4 и 5).

Таким образом, у мужчин с Ув.sQRS-Ta по сравнению с женщинами с аналогичным изменением ЭКГ вероятность выжить без наступления необратимой или комбинированной конечных точек, была меньше.

Полученный результат поначалу выглядит парадоксальным: выживаемость мужчин с Ув.sQRS-Ta без наступления конечных точек, связанных с заболеваниями, характерными для старшего возраста (ИБС, ИМ, инсульт), хуже, чем у женщин. Но

именно в старших возрастных группах (у лиц после 45 лет) различий ни в характеристиках sQRS-Ta, ни в возрастном составе гендерных групп не наблюдалось. Так, в группе 45-64 лет среднее значение sQRS-Ta у мужчин составило  $84,4 \pm 33,0^\circ$ , у женщин —  $84,7 \pm 34,7^\circ$  ( $p=0,900$ ); Ув.sQRS-Ta отмечен на ЭКГ 44,1% мужчин и 42,0% женщин ( $p=0,588$ ); средний возраст у мужчин —  $54,9 \pm 6,2$  лет; у женщин —  $55,5 \pm 5,5$  лет ( $p=0,321$ ) (табл. 1).

Хотя группа 45-64 лет не имела гендерных различий ни по значению и частоте анализируемых показателей, ни по возрастному составу, кроме худшей выживаемости мужчин по сравнению с женщинами, частота НС среди мужчин с Ув.sQRS-Ta в этой группе была в 5 раз выше, чем среди женщин с аналогичными изменениями ЭКГ: 10,28% vs 2,06%, соответственно. Кривые выживаемости без наступления НС, построенные для мужчин и женщин этой возрастной группы (45-64 лет) (рис. 6), продемонстрировали результат, аналогичный полученному для

всех обследованных (25-64 лет), а именно, мужчины 45-64 лет с Ув.sQRS-Ta имели худший прогноз выживания по сравнению с женщинами: вероятность ненаступления НС у мужчин этой возрастной группы составила 0,89 vs 0,98 у женщин; первое НС у них наступило до 250 дня, у женщин — почти в 4 раза позднее, ближе к 1000 дню от начала наблюдения ( $p=0,0001$ ). Значимого расхождения кривых выживания у мужчин и женщин с нормальным sQRS-Ta на ЭКГ не отмечено: 0,97 и 0,99,  $p=0,104$ , соответственно (рис. 6).

Другими словами, отличий в характеристиках sQRS-Ta в гендерных группах 45-64 лет не наблюдалось, по распределению возрастного состава эти группы также не отличались, но прогноз для мужчин по выживанию без наступления НС был значимо хуже и количество НС, возникших у мужчин этой возрастной группы, было статистически значимо больше, чем у женщин.

Таким образом, возникает вопрос: "Связан ли Ув.sQRS-Ta с возникновением НС или возникновение НС определяется полом человека и/или иными факторами?". Для ответа на этот вопрос для старших возрастных групп (45-64 лет) была построена двухфазная логистическая регрессия, включающая оба показателя, мужской пол и Ув.sQRS-Ta. В результате получили, что шанс возникновения НС в среднесрочной перспективе у мужчин в 4,35 раза выше, чем у женщин: отношение шансов (ОШ) у мужчин по сравнению с женщинами составило 4,35 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,00-9,47;  $p=0,0002$ ). После коррекции на гендерную принадлежность лица с Ув.sQRS-Ta имели вероятность возникновения НС в 2,75 раза выше, чем лица с sQRS-Ta  $<90^\circ$  (ОШ 2,75 (95% ДИ 1,22-6,23);  $p=0,015$ ). Это доказывает, что на прогноз НС влияет как принадлежность к мужскому полу, так и наличие Ув.sQRS-Ta на ЭКГ.

Добавление в модель логистической регрессии возраста в качестве дополнительной переменной показало, что после коррекции на гендерную принадлежность и Ув.sQRS-Ta, влияние возраста на прогноз возникновения НС в группе 45-64 лет нивелируется: вероятности возникновения НС у мужчин и лиц с Ув.sQRS-Ta существенно не изменились, составив ОШ 4,42 (95% ДИ 2,03-9,64;  $p=0,0002$ ) и 2,72 (95% ДИ 1,20-6,15;  $p=0,017$ ), соответственно; но возраст не продемонстрировал статистически значимой связи — ОШ 1,03 (95% ДИ 0,96-1,11;  $p=0,42$ ). На основании этого можно заключить, что в данной возрастной группе на возникновение НС влияет именно принадлежность к мужскому полу. Лица с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ также имеют повышенную вероятность возникновения НС по сравнению с лицами, у которых на ЭКГ sQRS-Ta  $<90^\circ$ , даже после коррекции на пол и возраст.

## Обсуждение

**Обсуждение отрезной точки (порога).** На сегодня нет общепринятого норматива (порога/отрезной точки, cut-off), разделяющего нормальные и увеличенные sQRS-Ta, как нет и единого правила для его выбора. В этом вопросе исходят обычно из целей и масштаба исследования. Одни исследователи используют для этого ROC-кривые [11], другие — значение показателя на уровне 75-процентиля, третьи — значение показателя на уровне 95-процентиля, если классифицируют значения не по двум (нормальный-аномальный), а по трем группам: норма ( $<75$ -процентиля), пограничное и аномальное значение угла ( $>95$  процентиля); кто-то опирается на мнение экспертов [12, 13]. В нашем исследовании пороговая величина для sQRS-Ta определена с помощью ROC-кривой для ККТ (рис. 1). Увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (чувствительность и специфичность составили 64%). Ув.sQRS-Ta определялся, судя по гистограмме, примерно в 40% случаев.

Метаанализ прогностических возможностей sQRS-Ta и fQRS-Ta, оцененных в популяционных и клинических исследованиях, продемонстрировал широкий разброс отрезных (пороговых) значений этих показателей, от  $67^\circ$  до  $135^\circ$  [9]. Ряд исследователей в гендерных группах использовали разные отрезные точки, причем для мужчин пороговое значение, как правило, устанавливали выше, чем для женщин [9, 14]. В нашей работе средние значения sQRS-Ta в гендерных группах статистически значимо не различались (табл. 2), это позволило использовать единое значение порога,  $90^\circ$ , для всех обследованных независимо от пола.

## Обсуждение результатов по выживаемости и ОШ.

Результаты нашего исследования показали, что даже после коррекции на возраст шанс возникновения НС у мужчин 45-64 лет с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ в 2,72-2,75 раза выше, чем у мужчин этого же возраста, имеющих sQRS-Ta  $<90^\circ$ . В среднесрочной перспективе выживаемость мужчин 25-64 лет с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ хуже, чем у мужчин с "нормальным" углом и женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ. В другом исследовании, проведенном на больных с острым коронарным синдромом, при оценке возникновения смерти от всех причин в краткосрочной перспективе ОШ в зависимости от заданной отрезной точки фронтального угла QRS-T  $>38^\circ$ , но  $<104^\circ$ , или  $>104^\circ$  составили, соответственно, 2,2 и 5,1 за 30 дней наблюдения и 1,6 и 2,3 за двухлетний период наблюдения. После коррекции на основные факторы риска эти значения несколько снизились, составив 1,6-2,7 в первом периоде наблюдения и 1,1-1,9 — во втором, сохранив, однако, свою значимость [15].

Для оценки прогностических возможностей sQRS-Ta кривые выживания Каплана-Мейера одним из первых использовал Yamazaki T, et al. (2005).

На больных с изменениями на ЭКГ и увеличенным sQRS-Ta эти авторы показали, что больные с увеличенным sQRS-Ta имеют хуже прогноз, по сравнению с лицами, имеющими нормальные значения этого показателя на ЭКГ [7]. Анализ кривых выживаемости, проведенный на клиническом материале Gleeson S, et al. (2017), подтвердил, что sQRS-Ta  $>110^\circ$  имеет хуже прогноз. По данным этих исследователей, за 5-летний период выжили 90% больных с sQRS-Ta  $<105^\circ$ , но лишь 57% больных с sQRS-Ta  $>110^\circ$  [16].

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты в целом не противоречат закономерностям, выявленным в предыдущих исследованиях при анализе прогноза sQRS-Ta на возникновение НС. Однако проведение более детального сопоставления наших результатов с их результатами некорректно из-за методических различий. Так, Yamazaki T, et al. (2005) [7] анализировали sQRS-Ta, построенный между не интегральными, а максимальными векторами QRS и T; Lown MT, et al. (2012) [15] изучали не sQRS-Ta, а fQRS-Ta. Дизайн других исследований не совпадал с нашим и по использованным пороговым значениям (cut-off), выбору конечных точек, а также по продолжительности периода наблюдения.

#### **Влияние мужского пола на увеличенный sQRS-Ta.**

В нашем исследовании выявлены гендерные особенности, связанные с sQRS-Ta, а именно, получены различия в выживаемости мужчин и женщин, имеющих Ув.sQRS-Ta на ЭКГ. Стоит отметить, что среди участников нашего исследования гендерные отличия в величине sQRS-Ta наблюдались только у молодых (лиц до 45 лет) (табл. 2, рис. 3). Аналогичные результаты получены для группы студентов 18-29 лет [17]. Также описаны гендерные особенности для sQRS-Ta, хотя угол они рассчитывали иным способом, отличным от анализируемого нами, а именно, эти авторы строили углы между максимальными векторами QRS и T и между векторами площадей петель QRS и T [13].

В анализе причин полового диморфизма электрокардиографических показателей продемонстрировано, что мужской пол по сравнению с женским ассоциирован с большей лабильностью реполяризации (вариабельностью показателей реполяризации от цикла к циклу), и даже здоровые мужчины по сравнению со здоровыми женщинами имеют больше лабильность реполяризации [18]. При этом ранее было показано, что повышенная лабильность реполяризации напрямую связана с риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [19]. Гетерогенность реполяризации (неодновременное завершение процесса реполяризации в разных слоях и отделах сердца) является природным электрофизиологическим явлением, обеспечивающим сердцу необходимую для его нормального функциониро-

вания последовательность возбуждения и сокращения. Увеличенная гетерогенность реполяризации, т.е. повышенный временной и/или пространственный градиент задержки локальных и/или глобальных процессов восстановления электрического гемостаза в миокарде сверх физиологически необходимого, также приводит к риску возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Увеличенная временная и пространственная гетерогенность реполяризации по-разному влияют на функционирование сердца, особенно, в патогенетических условиях, включая генетические нарушения, электрическое моделирование при заболеваниях, изменения в работе ионных каналов под действием фармацевтических препаратов и др. [1]. Временная и пространственная гетерогенность реполяризации проявляются в разных электрокардиографических параметрах конца сердечного цикла, таких как длительности QT и Tpeak-Tend интервалов, QT дисперсия, морфология и амплитуда зубца T, желудочковый градиент и др. В показателе sQRS-Ta, интегрирующем изменения в двух пространственных векторах QRS и T, отражается разница в пространственной последовательности де- и реполяризации желудочков сердца. К настоящему моменту неоднократно показано, что именно увеличенный sQRS-Ta является наиболее надежным показателем гетерогенности реполяризации миокарда по сравнению с другими ЭКГ параметрами, и потому его называют предиктором риска опасных для жизни аритмий и смерти от ССЗ [8, 9].

Так называемые "мужской" и "женский" типы реполяризации желудочков, фиксируемые в показателях ЭКГ, связаны с тем, что характеристики трансмембранного потенциала действия и, как следствие, всего процесса реполяризации опосредуются половыми гормонами. Андрогены могут влиять на ионные токи в период реполяризации и модулировать степень гетерогенности рефрактерного периода [20]. Для мужчин характерна более быстрая (по длительности и амплитуде) динамика пространственных процессов, происходящих в период реполяризации (период вектора T), по сравнению с женщинами [21]. Это и объясняет наличие у мужчин по сравнению с женщинами повышенной лабильности и гетерогенности реполяризации миокарда желудочков и как следствие более плотную ассоциацию Ув.sQRS-Ta с вероятностью неблагоприятного сердечно-сосудистого события и смерти, обусловленных аномальной гетерогенностью реполяризации желудочков.

**Ограничения исследования.** К ограничениям данного исследования можно отнести следующее:

- работа выполнена только на населении трудоспособного возраста, 25-64 лет;
- данное популяционное исследование охватывает случайную выборку из населения лишь 1 ре-

гиона Российской Федерации. Малочисленность выборки может накладывать определенный отпечаток на возможность интерполировать полученные результаты на население всей российской популяции. Требуется проверка на выборках большего объема;

— продолжительность наблюдения за конечными точками соответствует лишь среднесрочному периоду, ~7 лет;

— наличие заболеваний у обследованных оценивалось лишь по результату опроса, как этого требовал протокол эпидемиологического исследования.

Полученные результаты не могут быть распространены на лиц иного возрастного диапазона, но могут быть уточнены в дальнейших исследованиях, охватывающих больше объем населения с более широким возрастным диапазоном и более длительным периодом наблюдения за конечными точками.

### Заключение

У мужчин 25-64 лет с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) на ЭКГ выживаемость без наступления НС или ККТ была хуже, а продолжительность жизни короче, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta, и хуже, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ). Статистически значимое про-

гностическое значение sQRS-Ta для женщин 25-64 лет получено только для ККТ.

При анализе выживаемости установлено, что первые НС и ККТ регистрировались у мужчин с Ув.sQRS-Ta раньше, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta, и раньше, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta.

На прогноз НС у лиц в возрасте 45-64 лет статистически значимое влияние оказывали мужской пол и Ув.sQRS-Ta.

Таким образом, по данным проведенного исследования, прогноз выживания без наступления НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta хуже, чем у женщин с таким же изменением ЭКГ. Результаты позволяют предполагать возможное наличие неучтенных факторов, связанных с гендерными особенностями, которые могли бы объяснить повышенную частоту возникновения НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta по сравнению с женщинами. Поиски неучтенных факторов и выяснение причин взаимосвязи sQRS-Ta с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями требуют дальнейшего изучения.

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

### Литература/References

- Arteyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol.* 2020;12(9):437-49. doi:10.4330/wjcv.12.9.437.
- Osadchii OE. Role of abnormal repolarization in the mechanism of cardiac arrhythmia. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;220(Suppl 712):1-71. doi:10.1111/apha.12902.
- Muromtseva GA, Konstantinov VV. Prognostic indicators of ECG and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium. *Cardiological Bulletin.* 2020;15(3):54-9. (In Russ.) Муромцева Г.А., Константинов В.В. Прогностические показатели ЭКГ и электрическая гетерогенность миокарда желудочков. *Кардиологический вестник.* 2020;15(3):54-9. doi:10.36396/MS.2020.16.3.007.
- Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, et al. Effects of Myocardial Perfusion Defect on the Frontal QRS-T Angle in Anterior Versus Inferior Myocardial Infarction. *Intern Med.* 2020;59:23-8. doi:10.2169/INTERNALMED.3348-19.
- Sakhnova TA, Blinova EV, Saidova MA. The value of the spatial QRS-T angle for assessing the severity of heart damage in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2021;61(11):49-56. (In Russ.) Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Саидова М.А. Значение пространственного угла QRS-T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2021;61(11):49-56. doi:10.18087/cardi.2021.11.n1647.
- Muromtseva GA, Aidu EA, Makarova YuK, et al. Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3000. (In Russ.) Муромцева Г.А., Айду Э.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3000. doi:10.15829/1728-8800-2021-3000.
- Yamazaki T, Froelocher VF, Myers J, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):73-8. doi:10.1016/j.hrthm.2004.10.040.
- Frolov A, Vorobiev A, Melnikova O, et al. Spatial QRS-T Angle in Risk Assessment of the Life-Threatening Arrhythmic Events. *Cardiology in Belarus.* 2020;12(5):620-8. (In Russ.) Фролов А.В., Воробьев А.П., Мельникова О.П. и др. Пространственный угол QRS-T в оценке риска жизнеугрожающих аритмических событий. *Кардиология в Беларуси.* 2020;12(5):620-8. doi:10.34883/PI.2020.12.5.001.
- Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136174. doi:10.1371/journal.pone.0136174.
- Aidu EAI, Trunov VG. Vectorcardiographic Ventricular Gradient with Constituents, and Myocardial Action Potential Parameter Distribution. *Measurement science review.* 2022;22(1):1-6. doi:10.2478/msr-2022-0005.
- Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, et al. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(5):e12558. doi:10.1111/anec.12558.
- Delhey L, Thapa S, Delongchamp R, et al. The Association of metabolic syndrome and QRS-T Angle in US adults (NHANES III). *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* 2019;25:e12678. doi:10.1111/anec.12678.
- Bergfeldt L, Bergqvist G, Lingman M, et al. Spatial peak and mean QRS-T Angles: A comparison of similar but different emerging risk factors for cardiac death. *J. Electrocardiol.* 2020;6:112-20. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.05.013.
- Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, et al. QRS-T angle: a review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(6):534-42. doi:10.1111/anec.12206.
- Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, et al. Association of frontal QRS-T angle-age risk score on admission electrocardiogram with mortality in patients admitted with an acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2012;109:307-13. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.014.
- Gleeson S, Liao Y, Dugo C, et al. ECG-derived spatial QRS-T angle is associated with ICD implantation, mortality and heart failure admissions in patients with left ventricular systolic dysfunction. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0171069. doi:10.1371/journal.pone.0171069.
- Scherptong RWC, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J. Electrocardiology.* 2008;41:648-55. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006.
- Sur S, Han L, Tereshchenko LG. Comparison of Sum Absolute QRST Integral, and Temporal Variability in Depolarization and Repolarization, Measured by Dynamic Vectorcardiography Approach, in Healthy Men and Women. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e57175. doi:10.1371/journal.pone.0057175.
- Pueyo E, Corrias A, Virag L, et al. A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis. *Biophys. J.* 2011;101:2892-902. doi:10.1016/j.bpj.2011.09.060.
- Valverde ER, Biagetti MO, Bertran GR, et al. Development changes of cardiac repolarization in rabbits: implications for the role of sex hormones. *Cardiovasc. Res.* 2003;57(3):625-31. doi:10.1016/s0008-6363(02)00791-5.
- Lehmann MH, Yang H. Sexual Dimorphism in the Electrocardiographic Dynamics of Human Ventricular Repolarization: Characterization in True Time Domain. *Circulation.* 2011;124(1):32-8. doi:10.1161/hc2601.091738.

## Среднеотдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда с применением коронарной эндартерэктомии при диффузном поражении коронарного русла

Вискер Я. Ю.<sup>1,2</sup>, Молчанов А. Н.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить среднеотдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий у больных с диффузным поражением коронарного русла.

**Материал и методы.** В когортном нерандомизированном ретро-проспективном пролонгированном исследовании сравнили среднесрочные результаты хирургической реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий у больных с диффузным поражением коронарного русла с результатами хирургической реваскуляризации миокарда без эндартерэктомии у пациентов без признаков диффузного поражения коронарного русла. В исследуемую группу вошло 93 пациента, в контрольную — 99 пациентов. Были оценены среднеотдаленная летальность, заболеваемость, ангиографические результаты хирургической реваскуляризации.

**Результаты.** Средний период наблюдения составил 46,7±18,5 мес. Среднеотдаленная летальность составила 5,5% (n=5) в группе коронарной эндартерэктомии и 3,1% (n=3) в группе изолированного коронарного шунтирования (КШ) (p=0,486). Рецидив стенокардии отмечен у 14,3% (n=13) больных группы эндартерэктомии и в 14,4% (n=14) случаев в группе изолированного КШ (p=0,977). Стентирование коронарных артерий потребовалось в среднеотдаленном периоде у 4,4% (n=4) пациентов группы эндартерэктомии и 4,1% (n=4) (p=1,000) в группе изолированного КШ. Инсульт в среднеотдаленном периоде случился у 1 (1,1%) пациента исследуемой группы и у 3 (3,1%) пациентов контрольной группы (p=0,334). Проходимость шунтов к эндартерэктомизированной передней межжелудочковой ветви составила 90,9%, к огибающей ветви — 100%, к правой коронарной артерии — 80,4%. Не получено статистически значимых различий в уровне проходимости шунтов между исследуемой и контрольной группами. Показатели качества жизни существенно не различались между группами в среднеотдаленном периоде.

**Заключение.** Выполнение коронарной эндартерэктомии не связано с повышением летальности и заболеваемости в среднеотдаленном периоде, сопровождается удовлетворительными показателями ангиографической проходимости шунтов. Не выявлено негативного влияния коронарной эндартерэктомии на качество жизни в среднеотдаленном периоде.

**Ключевые слова:** диффузное поражение коронарного русла, коронарное шунтирование, коронарная эндартерэктомия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Сургутский государственный университет, Сургут; <sup>2</sup>БУ ХМАО-Югры "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", Сургут, Россия.

Вискер Я. Ю.\* — аспирант кафедры кардиологии, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-0492-6092, Молчанов А. Н. — д.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9419-1167.

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

ВГА — внутренняя грудная артерия, ДВ — диагональная ветвь, ИМ — инфаркт миокарда, инвКШГ — инвазивная коронарошунтография, КШ — коронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия, МСКТ-КШГ — мультиспиральная компьютерная томографическая коронарошунтография, ОВ — огибающая ветвь, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 12.08.2022

Рецензия получена 28.08.2022

Принята к публикации 01.09.2022



**Для цитирования:** Вискер Я. Ю., Молчанов А. Н. Среднеотдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда с применением коронарной эндартерэктомии при диффузном поражении коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5187. doi:10.15829/1560-4071-2022-5187. EDN CUPEDW

## Mid-term outcomes of surgical myocardial revascularization using coronary endarterectomy in diffuse coronary artery disease

Visker Ya. Yu.<sup>1,2</sup>, Molchanov A. N.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To evaluate the mid-term outcomes of surgical myocardial revascularization in combination with coronary endarterectomy in patients with diffuse coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** In this cohort, non-randomized, retrospective, longitudinal study, we compared the mid-term outcomes of surgical myocardial revascularization in combination with coronary artery endarterectomy in patients with diffuse CAD with the outcomes of surgical myocardial revascularization without endarterectomy in patients without diffuse CAD. The study group included 93 patients, while the control group — 99 patients. Mid-term mortality, morbidity, and angiographic outcomes of surgical revascularization were assessed.

**Results.** The mean follow-up period was 46,7±18,5 months. Mid-term mortality was 5,5% (n=5) in the coronary endarterectomy group and 3,1% (n=3) in the isolated coronary artery bypass grafting (CABG) group (p=0,486). Angina recurrence was noted in 14,3% (n=13) of patients in the endarterectomy group and in 14,4% (n=14) of cases in the isolated CABG group (p=0,977). Coronary

artery stenting was required in the mid-term period in 4,4% (n=4) of patients in the endarterectomy group and 4,1% (n=4) (p=1000) in the isolated CABG group. A stroke in the mid-term period occurred in 1 (1,1%) patient of the study group and 3 (3,1%) patients in the control group (p=0,334). Graft patency in the anterior interventricular artery was 90,9%, while in the circumflex artery — 100% and in the right coronary artery — 80,4%. There were no significant differences in the patency level between the study and control groups. Quality of life did not differ significantly between groups in the mid-term period.

**Conclusion.** Coronary endarterectomy is not associated with an increase in mortality and morbidity in the mid-term period, and is accompanied by satisfactory angiographic patency rates. There was no negative effect of coronary endarterectomy on the quality of life in the mid-term period.

**Keywords:** diffuse coronary artery disease, coronary bypass grafting, coronary endarterectomy.

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 12.08.2022 **Revision Received:** 28.08.2022 **Accepted:** 01.09.2022

<sup>1</sup>Surgut State University, Surgut; <sup>2</sup>District Cardiac Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

**For citation:** Visker Ya. Yu., Molchanov A. N. Mid-term outcomes of surgical myocardial revascularization using coronary endarterectomy in diffuse coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5187. doi:10.15829/1560-4071-2022-5187. EDN CUPEDW

Visker Ya. Yu.\* ORCID: 0000-0002-0492-6092, Molchanov A. N. ORCID: 0000-0001-9419-1167.

\*Corresponding author: yavisker@gmail.com

### Ключевые моменты

- При диффузном поражении коронарного русла эндартерэктомия является эффективным и безопасным инструментом достижения полной реваскуляризации, что позволяет рекомендовать расширение показаний для данного метода лечения ишемической болезни сердца.
- Выполнение коронарной эндартерэктомии не связано со снижением проходимости шунтов в среднеотдаленном периоде.
- Качество жизни пациентов, перенесших коронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий, в среднеотдаленном периоде сопоставимо с качеством жизни пациентов без диффузного поражения коронарных артерий, перенесших изолированное коронарное шунтирование.

Диффузное поражение коронарного русла является серьезным препятствием к достижению полной реваскуляризации миокарда ввиду невозможности применения стандартных техник наложения анастомоза при коронарном шунтировании (КШ), что может быть связано с ростом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после КШ [1, 2]. В данных ситуациях значительна роль реконструктивных процедур: выполнение коронарной эндартерэктомии (КЭ), протяженных шунт-пластик и пластик заплатами без эндартерэктомии. Выполнение КЭ в сочетании с КШ позволяет преодолеть эту проблему, однако данная процедура является технически сложной [3-6]. Несмотря на совершенствование хирургической техники, значительный прогресс в методиках защиты миокарда и периоперационного медикаментозного сопровождения, летальность и частота периоперационных инфарктов после выполнения КЭ превышают аналогичные показатели после изолированного КШ, отсутствует убедительная доказательная база отдаленных клинических и ангиографических результатов данной методики, не определены единые протоколы антикоагулянтной/антиагрегантной терапии, не определены показания и алгоритмы отбора пациентов для каждого типа реконструктив-

### Key messages

- In diffuse coronary artery disease, endarterectomy is an effective and safe tool for achieving complete revascularization, which makes it possible to recommend expanding the indications for this treatment method.
- Coronary endarterectomy is not associated with a decrease in graft patency in the mid-term period.
- The quality of life of patients in the mid-term period after coronary bypass grafting in combination with coronary endarterectomy is comparable to the quality of life of patients without diffuse coronary artery disease who underwent isolated coronary artery bypass grafting.

ных процедур на коронарных артериях с/без эндартерэктомии.

Цель исследования — оценка среднеотдаленных результатов хирургической реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий у больных с диффузным поражением коронарного русла.

### Материал и методы

В исследование включили 192 пациента, прооперированных в кардиохирургическом отделении № 2 Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии" (г. Сургут) с 2016 по 2018гг. Проведенное исследование носило характер когортного нерандомизированного ретро-проспективного пролонгированного. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания от 06.12.2019). Критерии включения: пациенты, страдающие от различных форм стенокардии с диффузным поражением коронарного русла, которым выполнялась КЭ в сочетании с КШ, составившие исследуемую группу; пациенты, страдающие от различных форм стенокардии без признаков диффузного поражения коронарного русла, которым выполнялось изолированное КШ, составившие контрольную группу. Критерии исключения: нестабильная стенокардия;

сочетанные операции на сердце; повторные операции; перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью <2 мес.

Конечные точки исследования: смерть от всех причин, рецидив стенокардии, повторная госпитализация, повторная реваскуляризация миокарда, инсульт.

В исследуемую группу вошло 93 пациента, в контрольную — 99 пациентов. КЭ выполняли по открытой и закрытой методике. Диагностика, медикаментозное лечение в пред- и послеоперационном периодах проводились согласно стандартам медицинской помощи. В среднеотдаленном периоде проводили осмотр пациентов в условиях поликлиники. Оценка качества жизни выполнялась с помощью опросника MOS SF-36. С целью оценки состояния зон реконструкции коронарных артерий пациентам выполняли визуализацию коронарных артерий и шунтов при помощи мультиспиральной компьютерной томографической коронарошунтографии (МСКТ-КШГ) и/или инвазивной коронарошунтографии (инвКШГ). Исследование проводилось на мультиспиральном компьютерном томографе "Revolution CT" фирмы "General Electric" (США). Коронароангиографическое исследование выполнялось на аппаратном комплексе "GE Healthcare Innova" GE Medical Systems Information Technologies, Inc (США).

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS v.23. Нормальность распределения полученных результатов оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Для определения формы распределения показателей использовали метод построения гистограмм. Оценивались величины асимметрии и эксцесса. Данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ). При сравнении количественных признаков двух несвязанных выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения и равенстве дисперсий, использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных признаков двух несвязанных выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков двух несвязанных выборок применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. При сравнении качественных признаков двух связанных выборок использовали критерий Мак-Немара. Отдаленную выживаемость, "свободу" от ишемии, повторных госпитализаций, реинтервенций и сер-

дечно-сосудистых событий оценивали с помощью метода Е. Kaplan и Р. Meier. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

### Результаты

Всего в исследование включено 192 пациента, 78,1% (n=150) из них мужского пола. Средний возраст на момент операции составил  $59,83 \pm 6,99$  лет. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась гипертоническая болезнь II/III степени — у 94,6% (n=88) пациентов контрольной группы и у 87,9% (n=87) пациентов исследуемой группы (p=0,1). Реже выявлялся сахарный диабет II типа, который встретился у 32,3% (n=30) прооперированных группы эндартерэктомии и у 24,2% (n=24) прооперированных группы изолированного КШ (p=0,217). Гиперхолестеринемия была распространена у всех больных — 37,6% (n=35) в группе 1 и 42,4% (n=42) в группе 2 (p=0,499). Мультифокальный атеросклероз встречался у пациентов контрольной группы в 23,2% (n=23), у пациентов исследуемой группы в 12,9% (n=12) случаев (p=0,064). По большинству предоперационных характеристик не было получено достоверной разницы. Все пациенты были прооперированы через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии. В послеоперационном периоде пациенты, которым была выполнена КЭ, получали аспирин постоянно и плавикс/брилинту в течение 12 мес. Более подробный анализ непосредственных результатов представлен в ранее опубликованной работе.

Средний период наблюдения составил  $46,7 \pm 18,5$  мес., полнота наблюдения — 91%. В среднеотдаленном периоде проводилось обследование пациентов, которое включало физикальный осмотр и сбор анамнеза, оценку качества жизни, инструментальные исследования: МСКТ-КШГ была выполнена 80% (n=64) пациентам исследуемой группы и 77,4% (n=65) пациентам группы контроля. ИнвКШГ выполнялась реже — 16,3% (n=13) пациентов группы эндартерэктомии и 14,3% (n=12) пациентов группы изолированного КШ.

Большинство пациентов после операции отметили значительное улучшение либо полное исчезновение симптомов стенокардии. Подавляющее число пациентов в обеих группах не страдали стенокардией в среднеотдаленном периоде (табл. 1).

В среднеотдаленном периоде острый ИМ случился у 1 (1%) пациента группы 2 через 40 мес. после операции в бассейне ранее шунтированной артерии и связанный с прогрессированием атеросклеротического процесса, приведший к гибели больного. В исследуемой группе ИМ не было отмечено.

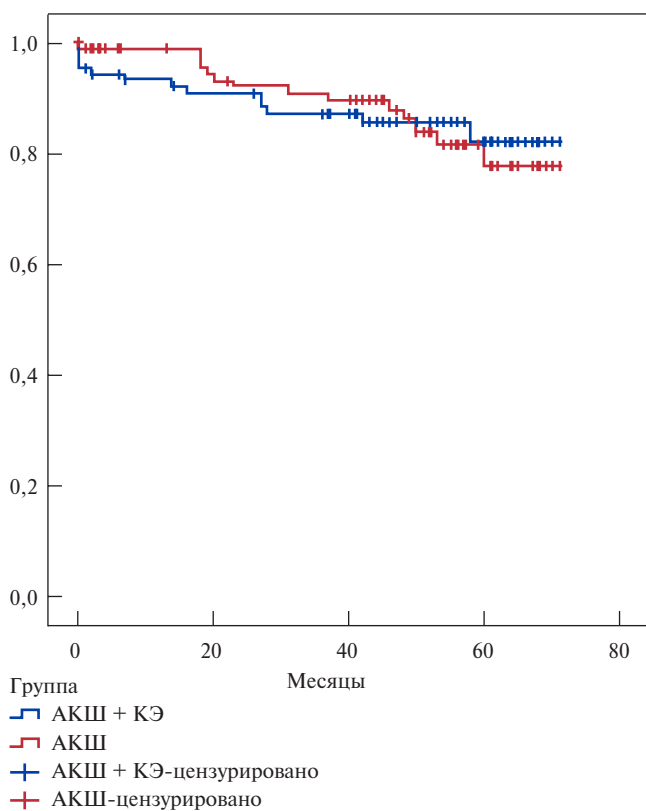
Рецидив стенокардии отмечен у 14,3% (n=13) больных группы КЭ и в 14,4% (n=14) случаев в груп-

Таблица 1

Степень выраженности стабильной стенокардии по классификации Канадской Ассоциации Кардиологов (CCS) в среднеотдаленном периоде (абс. (%))

| ФК (CCS)        | КШ+КЭ     | КШ        | p     |
|-----------------|-----------|-----------|-------|
| Нет стенокардии | 77 (84,6) | 82 (84,5) | 0,988 |
| I ФК            | 6 (6,6)   | 3 (3,1)   | 0,319 |
| II ФК           | 6 (6,6)   | 12 (12,4) | 0,178 |
| III ФК          | 2 (2,2)   | 0 (0)     | 0,233 |

**Сокращения:** КШ — коронарное шунтирование, КШ+КЭ — коронарное шунтирование в сочетании с коронарной эндартерэктомией, ФК — функциональный класс, CCS — Canadian Cardiovascular Society.



**Рис. 1.** Кумулятивная кривая свободы от стенокардии, построенная методом Каплана-Майера.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия.

пе изолированного КШ ( $p=0,977$ ). У 2 человек стенокардия соответствовала III функциональному классу (ФК) по CCS, во всех остальных случаях ( $n=25$ ) — I/II ФК по CCS. Рецидив стенокардии возникал в средние сроки  $24 \pm 19,2$  мес. (рис. 1).

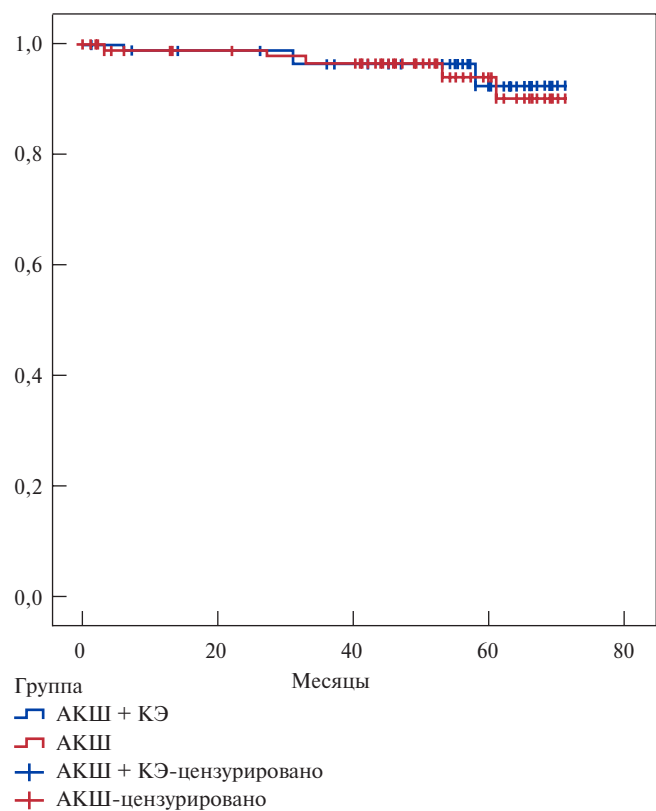
18 (19,8%) пациентам из группы 1 и 13 (13,4%) из группы 2 потребовалась госпитализация в отделения кардиологического профиля в различные сроки после операции ( $p=0,243$ ). В обеих группах в большинстве случаев госпитализации носили плановый

Таблица 2

Структура причин повторных госпитализаций пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда (абс. (%))

| Причина                                               | КШ+КЭ     | КШ       |
|-------------------------------------------------------|-----------|----------|
| Нестабильная стенокардия                              | 5 (27,8)  | 2 (15,4) |
| Стенокардия напряжения                                | 11 (61,1) | 8 (61,5) |
| Острый инфаркт миокарда                               | 0         | 1 (7,7)  |
| Нарушение ритма сердца, потребовавшее имплантации ЭКС | 2 (11,1)  | 1 (7,7)  |
| Фибрилляция предсердий                                | 0         | 1 (7,7)  |

**Сокращения:** КШ — коронарное шунтирование, КШ+КЭ — коронарное шунтирование в сочетании с коронарной эндартерэктомией, ЭКС — электрокардиостимулятор.

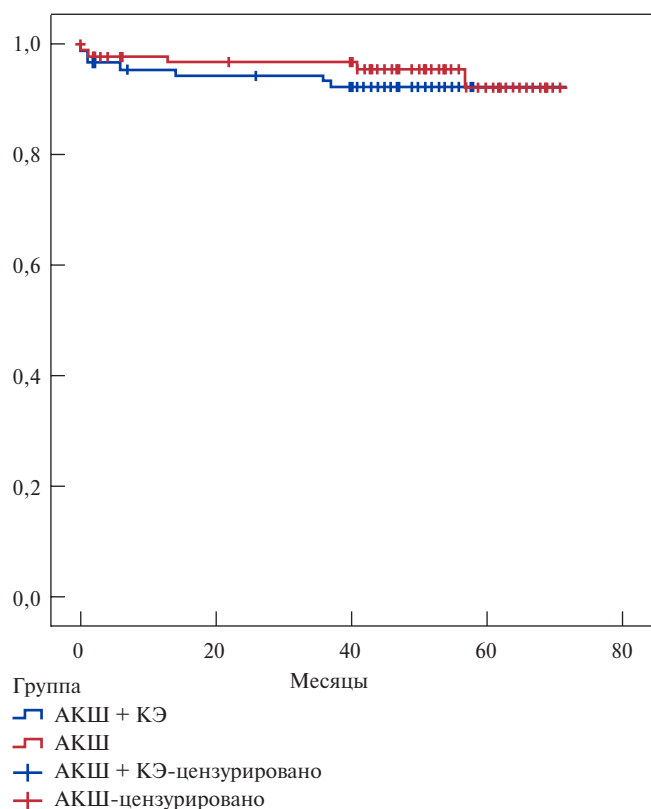


**Рис. 2.** Кумулятивная кривая свободы от реинтервенций, построенная методом Каплана-Майера.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия.

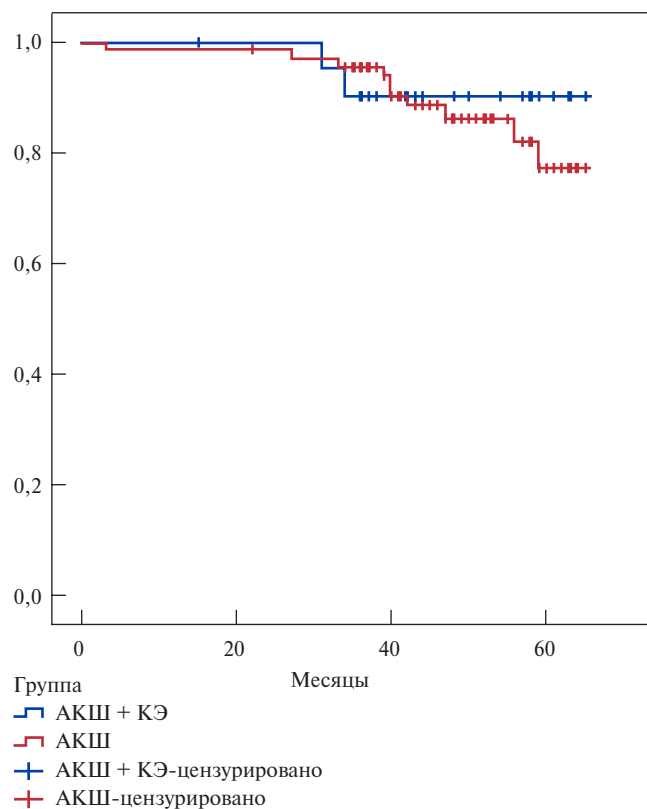
характер. Структура причин повторных госпитализаций представлена в таблице 2.

Стентирование коронарных артерий в среднеотдаленном послеоперационном периоде потребовалось у 4,4% ( $n=4$ ) пациентов группы КЭ. В группе изолированного КШ этот показатель составил 4,1% ( $n=4$ ) ( $p=1,000$ ). При этом стентирование, обусловленное дисфункцией шунтов, выполнено у 3 пациентов группы 1 и у 3 пациентов группы 2. В остальных случаях ( $n=2$ ) стентирование выполнялось по пово-



**Рис. 3.** Кумулятивная кривая выживаемости, построенная методом Каплана-Майера.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия.



**Рис. 4.** Кумулятивные кривые проходимость шунтов к ПМЖВ с/без эндартер-эктомии, построенные методом Каплана-Майера.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия.

**Таблица 3**

**Проходимость шунтов в зависимости от бассейна шунтируемой артерии (n (%))**

| Проходимость | КШ+КЭ     |            | КШ        |            | p     |
|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-------|
|              | Проходим  | Непроходим | Проходим  | Непроходим |       |
| ВГА к ПМЖВ   | 53 (89,8) | 6 (10,2)   | 57 (86,4) | 9 (13,6)   | 0,552 |
| ДВ           | 22 (95,7) | 1 (4,3)    | 24 (92,3) | 2 (7,7)    | 1,000 |
| ОВ           | 30 (93,8) | 2 (6,2)    | 36 (90)   | 4 (10)     | 0,686 |
| ИМА          | 2 (66,7)  | 1 (33,3)   | 8 (100)   | 0 (0)      | 0,273 |
| ВТК          | 29 (87,9) | 4 (12,1)   | 34 (94,4) | 2 (5,6)    | 0,416 |
| ПКА          | 48 (81,4) | 11 (18,6)  | 46 (93,9) | 3 (6,1)    | 0,054 |
| ЗМЖВ         | 3 (100)   | 0 (0)      | 5 (71,4)  | 2 (28,6)   | 1,000 |
| ЛЖВ          | 3 (100)   | 0 (0)      | 1 (100)   | 0 (0)      | —     |

**Сокращения:** ВГА — внутренняя грудная артерия, ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ИМА — интер-медиарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, КШ+КЭ — коронарное шунтирование в сочетании с коронарной эндартерэктомией, ЛЖВ — левожелудочковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

ду прогрессирования атеросклеротического процесса в ранее не пораженных артериях. Кумулятивная функция свободы от реинтервенций через 12, 24, 36, 48, 60 мес. составила в группе 1 — 99%, 96%, 96%, 94%, 94%, в группе 2 — 99%, 97%, 97%, 94%, 87% (рис. 2).

Инсульт в среднеотдаленном периоде случился у 1 (1,1%) пациента исследуемой группы и у 3 (3,1%)

пациентов контрольной группы ( $p=0,334$ ) в средние сроки  $39,8 \pm 17,7$  мес. У пациентов обеих групп не было зарегистрировано геморрагических осложнений в среднеотдаленном периоде.

В среднеотдаленном периоде умерло 5,5% ( $n=5$ ) в группе 1 ( $N=91$ ) и 3,1% ( $n=3$ ) в группе 2 ( $N=97$ ) ( $p=0,486$ ). Госпитальная летальность после выполнения КЭ составила 2,2%, после изолированного

Таблица 4

Распределение артерий,  
подвергшихся эндартерэктомии (n)

| Артерия        | Открытая КЭ | Закрытая КЭ | Общее количество |
|----------------|-------------|-------------|------------------|
| ПМЖВ           | 19          | 3           | 22               |
| ДВ             | 1           | 2           | 3                |
| ОВ и ее ветви  | 3           | 4           | 7                |
| ПКА и ее ветви | 13          | 38          | 51               |

**Сокращения:** ДВ — диагональная ветвь, ОВ — огибающая ветвь, КЭ — коронарная эндартерэктомия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

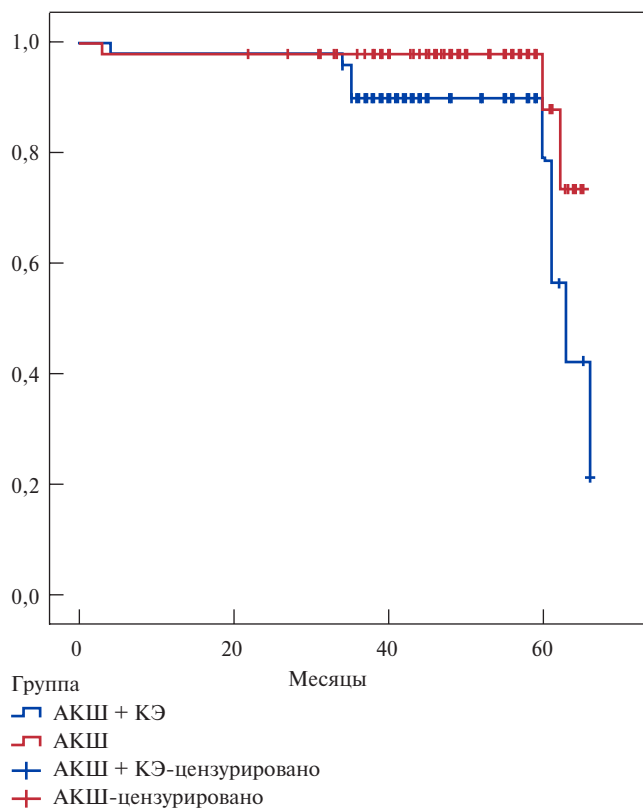
КШ — 2% ( $p=1,000$ ). Всего умерло 7,5% пациентов ( $n=7$ ) в группе 1 и 5,1% ( $n=5$ ) в группе 2 ( $p=0,479$ ). Кумулятивная функция дожития через 12, 24, 36, 48 мес. составила 94%, 94%, 92%, 92% в группе эндартерэктомии и 97%, 97%, 95%, 93% в группе изолированного КШ (рис. 3).

Выполнение КЭ из бассейнов 2 и более артерий (передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) и ее ветви, огибающая ветвь (ОВ) и ее ветви, правая коронарная артерия (ПКА) и ее ветви) не повлияло на выживаемость, которая составила 100%. При этом у 12% ( $n=11$ ;  $n_{\text{ПМЖВ+ПКА}}=9$ ;  $n_{\text{ПМЖВ+ОВ}}=1$ ;  $n_{\text{ОВ+ПКА}}=1$ ) пациентов была выполнена эндартерэктомия из 2 бассейнов и у 2% ( $n_{\text{ПМЖВ+ОВ+ПКА}}=2$ ) пациентов эндартерэктомия выполнялась из 3 бассейнов. Выживаемость при выполнении КЭ из 1 сосуда составила 91,3% и 94,9% в группе изолированного КШ ( $p=0,405$ ). Выживаемость при выполнении эндартерэктомии в зависимости от методики эндартерэктомии также существенно не различалась между группами — 92,3% при открытой КЭ, 92,6% при закрытой КЭ, 94,9% при изолированном КШ ( $p=0,801$ ).

В среднеотдаленном периоде визуализация коронарных артерий и шунтов (МСКТ-КШГ и/или инвКШГ) была выполнена у 89,9% ( $n=71$ ) пациентов группы КШ+КЭ и у 83,7% ( $n=72$ ) пациентов группы изолированного КШ в средние сроки  $46,2 \pm 11,7$  мес. Было оценено 225 шунтов в исследуемой группе и 235 шунтов в контрольной группе. При анализе проходимости шунтов в зависимости от бассейна шунтируемой артерии не было выявлено статистически значимых различий (табл. 3).

Была выполнена оценка проходимости 83 эндартерэктомизированных артерий и шунтов к ним. Распределение оцененных артерий, подвергшихся эндартерэктомии, и методик КЭ отражено в таблице 4. Открытую эндартерэктомию выполняли чаще из ПМЖВ, закрытую — из системы ПКА.

Было выполнено сравнение проходимости шунтов к отдельным коронарным артериям между группами КЭ и изолированного КШ. Проходимость шунта к эндартерэктомизированной ПМЖВ составила



**Рис. 5.** Кумулятивные кривые проходимости шунтов к ПКА с/без эндартерэктомии, построенные методом Каплана-Мейера.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КЭ — коронарная эндартерэктомия.

90,9%. Оклюзированы были 2 шунта (1 венозный и 1 во внутренней грудной артерии (ВГА)). В группе контроля 86,1% шунтов к ПМЖВ были проходимы. Оклюзированы были 10 шунтов (1 венозный и 9 маммарных). Статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p=0,726$ ) (рис. 4).

При анализе проходимости шунтов к эндартерэктомизированной диагональной ветви (ДВ) функционирующими оказались 2 кондуита из 3 (66,7%), в группе контроля проходимость шунтов к ДВ составила 92,3% — функционировали 24 шунта из 26 ( $p=0,288$ ). Не было отмечено дисфункции шунтов к эндартерэктомизированной ОВ и ее ветвям — все шунты функционировали ( $n=7$ , 100%), в группе 2 функционирующими оказались 36 шунтов из 40 (90%) ( $p=1,000$ ). Анализ шунтов к эндартерэктомизированной ПКА не показал достоверной разности в проходимости шунтов между группами ( $p=0,075$ ). В группе КЭ функционировал 41 шунт из 51 (80,4%), в группе изолированного КШ — 46 шунтов из 49 (93,9%) (рис. 5).

При анализе функции шунтов в зависимости от методики КЭ (табл. 4) были получены данные, что проходимость шунтов к эндартерэктомизированной

Таблица 5

Сравнительная оценка качества жизни исследуемых групп (m (95% доверительный интервал))

| Шкала                                                           | Группа 1         | Группа 2         | P     |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Физическое функционирование                                     | 75,7 (68,4-82,9) | 76,3 (69,7-82,9) | 0,707 |
| Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием    | 58,3 (46,2-70,4) | 52,9 (38,3-67,4) | 0,640 |
| Интенсивность боли                                              | 71,9 (64,2-79,7) | 75,5 (67,9-82,9) | 0,541 |
| Общее состояние здоровья                                        | 57,6 (52,9-62,3) | 60,5 (55,0-65,9) | 0,586 |
| Жизненная активность                                            | 65,0 (59,2-70,8) | 68,9 (62,5-75,2) | 0,391 |
| Социальное функционирование                                     | 79,4 (72,8-86,1) | 83,2 (77,7-88,7) | 0,640 |
| Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием | 68,9 (56,7-81,0) | 67,6 (54,4-80,8) | 0,876 |
| Психическое здоровье                                            | 71,4 (66,2-76,6) | 71,3 (65,2-77,4) | 0,957 |

ПМЖВ была сохранена в 89,5% (17/19) случаев после открытой КЭ и 100% (3/3) после закрытой ( $p=1,000$ ). При этом окклюзия артерии, подвергшейся реконструкции, была выявлена в 1 случае после открытой КЭ. Шунт к ДВ был окклюзирован в одном случае после открытой эндартерэктомии. В остальных 2 случаях после закрытой КЭ дисфункции шунта не наблюдалось. Шунты к эндартерэктомизированной ОВ и ветви тупого края были проходимы в 100% случаев вне зависимости от методики вмешательства. При анализе функции шунтов к ПКА более высокая проходимость зарегистрирована при выполнении открытой методики — 92,3% (12/13), чем при закрытой — 76,3% (29/38), но различия носили статистически незначимый характер ( $p=0,419$ ). При этом эндартерэктомизированная артерия была окклюзирована в 1 случае после открытой КЭ и в 6 случаях после закрытой КЭ ( $p=0,662$ ).

Суммируя вышеперечисленные данные, дисфункция шунтов чаще встречалась после закрытой эндартерэктомии — в 20,4% случаев (10/49) vs 8,8% случаев (3/34) — после открытой, однако различия были статистически незначимы ( $p=0,153$ ).

При анализе проходимости шунтов к артериям, подвергшихся эндартерэктомии, в зависимости от типа кондуита, артериальные шунты (ВГА), продемонстрировали лучшую проходимость, чем венозные в сроки  $45,4 \pm 11,3$  мес. — 94,7% vs 81,3%, но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,166$ ).

Качество жизни оценивалось в среднеотдаленном периоде в обеих группах с помощью опросника MOS SF-36. При этом не было выявлено статистически значимых различий в качестве жизни у прооперированных пациентов (табл. 5).

### Обсуждение

Увеличение продолжительности и качества жизни сопровождается ростом распространенности таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, ожирение. Поражение коронарных артерий зачастую носит диффузный

характер, препятствуя достижению полной реваскуляризации. Выполнение КЭ позволяет преодолеть эти трудности, однако сопровождается повышенными рисками летального исхода, периоперационного ИМ. На ранних этапах освоения методики летальность доходила до 58%, частота периоперационных ИМ — 19% [6]. За счет совершенствования хирургической техники, методик защиты миокарда и медикаментозного сопровождения показатели госпитальной летальности после выполнения КЭ в сочетании с КШ постоянно снижаются и в последние годы находятся в пределах 1,25–8,6% [6], а частота периоперационных ИМ — 0–6,4% [6]. По данным литературы, пациенты, которым было выполнено КШ в сочетании с КЭ, имеют хорошие показатели отдаленной выживаемости, составляющие 84% [7]. Госпитальная летальность в нашем исследовании после выполнения КШ+КЭ составила 2,2%, после изолированного КШ — 2% [8]. Полученная нами кумулятивная выживаемость существенно не различалась между группами и составила 92% в группе после КЭ и 93% в группе изолированного КШ в средние сроки  $46,7 \pm 18,5$  мес. ( $p=0,506$ ). В литературе присутствуют указания на более низкие показатели 5-летней выживаемости после выполнения КЭ по закрытой методике, чем по открытой [7]. Нами не было получено статистически значимых различий в уровне выживаемости в зависимости от методики КЭ — 92,3% при открытой КЭ, 92,6% при закрытой КЭ, 94,9% при изолированном КШ ( $p=0,801$ ). Также мы не получили статистически значимых различий в уровне выживаемости в зависимости от количества сосудов, подвергшихся эндартерэктомии — 91,3% в группе КЭ из одного сосуда, 100% в группе КЭ из 2 и более сосудов и 94,9% в группе изолированного КШ ( $p=0,801$ ).

Показатели свободы от рецидива стенокардии после выполнения КЭ колеблются в значительных пределах — от 9% до 35% к 5 годам. В нашем исследовании в группе эндартерэктомии процентное соотношение пациентов, не испытывающих ангинозные боли, увеличилось с 5,4% до 84,6% ( $p<0,001$ ), в группе изолированного КШ наблюдалась аналогичная

динамика — увеличение с 5,1% до 84,5% ( $p < 0,001$ ) при отсутствии значимых межгрупповых различий. Рецидив стенокардии отмечен у 14,3% больных исследуемой группы и в 14,4% случаев в группе контроля в средние сроки  $24 \pm 19,2$  мес. ( $p = 0,977$ ), что согласуется с литературными данными. При этом был отмечен только 1 случай ИМ в контрольной группе. В группе КЭ ИМ в среднеотдаленном периоде не было отмечено.

Продemonстрирована частота реинтервенций в отдаленном периоде после КЭ —  $< 1\%$  [9]. В нашем исследовании стентирование коронарных артерий в среднеотдаленном периоде потребовались в 4,4% случаев исследуемой группы и в 5,2% случаев группы контроля в средние сроки  $33,7 \pm 20,9$  мес. ( $p = 0,791$ ). При этом стентирование в бассейне артерии, подвергшейся эндалтерэктомии, потребовалось только в 1 случае (1,1%).

Остается открытым вопрос об ангиографической проходимости сосудов, подвергшихся эндалтерэктомии, и шунтов к ним. Уровни отдаленной проходимости шунтов по данным исследований последних лет находятся в пределах от 40,2% до 100%. В метаанализе, посвященном оценке проходимости шунтов, сообщается, что КЭ ассоциирована со сниженной проходимостью шунтов (отношение шансов 0,43), но авторы отмечают, что истинные уровни проходимости могут быть выше, т.к. в большинстве исследований КШГ выполнялись у симптомных пациентов [10]. В нашем исследовании проходимость шунтов к эндалтерэктомизированной ПМЖВ составила 90,9%. Оклюзированы были 2 шунта (1 венозный и 1 ВГА). В группе контроля 86,1% шунтов к ПМЖВ были проходимы. Оклюзированы были 10 шунтов (1 венозный и 9 маммарных) ( $p = 0,726$ ). При анализе проходимости шунтов к эндалтерэктомизированной ДВ функционирующими оказались 66,7% шунтов, в группе изолированного КШ проходимость шунтов к ДВ составила 92,3% ( $p = 0,288$ ). Анализ шунтов к эндалтерэктомизированной ПКА не показал достоверной разности в проходимости шунтов между группами ( $p = 0,075$ ). В группе эндалтерэктомии функционировали 80,4% шунтов, в группе изолированного КШ — 93,9%.

По данным литературы, отмечается более высокая проходимость шунтов к артериям после КЭ по открытой методике, чем по закрытой — 93,1% vs 80,6% [7]. Мы наблюдали дисфункцию шунтов чаще после закрытой эндалтерэктомии — в 20,4% случаев vs 8,8% случаев, чем после открытой, однако различия были статистически незначимы ( $p = 0,153$ ). Использование артериальных шунтов оказывает благоприятное влияние на отдаленные клинические результаты и на проходимость шунтов. Использование ВГА для пластики артерии предпочтительнее по нескольким причинам: ВГА способна регулировать по-

ток крови в зависимости от состояния "принимающего" русла и имеет лучшее соответствие диаметру коронарной артерии; эндотелий ВГА продуцирует вазодилатирующие факторы; ВГА устойчива к развитию атеросклероза. В метаанализе сообщается, что использование ВГА существенно улучшает проходимость шунтов к артериям, подвергшимся эндалтерэктомии, особенно при использовании открытой методики [11]. Нами были получены схожие результаты. При анализе проходимости шунтов к артериям, подвергшимся эндалтерэктомии, в зависимости от типа кондуита, артериальные шунты (ВГА), продемонстрировали более высокие уровни проходимости, чем венозные, в сроки  $45,4 \pm 11,3$  мес. — 94,7% vs 81,3% ( $p = 0,166$ ).

Деэндотелизированная поверхность в сосуде после КЭ предрасполагает к развитию тромбоза. Отсутствуют единые протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде после КЭ [12–14]. Мы придерживаемся схемы, основанной на назначении аспирина, гепарина, клопидогрела/тикагрелолола. Выбор в пользу тикагрелолола делается при недостижении целевых показателей агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Длительность приема клопидогрела/тикагрелолола — 12 мес., аспирин — постоянно. В среднеотдаленном периоде в обеих группах не было отмечено эпизодов кровотечений, потребовавших специализированного лечения.

Одной из целей при хирургической реваскуляризации миокарда является улучшение качества жизни пациентов в отдаленном периоде. Выполнен систематический обзор с метаанализом 34 исследований. Было установлено, что реваскуляризация миокарда вне зависимости от вида (КШ или чрескожное коронарное вмешательство) улучшает качество жизни при сравнении с медикаментозной терапией [15]. Данный параметр был нами оценен в среднеотдаленном периоде при помощи опросника MOS SF-36. Наибольшее количество баллов пациенты обеих групп выставили по категориям "Физическое функционирование", "Интенсивность боли", "Социальное функционирование" и "Психическое здоровье", без существенных различий между исследуемой и контрольной группами (табл. 5). Пациенты демонстрировали высокую физическую активность в повседневной жизни, не испытывая при этом значительной боли, не ограничивая свою социальную активность, что в конечном итоге благоприятно отражалось на их психическом состоянии. Таким образом, качество жизни пациентов после КЭ в среднеотдаленном периоде можно оценить как удовлетворительное, и оно сопоставимо по всем показателям с качеством жизни когорты больных без диффузного поражения коронарного русла, которым было выполнено изолированное КШ.

**Ограничения исследования.** Ограничениями данного исследования явились его ретроспективный характер, отсутствие рандомизации, относительно небольшой объем выборки и период наблюдения, неполное обследование исследуемых групп.

### Заключение

Выполнение КЭ при диффузном атеросклеротическом поражении коронарного русла не связано с повышением частоты неблагоприятных клинических исходов (смерть от всех причин, рецидив стенокардии, повторная госпитализация, реинтервенция, инсульт, инфаркт) в среднеотдаленном периоде.

Выполнение КЭ не сопровождалось снижением проходимости шунтов в среднеотдаленном периоде. Закрытая методика эндартерэктомии и использование аутовен не сопровождаются большей частотой дисфункций шунтов в среднеотдаленном периоде.

Качество жизни пациентов в среднеотдаленном периоде, перенесших КШ в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий, сопоставимо с качеством жизни пациентов без диффузного поражения коронарных артерий, перенесших изолированное КШ.

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

### Литература/References

- Kurbanov SK, Vlasova EE, Vasiliev VP, et al. Prediction of clinical course in patients with diffuse coronary artery disease after coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4727. (In Russ.) Курбанов С.К., Власова Э.Е., Васильев В.П. и др. Прогнозирование течения ишемической болезни сердца у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4727. doi:10.15829/1560-4071-2022-4727.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Barbarash LS, et al. The results of an aimed incomplete myocardial revascularization with low invasive and standard technics of coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):47-52. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Барбараш Л.С. и др. Результаты целесообразной неполной реваскуляризации миокарда с использованием миниинвазивной и стандартной техники коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):47-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-47-52.
- Wang J, Gu C, Yu W, et al. Short- and Long-Term Patient Outcomes From Combined Coronary Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 63,730 Patients (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1781. doi:10.1097/MD.0000000000001781.
- Wang C, Chen J, Gu C, et al. Analysis of survival after coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting compared with isolated coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):393-401. doi:10.1093/icvts/ivz125.
- Wang C, Chen J, Gu C, et al. Impact of risk factors and surgical techniques in coronary endarterectomy: a network meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):355-64. doi:10.1093/icvts/ivz090.
- Stavrou A, Gkioussias V, Kyprianou K, et al. Coronary endarterectomy: The current state of knowledge. *Atherosclerosis*. 2016;249:88-98. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.036.
- Belash SA, Barbukhatti KO, Shevchenko SS, et al. Selection of optimal endarterectomy technique in the left anterior descending artery for diffuse coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4397. (In Russ.) Белаш С.А., Барбухатти К.О., Шевченко С.С. и др. Выбор оптимальной техники эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии при её диффузном атеросклеротическом поражении. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4397. doi:10.15829/1560-4071-2021-4397.
- Visker YYu, Kovalchuk DN, Molchanov AN, et al. Coronary endarterectomy in myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4310. (In Russ.) Вискер Я.Ю., Ковальчук Д.Н., Молчанов А.Н. и др. Применение коронарной эндартерэктомии при реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4310. doi:10.15829/1560-4071-2021-4310.
- Ariyaratnam P, Javangula K, Papaspyros S, et al. Long-term survival from 801 adjunctive coronary endarterectomies in diffuse coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(6):e140-5. doi:10.1093/ejcts/ezs510.
- Song Y, Xu F, Du J, et al. Coronary endarterectomy with coronary artery bypass graft decreases graft patency compared with isolated coronary artery bypass graft: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(1):30-6. doi:10.1093/icvts/ivx045.
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, et al. Does coronary endarterectomy technique affect surgical outcome when combined with coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(5):848-55. doi:10.1093/icvts/ivu261.
- Ghatanatti R, Teli A. Coronary Endarterectomy: Recent Trends. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):PE01-PE04. doi:10.7860/JCDR/2017/27036.10339.
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, et al. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(3):462-73. doi:10.1093/icvts/ivu157.
- Belash SA, Barbukhatti KO, Porkhanov VA. Comparative analysis of early results of reconstructive procedures on coronary arteries with and without endarterectomy in diffuse coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(1):45-54. (In Russ.) Белаш С.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А. Сравнительный анализ непосредственных результатов реконструктивных процедур на коронарных артериях с эндартерэктомией или без нее при диффузном коронарном атеросклерозе. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(1):45-54. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-1-45-54.
- Takousi MG, Schmeer S, Manaras I, et al. Health-Related Quality of Life after Coronary Revascularization: A systematic review with meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2016;S1109-9666(16)30145-2. doi:10.1016/j.hjc.2016.05.003.



## Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией

Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция дополнительных факторов риска, наряду со снижением значений артериального давления, в значительной степени влияет на прогноз развития сердечно-сосудистых событий. Гиперурикемия — один из новых факторов риска, имеющий высокую распространенность в популяции и влияющий на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. При лечении фиксированными комбинациями у пациентов с АГ и гиперурикемией особое значение при выборе препарата приобретает метаболическая нейтральность. При назначении диуретиков практикующий врач сталкивается с дополнительными трудностями. Эти препараты обладают высоким синергизмом при добавлении к другим основным классам гипотензивных средств, но в ряде случаев могут ухудшать метаболический профиль. Применение тиазидоподобного диуретика индапамида позволяет в большей части избежать отрицательного влияния на метаболический профиль, что делает его более предпочтительным при выборе диуретика у пациентов с гиперурикемией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, гиперурикемия, мочевая кислота, диуретики, индапамид.

**Отношения и деятельность.** Статья написана при поддержке компании "Сервье".

ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Либов И. А.\* — врач-кардиолог консультативного отделения, с.н.с. подразделения "Наука", ORCID: 0000-0002-0912-6342, Моисеева Ю. Н. — врач-кардиолог консультативного отделения № 2 КДЦ, ORCID: 0000-0002-5000-5454, Комарова А. Г. — зам. главного врача, ORCID: нет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[igor.libov@mail.ru](mailto:igor.libov@mail.ru)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МК — мочевая кислота, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 11.08.2022

Рецензия получена 21.08.2022

Принята к публикации 17.08.2022



**Для цитирования:** Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5194. doi:10.15829/1560-4071-2022-5194. EDN CEFRHM

## Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients

Libov I. A., Moiseeva Yu. N., Komarova A. G.

Hypertension (HTN) remains one of the most important risk factors for cardiovascular events. Modification of additional risk factors, along with a blood pressure decrease, significantly affects the risk of cardiovascular events. Hyperuricemia is one of the new factors that has a high prevalence in the population and affects the risk for cardiovascular events in hypertensive patients. In the treatment with fixed-dose combinations in patients with hypertension and hyperuricemia, metabolic neutrality is of particular importance. When prescribing diuretics, the practitioner faces additional difficulties. These drugs are highly synergistic when added to other major antihypertensives' classes, but, in some cases, may worsen the metabolic profile. The use of the thiazide-like diuretic indapamide largely avoids a negative effect on the metabolic profile, making it the preferred choice for patients with hyperuricemia.

**Keywords:** hypertension, risk factors, hyperuricemia, uric acid, diuretics, indapamide.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the Servier company.

S. P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Libov I. A.\* ORCID: 0000-0002-0912-6342, Moiseeva Yu. N. ORCID: 0000-0002-5000-5454, Komarova A. G. ORCID: none.

\*Corresponding author:  
[igor.libov@mail.ru](mailto:igor.libov@mail.ru)

**Received:** 11.08.2022 **Revision Received:** 21.08.2022 **Accepted:** 17.08.2022

**For citation:** Libov I. A., Moiseeva Yu. N., Komarova A. G. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5194. doi:10.15829/1560-4071-2022-5194. EDN CEFRHM

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из важнейших факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Достижение целевых уровней артериального давления (АД) является крайне важной, но не единственной задачей, стоящей перед врачом при лечении пациентов с АГ [2]. Коррекция дополнительных ФР, наряду со снижением значений АД,

в значительной степени влияет на прогноз развития сердечно-сосудистых событий [3]. Перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск (ССР), постоянно обновляется с выходом новых рекомендаций по АГ, что требует дополнительного наблюдения за ними и мероприятий, направленных на их устранение или замедление прогрессирования.

## Ключевые моменты

## Что уже известно о данной проблеме?

- Гиперурикемия как фактор риска развития осложнений артериальной гипертензии известна давно, но как самостоятельный фактор появилась лишь в последних Европейских и Российских рекомендациях.

## Что нового?

- Данные о влиянии гиперурикемии на прогрессирование поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, развитие сердечно-сосудистых и почечных заболеваний дополняются результатами новых исследований.

## Возможный вклад в клиническую практику

- Использование диуретиков как одних из основных препаратов у больных с артериальной гипертензией и гиперурикемией требует дополнительного внимания для предотвращения дальнейшего повышения уровня мочевой кислоты.
- В сравнении с другими диуретиками индапамид обладает наибольшей метаболической нейтральностью, что позволяет эффективно и безопасно использовать его в терапии.

## Key messages

## What is already known about the subject?

- Hyperuricemia as a risk factor for the development of complications of hypertension has long been known, but only the latest European and Russian recommendations stated it as an independent factor.

## What is new about the subject?

- Data on the effect of hyperuricemia on the progression of hypertension-mediated organ damage, the development of cardiovascular and renal disease are replenished with the results of new studies.

## How might this impact on clinical practice?

- The use of diuretics as one of the main drugs in patients with hypertension and hyperuricemia requires additional attention to prevent a further increase in uric acid levels.
- In comparison with other diuretics, indapamide has the highest metabolic neutrality, which allows it to be effectively and safely used in treatment.

Появление гиперурикемии среди новых ФР ССО также привело к возникновению большого количества дополнительных вопросов. Одним из них является вопрос: начиная с каких значений уровня мочевой кислоты (МК), гиперурикемия может влиять на развитие этих осложнений, касается ли это всей популяции или только отдельных групп пациентов, повлияет ли наличие этого фактора на процесс лечения.

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2018г само наличие гиперурикемии как фактора ССР четко обозначено, но цифровые значения данного фактора не указаны [4]. В Российских рекомендациях по АГ 2020г представлены границы уровня МК для мужчин и женщин, превышение которых обозначено как дополнительный фактор ССР [5]. Однако нормативные значения уровня МК по данным разных лабораторий иногда значительно различаются, в связи с чем у практикующего врача могут возникнуть затруднения в правильной трактовке результата и оценке динамики данного показателя на фоне медикаментозной терапии.

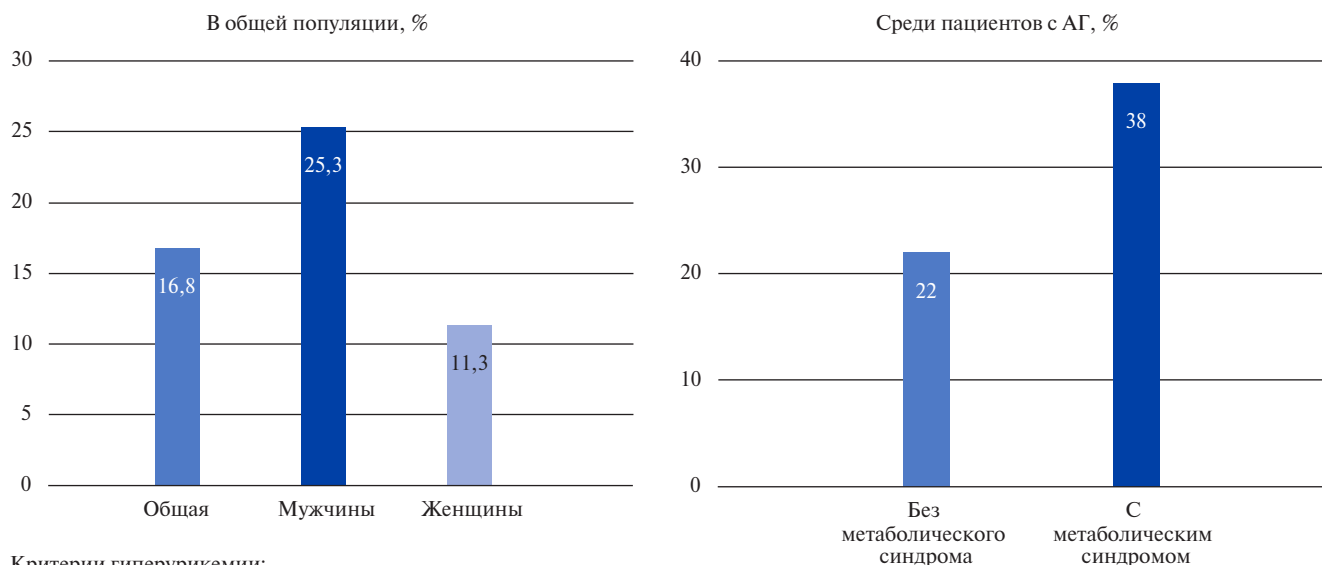
В одном из докладов на Европейском кардиологическом конгрессе 2021г поставлены под сомнение значения уровней МК, влияющие на риск ССО [6]. Авторы считают, что даже менее значительное повышение может ухудшить прогноз. В работе подтверж-

дается значение гиперурикемии и ее непосредственное влияние на повышение уровня систолического и диастолического АД как у мужчин, так и у женщин. Также отмечено, что гиперурикемия является неблагоприятным фактором, влияющим на развитие ССО, особенно при возникновении в молодом возрасте. Поэтому раннее и своевременное выявление повышения уровня МК и его коррекция, возможно, позволит улучшить течение и прогноз заболевания.

Большое значение придается связи гиперурикемии с развитием сахарного диабета (СД) 2 типа у женщин 50-60 лет, имеющих умеренный или высокий ССР [7].

В крупном итальянском регистре, включавшем 22714 обследованных с медианой наблюдения 134 мес., выявлена высокая корреляция гиперурикемии с сердечно-сосудистой смертностью (повышение риска на 46%) и общей смертностью (на 53%), даже при включении в анализ данных возраста, пола, анамнеза курения, наличия СД, уровня АД, показателей липидного обмена, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, что говорит о важности и независимости гиперурикемии как ФР [8].

Отмечают как важную находку взаимосвязь гиперурикемии у пациентов с АГ с последующим развитием и прогрессированием диастолической левожелудочковой недостаточности [9]. Этот факт отмечался даже у пациентов, не имевших никаких других кардиометаболических нарушений.



Критерии гиперурикемии:

>400 мкмоль/л (~7 мг/дл) для мужчин

>360 мкмоль/л (~6 мг/дл) для женщин

**Рис. 1.** Распространенность гиперурикемии в России.

**Сокращение:** АГ — артериальная гипертензия.

Аналогичные данные представлены в работе Tu SM, et al. (2020) [10]. У пациентов с высокими значениями уровня МК при отсутствии заболевания почек значительно чаще выявлялось нарушение диастолической функции левого желудочка по данным эхокардиографии, чем у лиц с нормальными значениями.

Белорусское исследование, представленное в виде постерного доклада на Европейском конгрессе кардиологов 2021г, выявило взаимосвязь между длительным повышением уровня МК >339 мкмоль/л и развитием, а также более быстрым прогрессированием атеросклероза сонных артерий у больных с впервые выявленной АГ [11]. Десятилетнее проспективное исследование показало, что повышение уровня МК было самостоятельным значимым фактором даже при учете таких ФР, как возраст, пол, уровень триглицеридов, наличие алкогольной зависимости, индекс массы тела, уровень С-реактивного белка, соотношение ароВ/ароА.

Все эти и ряд других работ указывают на то, что полученные данные о неблагоприятной роли гиперурикемии как ФР вряд ли являются случайными. Однако крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на эту тему не проводилось, что не позволяет ответить на все имеющиеся вопросы. Кроме того, понятно, что прогрессирование ФР может увеличивать количество неблагоприятных исходов, но тогда и регресс или устранение данного фактора должны демонстрировать снижение количества осложнений. Такие работы немногочисленны и носят характер небольших исследований.

Проблема повышенного уровня МК является актуальной для нашей страны в связи с большой рас-

пространенностью гиперурикемии на территории Российской Федерации. По данным исследования 2014г, распространенность гиперурикемии в изучаемой выборке составила 16,8% среди населения в возрасте 25-64 лет [12]. В этом исследовании за повышение уровня принимали значение >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин (различия в пороговых уровнях связаны с влиянием эстрогенных гормонов на уровень МК). У мужчин гиперурикемия встречалась значительно чаще (25,3%) по сравнению с женщинами (11,3%). Однако у женщин в постменопаузальном периоде распространенность гиперурикемии увеличивается, так же как и среди пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП), где она значительно выше, чем в общей популяции [13-18] (рис. 1). На рост уровня МК влияют и такие факторы, как возраст, раса (темнокожие) и избыточное потребление продуктов с высоким содержанием пуринов (алкоголь, красное мясо и другие). В работах последних лет наличие гиперурикемии связывают, прежде всего, с недостаточностью экскреции МК. Поэтому роль почек в развитии гиперурикемии чрезвычайно велика.

В метаанализе 18 исследований у 55607 обследованных показали, что при увеличении уровня МК на 1% частота впервые выявленной АГ повышается на 13% [19]. В ретроспективном когортном наблюдении за 5899 исследуемыми продемонстрировано, что исходное повышение уровня МК является мощным предиктором трансформации предгипертензии в АГ [20], а также значительно увеличивает риск развития метаболического синдрома, дислипидемии, СД и ХБП [21] (рис. 2).

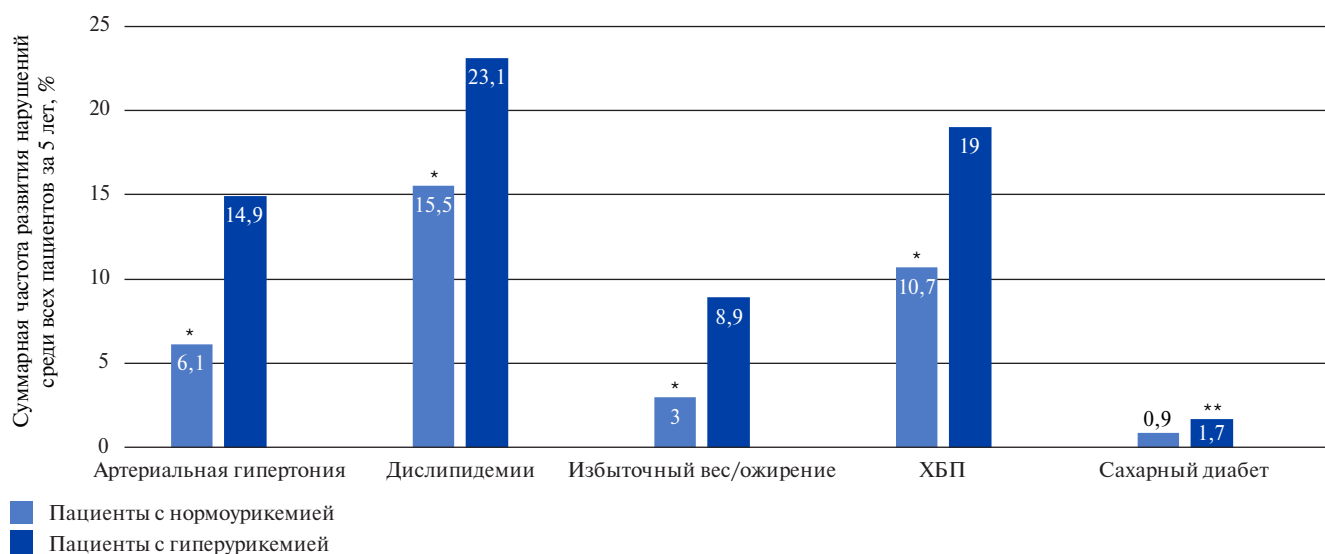


Рис. 2. Риск развития АГ, метаболических нарушений, ХБП при повышении уровня МК.

Примечание: \* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p = 0,087$ .

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек.

Гиперурикемия у пациентов с АГ способствует прогрессированию поражения органов-мишеней. Так, в исследовании PAMELA среди 960 пациентов с АГ, исходно не имевших эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, ее развитие в первые 10 лет наблюдалось значимо чаще среди пациентов, имевших первоначально повышенный уровень МК в крови [22].

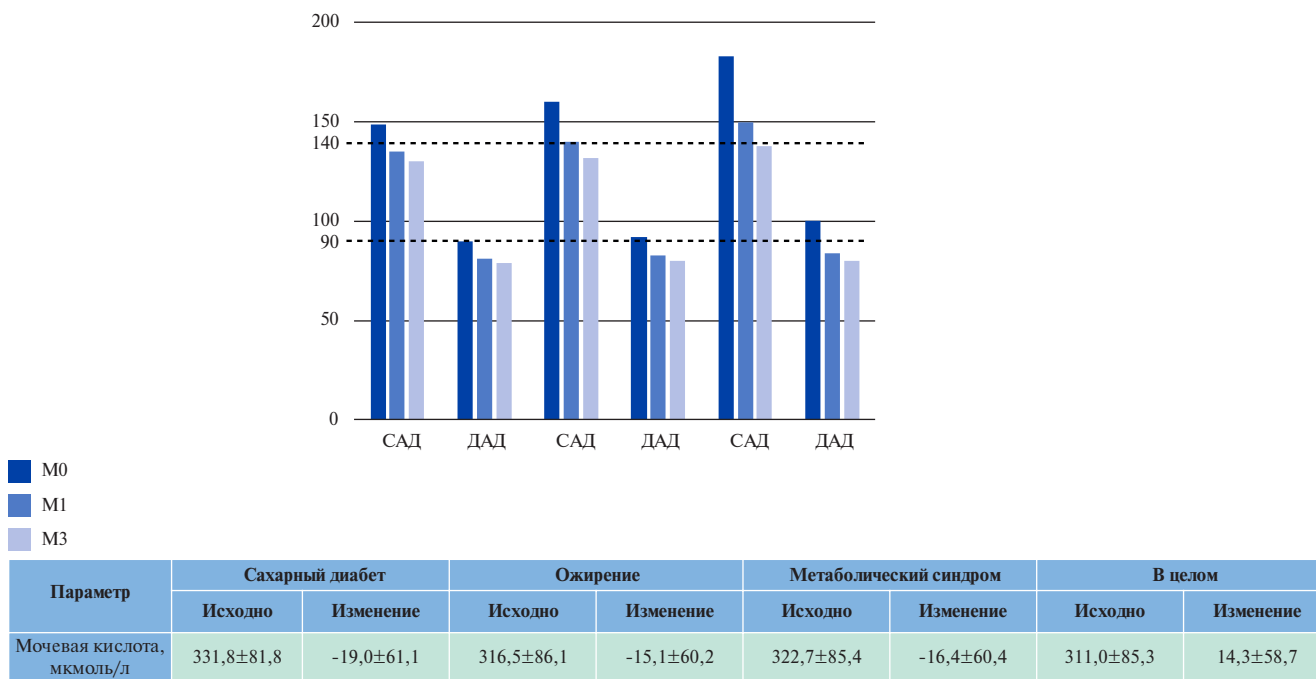
Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [4, 5], для старта терапии используется 5 основных классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы АТ-1 рецепторов к ангиотензину-2, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и бета-адреноблокатор). Комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиками или антагонистами кальциевых каналов — наиболее часто встречающиеся на старте лечения у пациентов с неосложненной АГ.

При лечении фиксированными комбинациями с использованием диуретиков у пациентов с АГ и гиперурикемией практикующий врач сталкивается с дополнительными трудностями. Наличие бессимптомной гиперурикемии и подагры как сопутствующего заболевания, является абсолютным противопоказанием к применению гидрохлоротиазида и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида [5]. В случаях гиперурикемии без клинических проявлений подагры абсолютные противопоказания для диуретиков отсутствуют, но риск дальнейшего повышения уровня МК очень велик. Еще в конце XX в в исследовании SHEP (1998г) у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ показано статистически значимое увеличение уровня

МК на 35 мкмоль/л на фоне использования хлорталидона [23]. В метаанализе изучались дозировки диуретиков, способных вызвать повышение уровня МК на 36 мкмоль/л [24]. Таковыми оказались 2,1, 8,9 и 12,3 мг для бендрофлюметиазида, хлорталидона и гидрохлоротиазида, соответственно. Оказалось, что значимое повышение уровня МК отмечалось при использовании доз диуретиков, не достигающих терапевтического уровня.

В отличие от данных работ, три двойных слепых рандомизированных исследования Weidemann P, et al. (2001) с использованием индапамида пролонгированного высвобождения в дозе 1,5 мг ежедневно у пациентов с АГ показали, что после незначительного первоначального повышения уровня МК произошло возвращение его к исходным значениям и это исходное значение сохранялось на фоне длительного лечения [25].

При анализе влияния на пуриновый обмен ретардной формы индапамида 1,5 мг в сутки, по сравнению с дозировкой 2,5 мг, выявлено менее значимое повышение уровня МК (34 мкмоль/л по сравнению с 51 мкмоль/л), что указывает на большую метаболическую нейтральность формы с пролонгированным высвобождением [26]. Аналогичные результаты получены в исследовании Puig JG, et al. (2007), где ретардная форма индапамида сравнивалась с эналаприлом у пациентов с АГ и СД 2 типа по влиянию на основные показатели метаболизма и электролиты: статистически значимых изменений как углеводного, так и липидного обмена не получено, незначительное увеличение уровня МК выявлено на фоне применения обоих препаратов [27]. Это подтверждает высокую метаболическую нейтральность



**Рис. 3.** Анализ исследований FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO: влияние терапии на уровень АД в подгруппе пациентов с АГ и СД 2 типа в зависимости от исходной степени АГ при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг от визита 1 (исходно) к визиту 3 (3 мес.) и влияние на уровень МК.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

и очень незначительные сдвиги показателей пуринового обмена при использовании ретардной формы индапамида.

Semenkin AA, et al. (2006) напрямую сравнили действие пролонгированного тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 1,5 мг и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида в дозе 25 мг у 50 пациентов [28]. При лечении индапамидом значимых метаболических изменений не выявлено, в то время как гидрохлоротиазид значительно повышал уровень глюкозы и триглицеридов. Непрямое сравнение влияния диуретиков на показатели уровня МК (анализ библиотеки Cochrane 2014г) продемонстрировало значимо меньшее влияние индапамида ретард по сравнению с гидрохлоротиазидом и, особенно, хлорталидоном [29].

Комбинация эналаприла с индапамидом (1-я группа) по сравнению с комбинацией эналаприла с гидрохлоротиазидом (2-я группа) через 3 мес. лечения не только выявила высокую метаболическую нейтральность, но и показала более выраженный эффект в снижении уровня АД [30]. В первой группе исходный уровень калия в сыворотке крови повысился на 1,7%, уровень глюкозы снизился на 1%, уровень МК повысился на 0,8%. Во 2-й группе исходный уровень калия в сыворотке крови снизился на 7,2%, уровень глюкозы повысился на 8,7%, уровень МК повысился на 4,5%.

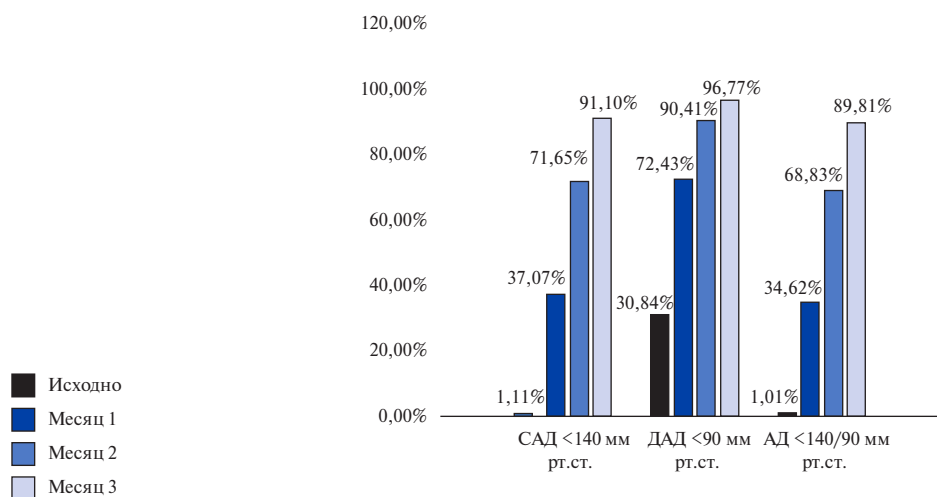
Использование фиксированных комбинаций (двух- и трехкомпонентных) в качестве первого (уже со стар-

та лечения) и второго шага в терапии пациентов с АГ четко обозначено в современных Европейских и Российских рекомендациях [4, 5].

Результаты *post hoc* анализа 4 исследований (FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO) показали, что использование фиксированной комбинации индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг увеличивает эффективность лечения и дает возможность чаще достигать целевого уровня АД без отрицательного влияния на метаболические параметры (показатели натрия, калия, креатинина и МК оставались стабильными в течение 3 мес. терапии во всех группах пациентов; была выявлена тенденция к улучшению уровня глюкозы, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов) [31] (рис. 3).

Отсутствие значимого влияния на метаболические показатели зафиксировано в российской наблюдательной программе АРБАЛЕТ, где индапамид в сочетании с антагонистом кальциевых каналов 3 поколения амлодипином в составе фиксированной комбинации использовался для лечения пациентов с АГ старше 55 лет [32]. Значительное и статистически значимое увеличение процента пациентов, достигших целевого уровня <140/90 мм рт.ст., отмечено уже в первые 3 мес. использования препарата. При этом уровень МК за этот период лечения у этих пациентов даже снизился (рис. 4).

В случае недостижения целевого уровня АД на фоне полноточивой фиксированной двухкомпонент-

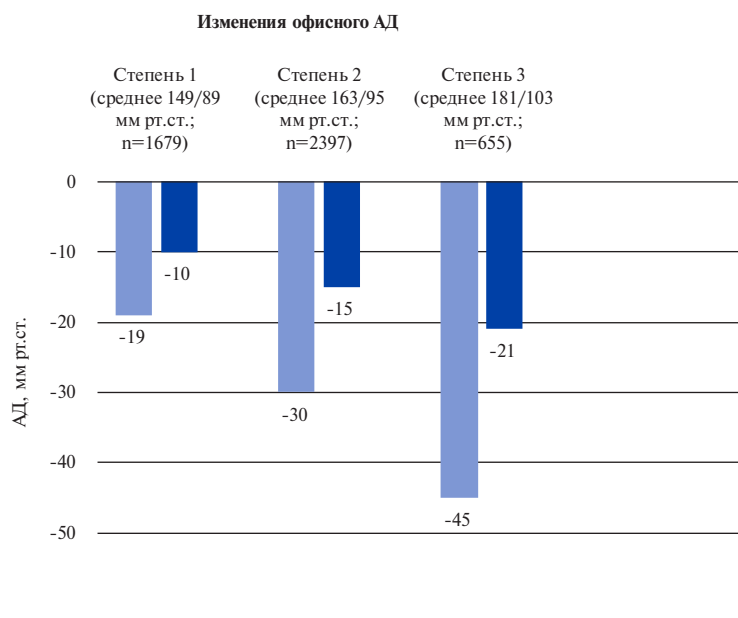


| Параметр                  | Исходно    | Через 3 мес. | Р        |
|---------------------------|------------|--------------|----------|
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 301,9±72,6 | 290,9±65,3   | P<0,001* |

**Рис. 4.** Исследование АРБАЛЕТ: частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации амлодипина/индапамида от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 мес.) и влияние на уровень МК.

**Примечание:** \* — значение р при сравнении с исходными значениями.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.



| Показатель                | Исходно (среднее) | Через 4 мес. (среднее) | Изменение (%) | Значение р |
|---------------------------|-------------------|------------------------|---------------|------------|
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 323,0             | 311,6                  | -3,5%         | <0,0001    |

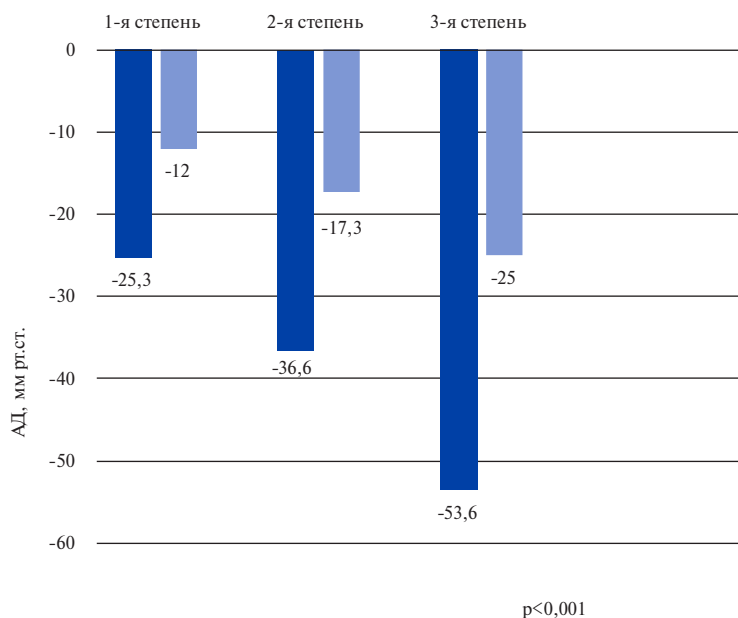
**Рис. 5.** Исследование PIANIST: снижение уровня систолического и диастолического АД в зависимости от исходной степени АГ при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл (в дозах 10/2,5/5 мг и 10/2,5/10 мг) к 4 мес. лечения и влияние на уровень МК.

**Примечание:** р<0,0001 для всех измерений.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

ной комбинации рекомендации указывают на необходимость перехода на трехкомпонентную комбинацию, в состав которой при неосложненной АГ чаще

всего входят блокатор РААС, антагонист кальциевых каналов и диуретик. Применение такой комбинации позволяет достичь целевого уровня АД у значи-



| Показатель                | Число больных | Исходно    | Через 3 мес. | Значение p |
|---------------------------|---------------|------------|--------------|------------|
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 347           | 314,6±94,2 | 295,8±84,2   | <0,001     |

**Рис. 6.** Исследование ДОКАЗАТЕЛЬСТВО: выраженность снижения АД в зависимости от уровня АД при включении в программу и влияние на уровень МК на фоне приема фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

тельной части пациентов, "не ответивших" на предшествующую двойную терапию. При этом сохранение метаболической нейтральности и возможность уменьшения количества побочных эффектов за счет контррегуляторных механизмов остается важной и актуальной задачей.

Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла в дозе 10/2,5/5 мг или 10/2,5/10 мг в исследовании PIANIST продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность, благоприятный профиль переносимости и улучшение метаболических параметров у пациентов, которые ранее получали двойную комбинацию с ингибитором РААС [33] (рис. 5). В российском исследовании ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение в клинической практике амлодипина, индапамида и периндоприла в составе фиксированной комбинации подтвердило высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, выявило значимое улучшение ряда мета-

болических параметров, функции почек и не влияло на уровень электролитов в крови [34] (рис. 6).

### Заключение

Целью данной статьи является необходимость осознания наличия большого количества "подводных камней" при лечении больных с АГ. Наряду с адекватной оценкой состояния больного на момент начала лечения и проведения эффективной гипотензивной терапии, большое значение придается устранению или замедлению прогрессирования ФР, приводящих к развитию ССО. Гиперурикемия — относительно новый и весьма распространенный ФР, который требует дополнительного внимания и в целом ряде случаев диктует необходимость более безопасного выбора терапии у больных с АГ.

**Отношения и деятельность.** Статья написана при поддержке компании "Сервье".

### Литература/References

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases, lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-95. doi:10.1097/HJH.0000000000000378.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. doi:10.2165/00003495-200464002-00005.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых.

- лых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Loyola Correa T, Oliveira I. Association between serum urate and inflammatory markers in young adults: cross-sectional findings from a birth cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:1004.2-1004.10. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.3790.
7. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: Is there a link. *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4930-7. doi:10.2174/1381612811319270016.
8. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):121-8. doi:10.1007/s40292-020-00368-z.
9. Georgiopoulos G, Tsioufis C, Kalos T et al. Serum Uric Acid is Independently Associated with Diastolic Dysfunction in Apparently Healthy Subjects with Essential Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(1):99-106. doi:10.2174/1570161116666171226124959.
10. Tu CM, Tseng GS, Liu CW. Serum Uric Acid may be Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Military Individuals. *Mil Med*. 2020;usaa413. doi:10.1093/milmed/usaa413. Epub ahead of print.
11. Podpalova O, Mrochek A. High level of serum uric acid is a predictor of development of carotid artery plaques in new cases of hypertension in urban randomized population regardless of metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2019;37:e281. doi:10.1097/01.hjh.0000573588.73767.d8.
12. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
13. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.110.
14. Hou L, Zhang M, Han W, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016;11(4):e0150451. doi:10.1371/journal.pone.0150451.
15. Leiba A, Vinker S, Dinour D, et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(8):600-9. doi:10.1016/j.jash.2015.05.010.
16. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):932-9. doi:10.5551/jat.33951.
17. Dai XM, Wei L, Ma LL, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1605-11. doi:10.1007/s10067-015-2878-1.
18. Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Tolkacheva VV, Milto AS. Uric acid — the key component of "cardio-reno-metabolic continuum". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(4):95-100. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент "кардиоренометаболического континуума". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(4):95-100. EDN ILJVLN.
19. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344.
20. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018;261:183-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
21. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998.
22. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Uric Acid and New Onset Left Ventricular Hypertrophy: Findings From the PAMELA Population. *Am J Hypertens*. 2017;30(3):279-85. doi:10.1093/ajh/hpw159.
23. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51. doi:10.1001/archinte.158.7.741.
24. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59:1104-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
25. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24:1155-65. doi:10.2165/00002018-200124150-00006.
26. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*. 1998;16:1677-84. doi:10.1097/00004872-199816110-00015.
27. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):90-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.05.018.
28. Semenkina AA, Zhivilova LA, Golevtsova Z, et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologiya*. 2006;46:35-9. EDN XWMGNV.
29. Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD003824. doi:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
30. Mazurov AL, Trukhan DI. Comparative characteristics of indapamide and hydrochlorothiazide. *Modern high technologies* 2010;2:100-1. (In Russ.) Мазуров А.Л., Трухан Д.И. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлоротиазида. *Современные наукоемкие технологии*. 2010;2:100-1. EDN KZKVYJ.
31. Farsang C, Dézsi C, Brzozowska-Villatte R, et al. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther*. 2021;38:1776-90.
32. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, et al. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. и др. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
33. 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.
34. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With 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. *Kardiologiya*. 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.



## Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии

Бойцов С.А.<sup>1</sup>, Карпов Ю.А.<sup>1</sup>, Логунова Н.А.<sup>2</sup>, Бурцев Ю.П.<sup>2</sup>, Квасников Б.Б.<sup>2</sup>, Хомицкая Ю.В.<sup>2</sup>

При высокой распространенности в популяции Российской Федерации и недостаточной эффективности лечения и контроля, артериальная гипертензия остается плохо управляемым фактором сердечно-сосудистого риска, в т.ч. и в силу низкой приверженности пациентов лечению, что подтверждается результатами наблюдательных исследований. Неприверженность обусловлена большим количеством факторов, часть из которых изучалась в *post hoc* анализах российских наблюдательных исследований СТИЛЬ и ТРИКОЛОР, продемонстрировавших, что фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов позволяют внести существенный вклад в решение такой комплексной проблемы, как низкая приверженность к терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, приверженность, персистентность, фиксированные комбинации.

**Отношения и деятельность.** Наблюдательные исследования СТИЛЬ и ТРИКОЛОР проведены при финансовой поддержке компании АО Сервье. Карпов Ю.А. является спикером компании АО Сервье, Логунова Н.А., Бурцев Ю.П., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. — сотрудники компании АО Сервье.

<sup>1</sup>ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Компания "Сервье", Москва, Россия.

Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Карпов Ю.А. — к.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Логунова Н.А. — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0001-5683-

5902, Бурцев Ю.П.\* — медицинский менеджер, ORCID: 0000-0002-5379-7258, Квасников Б.Б. — к.м.н., менеджер медицинской группы, ORCID: 0000-0002-0806-7061, Хомицкая Ю.В. — к.м.н., медицинский директор, ORCID: 0000-0002-3228-2714.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
yuriy.burtsev@servier.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирной организации здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РФ — Российская Федерация, скОШ — скорректированное отношение шансов, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.08.2022

Рецензия получена 25.08.2022

Принята к публикации 31.08.2022



**Для цитирования:** Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Бурцев Ю.П., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202. EDN BWZCMW

## Ways to increase adherence to antihypertensive therapy

Boytssov S.A.<sup>1</sup>, Karpov Yu.A.<sup>1</sup>, Logunova N.A.<sup>2</sup>, Burtsev Yu.P.<sup>2</sup>, Kvasnikov B.B.<sup>2</sup>, Khomitskaya Yu.V.<sup>2</sup>

With a high prevalence in the Russian population and insufficient effectiveness of treatment, hypertension remains a poorly controlled cardiovascular risk factor, including due to the low compliance of patients. Noncompliance is due to a large number of factors, some of which were studied in *post-hoc* analysis of the Russian observational STIL' and TRICOLOR studies. It demonstrated that fixed-dose combinations of antihypertensive drugs can make a significant contribution to solving such a complex problem as low compliance.

**Keywords:** hypertension, adherence, persistence, fixed-dose combinations.

**Relationships and Activities.** The observational STIL' and TRICOLOR studies were financially supported by AO Servier. Karpov Yu.A. is a speaker of AO Servier. Logunova N.A., Burtsev Yu.P., Kvasnikov B.B., Khomitskaya Yu.V. are employees of AO Servier.

<sup>1</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Servier Company, Moscow, Russia.

Boytssov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Karpov Yu.A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Logunova N.A. ORCID: 0000-0001-5683-5902, Burtsev Yu.P.\* ORCID: 0000-0002-5379-7258, Kvasnikov B.B. ORCID: 0000-0002-0806-7061, Khomitskaya Yu.V. ORCID: 0000-0002-3228-2714.

\*Corresponding author:  
yuriy.burtsev@servier.com

**Received:** 11.08.2022 **Revision Received:** 25.08.2022 **Accepted:** 31.08.2022

**For citation:** Boytssov S.A., Karpov Yu.A., Logunova N.A., Burtsev Yu.P., Kvasnikov B.B., Khomitskaya Yu.V. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202. EDN BWZCMW

Артериальную гипертензию (АГ), с полным на то основанием, называют "эпидемией" XXIв: >1 млрд человек в мире уже страдают АГ [1]; ежегодно выявляется до 500 тыс. больных, 30-40% из которых не знают о своем заболевании [1]. При высокой распространенности АГ в популяции Российской

Федерации (РФ) и низкой эффективности ее лечения, она остается неуправляемым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР), который является не только причиной поражения органов-мишеней, но и потенцирует развитие ассоциированных клинических состояний [2]. Повышенное артериальное дав-

ление (АД) остается лидирующей глобальной причиной преждевременной смерти, которая в 2015г достигла цифры почти в 10 млн смертей (включая 4,9 млн смертей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 2,5 млн — вследствие инсульта) [3].

Проблема эффективного контроля АД является актуальной не только для РФ, но и для других стран мира: доля пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД, в Германии и Турции составляет ~8%, в Англии — 27%, а самые высокие показатели зарегистрированы в США и Канаде: 53% и 66%, соответственно [4].

В РФ крупные эпидемиологические исследования демонстрируют разброс по достижению целевого уровня АД среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), от 21,5% в Федеральной программе "Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации" до 49,7% в исследовании ЭССЕ-РФ-2 [3, 5], а по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, в 2017г только 34,7% пациентов считались эффективно лечеными [6]. Данные, полученные при проведении скрининговой программы по измерению АД May Measurement Month 2019, охватывающей преимущественно популяцию людей вне системы здравоохранения, наглядно демонстрируют, что в РФ по-прежнему сохраняется субоптимальный процент пациентов с АГ, которые принимают АГТ — 73,6%; 38,6% пропускают прием препаратов, а достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин [7].

Проблема достижения целевых значений АД при АГ является крайне актуальной и сложной для решения, т.к. зависит от влияния многочисленных факторов. Наиболее значимыми среди них являются, с одной стороны, отсутствие у врачей мотивации достигнуть целевого уровня АД, прописанного в клинических рекомендациях, у каждого пациента, и низкая приверженность самих пациентов к рекомендованному лечению и изменению образа жизни, с другой [8]. Так, по отечественным данным, амбулаторные врачи, вовлеченные в лечение пациентов с АГ, все еще опасаются назначать комбинацию двух и более препаратов со старта терапии, даже у пациентов с АГ 2 или 3 степени [8].

Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское общество по гипертензии (ESH) в своих совместных клинических рекомендациях 2018г также указывают на то, что низкая приверженность к назначенной терапии и врачебная инерция являются важными факторами недостаточного контроля АД [1]. В целом, от 43% до 66% пациентов не соблюдают рекомендации врача относительно АГТ [9], а через 12 мес. от 40% до 65% пациентов с АГ прекращают начатое медикаментозное лечение [10-12].

Неприверженность к лечению может иметь множество проявлений. Так, в работе, где был проведен анализ данных >16 тыс. историй болезней пациентов с АГ, показано, что 65% пациентов самостоятельно

прекращают принимать рекомендованное лечение в течение первого года, ~8% пациентов самостоятельно упрощают схемы лечения и только 26,9% пациентов полностью выполняют предписанные назначения через год от начала лечения [1, 12]. Кроме того, ~10% пациентов забывают принимать лекарственные препараты ежедневно [13].

### Неприверженность к терапии как глобальная проблема

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization, WHO) под "приверженностью" понимают степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема препаратов, соблюдения мероприятий по изменению образа жизни [14]. Тесно связанным с приверженностью является другой параметр: персистентность или постоянство приема терапии в рекомендованном режиме. Данный показатель отражает время, на протяжении которого пациент принимает рекомендованную терапию в строгом соответствии с данными ему рекомендациями. Общепринято, что персистентность, равная 80% и более, отражает высокую приверженность пациента к назначенному врачом режиму терапии [15].

Термин "приверженность" активно используется учеными и клиницистами, потому что ранее применяемый термин "комплаенс" подразумевает пассивное подчинение врачу и выполнение пациентом предписанных рекомендаций, а "приверженность" предполагает сотрудничество и партнерство врача с пациентом с активным вовлечением последнего в процесс лечения [14].

По данным ВОЗ, низкая приверженность является главной причиной снижения терапевтического эффекта лечения и одной из причин развития сердечно-сосудистых осложнений, увеличения частоты рецидивов основного заболевания, снижения качества жизни больных, увеличения затрат на лечение. При этом уровень приверженности к лечению при хронических заболеваниях колеблется в диапазоне от 43% до 78% [16]. Крупный метаанализ по изучению приверженности к терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в европейских странах также показал, что уровень приверженности к назначенному лечению оставался крайне низким, составляя ~40%. При этом одна из десяти смертей от сердечно-сосудистых причин и 13 случаев новых сердечно-сосудистых осложнений на 100 человек в год являлись следствием низкой приверженности [17]. Низкая приверженность к АГТ сопровождается увеличением частоты развития гипертонических кризов и госпитализаций по поводу утяжеления течения АГ [18].

С другой стороны, показано, что высокая приверженность пациентов к АГТ (не <80% времени соблюдения рекомендованного режима терапии) в 1,5 раза повышала вероятность достижения пациентом целево-

го уровня АД, в то время как низкая приверженность к основным классам сердечно-сосудистых препаратов (бета-блокаторам, ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинам), напротив, сопровождалась увеличением риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам на 10-40% [19, 20].

### Основные факторы, оказывающие влияние на приверженность к лечению

Известно, что приверженность к лечению зависит от целого ряда причин, и поэтому ВОЗ выделяет >250 факторов, способных влиять на приверженность пациентов к лечению [14]. В большинстве работ, посвященных вопросам приверженности к лечению, наиболее значимые факторы объединяют в 4 основные группы [12]. В первую группу входят факторы, **связанные с индивидуальными особенностями пациента**: возраст, пол, образование, психоэмоциональный статус, физические данные, наличие сопутствующей патологии, когнитивный статус пациента, социальные, культурные, национальные особенности питания и быта, семейные и религиозные традиции. К первой группе можно также отнести и низкую осведомленность о своем заболевании, социальное влияние окружения, включая уровень поддержки пациента со стороны семьи, нездоровый образ жизни и другие [21].

Во вторую группу включены факторы, **связанные с врачом**. Это личностные характеристики специалиста здравоохранения, способность врача к доступной коммуникации, в частности, умение доступно информировать пациента о заболевании и прогнозе; способность устанавливать доверительные партнерские отношения с пациентом. К этой группе следует отнести и мотивацию врача следовать принципам современной рациональной АГТ, что определяет степень "терапевтической инертности" практикующих врачей, которая влияет на поведение пациента и его готовность следовать данным ему рекомендациям [21]. Третью группу представляют факторы, связанные с **особенностями организации системы здравоохранения и доступностью медицинских услуг, квалифицированной медицинской помощи и препаратов**: это и оснащенность медицинских учреждений, и уровень, и качество предоставляемой медицинской помощи и услуг, а также уровень информированности и качество обучения пациентов на популяционном уровне через средства массовой информации [21]. Особое место как фактор неприверженности у пациентов с ССЗ занимает доступность препаратов и льготное обеспечение данной категории граждан лекарственными средствами. Так, по отечественным данным, с ситуацией, когда рекомендованный кардиологом препарат не выдается бесплатно, сталкивается каждый третий пациент (33,7%) и более половины имеющих право на льготное обеспечение граждан (55%). Каждый шестой пациент с ССЗ указывает на недоступность положенных ему льготных лекарственных препаратов. При этом в 13% случаев причиной

неприверженности к рекомендованной терапии являлась невозможность приобретения кардиологического препарата за свои деньги, а в случае льготного обеспечения почти каждый десятый неприверженный пациент (9%) указал на проблемы, связанные с отсутствием препарата в аптеке [22]. Четвертую группу составляют факторы, относящиеся к **особенностям проводимого лечения**: необходимость приема большого количества препаратов, сложные схемы лекарственной терапии, недостаточная эффективность и/или плохая переносимость лечения и развитие побочных явлений [21].

Следовательно, проблема неприверженности пациентов с хроническими ССЗ, и, в частности, с АГ, многофакторная и требует комплексного подхода, нацеленного на основные факторы, ассоциированные с риском неприверженности как со стороны пациента, так и со стороны практикующего врача.

### Пути решения проблем, связанных с плохой приверженностью

На сегодняшний день наиболее обоснованными путями решения и преодоления неприверженности к терапии являются мероприятия, направленные на пациента и на врача.

Широко обсуждается вопрос, как такие немодифицируемые факторы, как возраст и пол, влияют на приверженность пациента с хроническими заболеваниями, в частности АГ, к назначенной терапии. Возраст является хорошо изученным самостоятельным фактором, повышающим риски возникновения АГ и высокого пульсового давления, что, в свою очередь, определяет повышение частоты развития полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у более пожилых пациентов [23]. Старение само по себе ассоциировано с увеличением распространенности АГ, а также таких коморбидных состояний, как дислипидемия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инсульт, когнитивные нарушения и депрессия [23]. Вероятно, что этим объясняется тот факт, что с возрастом полипрагмазия, подразумевающая прием пяти и более классов лекарственных препаратов, становится все более распространенным явлением, достигая по некоторым данным 44% [24].

Есть данные, что у пациентов старших возрастных групп по сравнению с более молодыми пациентами приверженность лучше. Так, лица старше 60 лет более привержены рекомендованной терапии по сравнению с более молодыми пациентами [16]. Результаты анализа данных шведской когорты пациентов с АГ (n=5225) показывают, что через 2 года наблюдения приверженность к АГТ у лиц старше 60 лет была значимо выше, по сравнению с пациентами более молодого возраста — от 30 до 49 лет, и составила ~70% [25]. В то же время есть противоположные данные, свидетельствующие, что с увеличением возраста наблюдается снижение приверженности и времени нахождения на терапии.

Очевидно, что факторами, объясняющими указанную тенденцию, являются полиморбидный статус, который более распространен в этой группе пациентов и который значимо повышает лекарственную нагрузку на пациента, а также имеющийся тренд к увеличению распространенности когнитивных дисфункций, повышающих вероятность самостоятельной отмены лекарственной терапии более чем в 2 раза, по сравнению с лицами моложе 60 лет, и депрессии, риск развития которой увеличивается на 37–46% в более пожилой популяции пациентов с АГ [26–29]. На более пожилой возраст как фактор плохой приверженности также указывают и результаты российского исследования, проведенного среди пациентов с АГ в Тюменской области, в котором возраст старше 65 лет являлся предиктором снижения приверженности терапии [29].

В более пожилой когорте пациентов ССР пропорционально более высокий ввиду уже очевидных причин: полиморбидности и более высокого исходного ССР. По результатам крупного популяционного исследования, выполненного на данных пациентов реестра Medicare в США, частота развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, ИБС) была в 2 раза выше среди лиц с АГ возрастом 66–79 лет и недостаточной приверженностью (<80% времени соблюдения рекомендованной терапии), по сравнению с более приверженными АГТ пациентами этой же возрастной группы [30].

Таким образом, становится очевидным, что сегодня актуально внедрение в клиническую практику мероприятий, способствующих повышению приверженности к АГТ с учетом возрастных особенностей пациентов. В частности, как одна из наиболее эффективных интервенций с доказанной эффективностью по улучшению приверженности терапии является использование фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов, что способствует, помимо указанного, повышению эффективности и переносимости терапии, а также снижает лекарственную нагрузку на пациента [30, 31]. Данный подход поддерживается большинством клинических рекомендаций по ведению АГ, как отечественных, так и зарубежных [1, 3].

В российском наблюдательном исследовании ТРИКОЛОР (NCT03722524), основной целью которого являлось описание антигипертензивной эффективности тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с АГ в рутинной практике, одной из оцениваемых вторичных переменных явилась оценка влияния данной ФК на приверженность к АГТ [32]. Более того, в отдельно выполненном *post hoc* анализе полученных данных была проведена оценка указанных параметров в зависимости от возраста включенных пациентов (моложе и старше 65 лет), описаны основные клинические характеристики, ассоциированные с плохой приверженностью на старте терапии

в зависимости от упомянутых возрастных страт [33]. Из 1116 пациентов, включенных в данное исследование, 66,9% (n=747) составили группу моложе 65 лет и 33,1% (n=369) были пациенты 65 лет и старше. Все пациенты в течение 3 мес. наблюдения в добавление к основной терапии получали ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. В ходе наблюдения, на визите включения и завершающем 4-ом визите, оценивали приверженность терапии тройной ФК на основании заполнения валидированного опросника, состоящего из 6 вопросов [34]. Ожидаемыми явились значимые различия в основных исходных характеристиках пациентов в двух возрастных группах: более пожилые пациенты по сравнению с лицами моложе 65 лет чаще имели такие коморбидные состояния, как признаки гипертрофии левого желудочка (88,35% vs 74,83%;  $p<0,001$ ), ИБС (40,4% vs 17,0%;  $p<0,001$ ), инфаркт миокарда и/или инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе (18,7% vs 8,3%;  $p<0,001$ ), АГ более высокой степени (АГ 2 ст. — 96,9% пациентов vs 88,9%;  $p<0,001$ ) и большей продолжительности ( $15,11\pm 7,82$  лет vs  $8,07\pm 5,31$  лет;  $p<0,001$ ). Перечисленные клинические характеристики статистически значимо чаще встречались в когорте более пожилых пациентов с исходно плохой приверженностью терапии, частота которой, однако, исходно значимо не отличалась между пациентами двух страт по возрасту (45,25% vs 48,78%, соответственно,  $p=0,537$ ). Исходно менее приверженными терапии в группе пожилых пациентов (65 лет и старше) были мужчины, нежели женщины (71,67% vs 28,33%,  $p<0,001$ ). В обеих возрастных группах (<65 лет и  $\geq 65$  лет) через 3 мес. терапии доля пациентов с хорошей и умеренной приверженностью АГТ тройной ФК значимо увеличилась с 54,8% до 95,5% и с 51,2% до 94,0%, соответственно, без значимых различий между стратами. При этом только 4,6% и 6,0% пациентов в этих группах оставались неприверженными к лечению, что в целом согласуется с данными по приверженности, полученными в общей популяции пациентов исследования ТРИКОЛОР [32]. Полученные результаты демонстрируют положительное влияние использования ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на приверженность к лечению как у более молодых (до 65 лет), так и у более пожилых пациентов (старше 65 лет).

Не менее актуальным является вопрос влияния пола пациентов с АГ на приверженность к терапии. На тему того, является ли пол пациента с АГ независимым самостоятельным предиктором приверженности к АГТ или же имеющиеся взаимосвязи между гендерной принадлежностью и приверженностью опосредованы рядом других характеристик, косвенно или напрямую связанных с полом пациента и, таким образом, определяющих указанную взаимосвязь, имеется множество противоречивых научных данных, и этот вопрос в настоящее время широко дискутируется [35]. Более высокая приверженность к терапии среди женщин с АГ по сравнению

с мужчинами была описана в поперечном исследовании с участием 404 опрошенных пациентов с АГ, в котором пациентки женского пола продемонстрировали вероятность высокой приверженности к АГТ вдвое больше по сравнению с мужчинами (скорректированное отношение шансов (скОШ) 2,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–3,58). Интересным явились данные этого же исследования, говорящие о том, что вне зависимости от гендерной принадлежности приверженность к АГТ снижалась по мере увеличения количества принимаемых АГ препаратов, а при приеме более двух лекарственных препаратов вероятность неприверженности увеличивалась на 61% (скОШ 0,31, 95% ДИ 0,118–0,845) [36]. Однако недавно проведенный систематический обзор и метаанализ данных по влиянию пола пациента на приверженность АГТ не подтверждает всего вышеописанного. Результаты указанного метаанализа, включившего данные >15,5 млн мужчин и 18,5 млн женщин, говорят об отсутствии значимой разницы в приверженности к АГТ между полами (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,04; 95% ДИ 1,00–1,09,  $p=0,07$ ) вне зависимости от того, каким образом была оценена приверженность (MMAS 4, MMAS 8, PDC или MPR). Несмотря на это, при подгрупповой оценке приверженности в зависимости от пола и возраста в этом же метаанализе было показано, что более пожилые мужчины, 65 лет и старше, демонстрируют более приверженное к АГТ поведение, в сравнении с женщинами этой же возрастной группы (скорректированное ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97;  $p=0,02$ ) [35]. Иными словами, вопрос гендерных различий в приверженном к АГТ поведении остается все еще открытым для обсуждения и дальнейшего изучения.

В этом плане представляют интерес данные *post hoc* анализа [37] российского наблюдательного исследования СТИЛЬ (NCT03730116) [38], в котором была проведена оценка антигипертензивной и антиангинальной эффективности и влияния на приверженность к терапии ФК периндоприла/бисопролола у пациентов с АГ и стабильной ИБС в рутинной клинической практике, в зависимости от пола. Прием ФК периндоприла/бисопролола сопровождался значимым снижением АД спустя 3 мес. наблюдения в обеих стратах пациентов (53,54% ( $n=1007$ ) женщин и 46,46% ( $n=874$ ) мужчин). Наблюдаемое снижение среднего значения систолического АД у мужчин составило с 157,56 мм рт.ст. до 126,75 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ), у женщин среднее значение систолического АД снизилось с 158,98 мм рт.ст. до 127,36 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ), без статистической значимой разницы между группами.

В течение периода исследования частота симптомов стенокардии была сопоставима у женщин и мужчин ( $p>0,05$  между группами), достигая 79,94% и 81,97% на 1-м визите, 50,90% и 48,74% на 2-м визите и 24,29% и 23,99% при посещении 3, соответственно. В обеих субпопуляциях снижение частоты симптомов

стенокардии, наблюдаемое на визитах 2 и 3, было статистически значимым ( $p<0,001$ ). Частота эквивалентов стенокардии у женщин была выше, чем у мужчин, при визите 1 и 2 (41,66% vs 36,21% и 22,52% vs 17,33%, соответственно;  $p<0,05$ ), но не при визите 3 (8,57% vs 9,56%,  $p=0,560$ ). В обеих субпопуляциях снижение частоты эквивалентов стенокардии, наблюдаемое на визитах 2 и 3, было статистически значимым ( $p<0,001$ ). У женщин среднее число приступов стенокардии в неделю при 1-м, 2-м и 3-м посещениях достигало  $3,98\pm 3,78$ , 2,23 и 1,21, соответственно; среднее потребление нитроглицерина в неделю — 3,80, 1,95, 0,86, соответственно; среднее число эквивалентов стенокардии в неделю — 2,41, 1,26 и 0,57, соответственно. У мужчин среднее число приступов стенокардии в неделю на 1-м, 2-м или 3-м визите достигало 4,18, 2,33 и 1,48, соответственно; среднее потребление нитроглицерина в неделю — 4,02, 2,07 и 1,08, соответственно; среднее число эквивалентов стенокардии в неделю — 2,23, 1,19 и 0,67, соответственно. В обеих субпопуляциях также отмечалось статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $p<0,001$ ): на 1, 2 и 3 визитах этот показатель достигал  $82,71\pm 9,74$ ,  $69,15\pm 7,54$  и  $65,11\pm 5,61$  уд./мин у женщин и  $82,23\pm 10,59$ ,  $68,77\pm 7,46$ ,  $64,53\pm 5,37$  уд./мин у мужчин, соответственно. На третьем посещении ЧСС у женщин была выше, чем у мужчин ( $p=0,029$ ).

Доли пациентов в обеих стратах, достигающих целевое значение АД <130/80 мм рт.ст. к 3 мес. наблюдения были сопоставимы: 28,49% среди женщин и 31,48% среди мужчин ( $p=0,171$ ). Приверженность лечению ФК периндоприл/бисопролол сопоставимо улучшалась от визита к визиту как у мужчин, так и у женщин. Так, доля пациентов мужского пола с высокой приверженностью терапии к 1 и 3 мес. наблюдения составила 36,06% и 55,38%, соответственно. В женской популяции пациентов соответствующие показатели высокой приверженности составили 38,01% и 59,01%. Полностью неприверженными терапии ФК к концу 3-мес. наблюдения было только 3,09% женщин и 2,72% мужчин.

Таким образом, применение ФК периндоприла/бисопролола в рутинной практике сопровождается значимым улучшением приверженности АГТ как у мужчин, так и у женщин.

Также в данном подгрупповом анализе исследования СТИЛЬ были оценены предикторы достижения целевых уровней АД. Было показано, что статистически значимыми факторами, ассоциированными с достижением целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. к 3 мес. наблюдения явились абдоминальное ожирение (отношение шансов (ОШ) 1,42; 95% ДИ 1,0–2,0,  $p=0,048$ ) и семейный анамнез раннего начала ССЗ (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,0–1,8,  $p=0,048$ ). Можно только предположить, что 48% увеличение шанса достичь целевого уровня АД у пациентов с абдоминальным ожирением может быть взаимосвязано с преобладанием

данного состояния среди женщин (69,0% vs 41,0%), которые, как было сказано выше, во многом более мотивированы на решение вопросов, связанных со своим здоровьем, и более осведомлены о последствиях несоблюдения рекомендаций по медикаментозной терапии и изменению образа жизни. С другой стороны, тот факт, что наличие семейного анамнеза раннего начала ССЗ, увеличивающего на 66% вероятность достижения целевого уровня АД к концу 3 мес. наблюдения, чаще наблюдалось у мужчин, дает основания предположить, что указанная категория мужской популяции исследования также исходно была более осведомлена о рисках и последствиях как ССЗ, так и неприверженности к рекомендованной терапии. Конечно, такие выводы требуют дальнейшего изучения и подтверждения результатами клинических исследований.

Уникальным результатом данной работы явилась оценка удовлетворенности врачами и пациентами терапией ФК, опять же, в зависимости от пола пациента. Врачи-кардиологи оценили клиническую эффективность ФК при назначении пациентам женского пола как "превосходно" в 65,8% случаев, в то время как сами пациентки согласились с такой оценкой в более половины случаев (54,8%). При оценке удовлетворенности ФК у мужчин, 66,94% врачей согласилось с оценкой "превосходно", что соответствовало аналогичной оценке 56,4% пациентов — мужчин.

Результаты представленных наблюдательных исследований с использованием ФК подтверждают преимущества стратегии использования ФК двух антигипертензивных препаратов, а при необходимости трех препаратов, на старте терапии (стратегия одной таблетки), направленной на улучшение приверженности пациентов к лечению. Одним из недостатков свободных комбинаций при лечении АГ является усложнение режима терапии, т.к. пациент должен принимать два и более лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование ФК позволяет нивелировать эту проблему. К несомненным достоинствам ФК относятся простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений, снижение количества принимаемых таблеток и повышение приверженности пациентов к лечению [39]. Так, в одном метаанализе

было выявлено, что применение ФК для лечения пациентов с АГ повышает приверженность к терапии на 24% [40]. В другом метаанализе 15 исследований с участием 31331 пациента было показано, что использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой вместо назначения препаратов по отдельности приводит к значимому улучшению приверженности к лечению и влияет на снижение АД без увеличения частоты побочных эффектов [41]. Более того, продемонстрировано, что ранний старт АГТ с ФК, по сравнению с монотерапией (терапией одним АГ препаратом), помимо положительного влияния на приверженность, позволяет говорить о значимом снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,97;  $p=0,02$ ), ИБС на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56-0,95;  $p=0,02$ ), фибрилляции предсердий на 36% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,42-0,94;  $p=0,02$ ) [42]. Согласно современным рекомендациям, комбинированная АГТ на старте лечения требуется всем пациентам высокого и очень высокого риска. У таких пациентов упрощение терапевтических схем путем использования ФК позволяет выбирать наиболее оптимальные и эффективные решения в самых различных клинических ситуациях, в частности при сочетании АГ с хронической болезнью почек, ИБС и целым рядом других заболеваний [43].

### Заключение

Подводя итоги, можно смело утверждать, что несмотря на многофакторность проблемы неприверженности к терапии пациентов с АГ и необходимость комплексного подхода для ее устранения, использование ФК антигипертензивных препаратов является одним из наиболее рациональных и простых способов ее решения как для врача, так и для пациента. Повышение приверженности врачебным рекомендациям поможет повысить эффективность терапии и снизить бремя такого распространенного заболевания, как АГ.

**Отношения и деятельность.** Наблюдательные исследования СТИЛЬ и ТРИКОЛОР проведены при финансовой поддержке компании АО Сервье. Карпов Ю.А. является спикером компании АО Сервье, Логунова Н.А., Бурцев Ю.П., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. — сотрудники компании АО Сервье.

### Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92:10-9. doi:10.2471/BLT.13.121954.
- Balanova YA, 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.
- Fomin IV, Polyakov DS, Badin YuV, et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? *Russian Heart Journal*. 2016;15(5):369-78. (In Russ.) Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по

- 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):369-78. doi:10.18087/RHJ.2016.5.2240.
7. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. Adherence to treatment and control of arterial hypertension in the framework of the Russian screening campaign MMM19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
8. Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYu, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4332. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю. и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332.
9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96:e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
10. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens. 2008;26:819-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
11. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M. Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients. J. Hum. Hypertens. 2002;16:439-44. doi:10.1038/sj.jhh.1001418.
12. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. Kardiologiya. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
13. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:2563-71. doi:10.1001/jama.296.21.joc60162.
14. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: (Электронный ресурс): <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/92415455992.pdf?sequence=1>.
15. Spence JD, Hurler TC, Spence JD. Actual practice in hypertension: implications for persistence with and effectiveness of therapy. Current Hypertension Reports. 2001;3:481-7. doi:10.1007/s11906-001-0010-1.
16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N. Engl. J. Med. 2005;353(5):487-97. doi:10.1056/NEJMr050100.
17. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur. Heart J. 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/ehd295.
18. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. Am. J. Hypertens. 2010;23(7):775-80. doi:10.1038/ajh.2010.71.
19. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
20. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens. 2011;29:610-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
21. Machilskaya OV. Factors determining treatment adherence in patients with arterial hypertension (literature review). Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;3:55-65. (In Russ.) Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;3:55-65.
22. Assessment of the availability and main problems of therapy for cardiovascular diseases in the Russian Federation. Results of sociological research. Moscow, September 2021. Оценка доступности и основных проблем терапии сердечно-сосудистых заболеваний на территории Российской Федерации. Результаты социологического исследования. Москва, сентябрь 2021. <https://forum-vsp.ru/media/jc4jadzj/prezentaciassz20217.pdf>.
23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
24. Morin L, Johnell K, Laroche ML, et al. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. Clin Epidemiol. 2018;10:289-98. doi:10.2147/CLEP.S153458.
25. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:1955-64. doi:10.1007/s00228-013-1555-z.
26. Mukete BN, Ferdinand KC. Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review. J Clin Hypertens. 2016;18:10-8. doi:10.1111/jch.12624.
27. Luchsinger JA, Honig LS, Tang MX, Devanand DP. Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23:922-8. doi:10.1002/gps.2006.
28. Lobo-Escobar A, Roy JF, Saz P, et al. Association of hypertension with depression in community-dwelling elderly persons: results from the ZARADEMP Project. Psychother Psychosom. 2008;77:323-5. doi:10.1159/000147947.
29. Efanov AYu, Petrov IM, Petrova YuA, et al. Treatment adherence and efficacy of antihypertension treatment in hypertensives in tyumenskaya oblast. Russian Journal of Cardiology. 2018;4(4):43-8. (In Russ.) Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области. Российский кардиологический журнал. 2018;4(4):43-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-43-48.
30. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalos F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006056. doi:10.1161/JAHA.117.006056.
31. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. Hypertension. 2021;77:692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
32. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA, on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130.
33. Logunova N, Karpov Yu, Khomitskaya Yu, B. Kvasnikov B. Baseline characteristics, antihypertensive effectiveness, and treatment adherence in hypertensive patients depending on age: post-hoc analysis of the tricolor study. J Hypert. 2022;40(Suppl 1):e98.
34. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. Presse Med. 2001;30(21):1044-8.
35. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, et al. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open. 2020;10:e036418. doi:10.1136/bmjopen-2019-036418.
36. Tibebe A, Mengistu D, Bulto LN. Adherence to prescribed antihypertensive medications and associated factors for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. Int J Health Sci. 2017;11:47-52.
37. Boitsov SA, Karpov YuA, Burtsev YuP, Khomitskaya YuV, on behalf of all participants of the STYLE study. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and perindopril depending on the doses used in patients with arterial hypertension and stable coronary heart disease in real clinical practice (STYLE Study). Atmosphere. Cardiology News. 2021;1:30-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Бурцев Ю.П., Хомичкая Ю.В. от имени всех участников исследования СТИЛЬ. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в зависимости от используемых доз у пациентов с артериальной гипертензией и Стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике (исследование СТИЛЬ). Атмосфера. Новости Кардиологии 2021;1:30-8. doi:10.24412/2076-4189-2021-12344.
38. Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, et al. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. Adv Ther. 2021;38:3299-313. doi:10.1007/s12325-021-01754-2.
39. Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow, Medical information Agency, 2016. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
40. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messeri FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med. 2007;120:713-9. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
41. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
42. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J. 2018;39(40):3654-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy420.
43. Morozova TE, Samokhina EO. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4184. (In Russ.) Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4184. doi:10.15829/1560-4071-2020-4184.

## The effect of ticagrelor and clopidogrel on angiographic parameters according to diabetic status in patients with ST elevation myocardial infarction

Faruk Aydinylmaz<sup>1</sup>, Hamza Sunman<sup>2</sup>, Engin Algül<sup>2</sup>, Ayşenur Özkaya İbiş<sup>2</sup>, Nail Burak Özbeyaz<sup>3</sup>, İlkin Guliyev<sup>4</sup>, Muhammed Erzurum<sup>2</sup>, Tolga Çimen<sup>2</sup>, Murat Tulmaç<sup>2</sup>

**Aim.** We aimed to compare post-interventional angiographic outcomes of ticagrelor versus clopidogrel according to glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) levels in patients with ST-elevation myocardial infarction.

**Material and methods.** The study included a total of 532 patients, with 334 receiving ticagrelor (62,8%) and 198 clopidogrel (37,2%). Diabetic status of the patients was assessed with HbA<sub>1c</sub>. TIMI flow grade and TIMI frame count were calculated and compared between two groups.

**Results.** TIMI flow grade 3 was higher and TFC was lower after percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery in patients treated with ticagrelor compared to clopidogrel (89,2% vs. 73,7%;  $p < 0,001$ , 20 vs. 24;  $p < 0,001$ ). There was a positive correlation between the increases in HbA<sub>1c</sub> and TFC levels in the whole group ( $r = 0,225$ ;  $p = 0,004$ ). In subgroup analysis, higher HbA<sub>1c</sub> levels did not affect TFC in patients using ticagrelor ( $r = -0,060$ ;  $p = 0,326$  for patients with no-reflow,  $r = -0,133$ ;  $p = 0,321$  for patients with TIMI-3 flow). While level of HbA<sub>1c</sub> did not affect TFC in patients with TIMI-3 flow, the presence of post-procedural no-reflow caused worsening of TFC in patients using clopidogrel as HbA<sub>1c</sub> levels increased ( $r = 0,374$ ;  $p = 0,005$ ).

**Conclusion.** Ticagrelor was found to be better in terms of angiographic parameters regardless of diabetes.

**Keywords:** ticagrelor, TIMI flow grade, TIMI frame count.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Erzurum Bolge Training and Research Hospital, Cardiology, Erzurum; <sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara Diskapi Training and Research Hospital, Cardiology, Ankara; <sup>3</sup>Cardiology clinics, Pursaklar State Hospital, Ankara; <sup>4</sup>Cardiology clinics, MedicalPark Hospital, Tokat, Turkey.

Faruk Aydinylmaz\* ORCID: 0000-0003-1088-3559, Hamza Sunman ORCID: 0000-0002-9824-469X, Engin Algül ORCID: 0000-0003-1539-4738, Ayşenur Özkaya İbiş ORCID: 0000-0002-9535-5124, Nail Burak Özbeyaz ORCID: 0000-0004-7132-4286, İlkin Guliyev ORCID: 0000-0002-5528-4480, Muhammed Erzurum ORCID: 0000-0002-0911-1271, Tolga Çimen ORCID: 0000-0002-3374-2583, Murat Tulmaç ORCID: 0000-0001-7491-5447.

\*Corresponding author: faruk\_aydinylmaz@hotmail.com

BMI — body mass-index, CI — confidence interval, DM — diabetes mellitus, HbA<sub>1c</sub> — glycosylated hemoglobin, HT — hypertension, IPA — platelet inhibition, LAD — left anterior descending artery, MI — myocardial infarction, NR — no-reflow, OR — odds ratio, RCA — right coronary artery, PCI — percutaneous coronary intervention, PPCI — primary PCI, STEMI — ST elevated MI, TFC — TIMI frame count.

**Received:** 16.04.2022

**Revision Received:** 15.06.2022

**Accepted:** 23.06.2022



**For citation:** Faruk Aydinylmaz, Hamza Sunman, Engin Algül, Ayşenur Özkaya İbiş, Nail Burak Özbeyaz, İlkin Guliyev, Muhammed Erzurum, Tolga Çimen, Murat Tulmaç. The effect of ticagrelor and clopidogrel on angiographic parameters according to diabetic status in patients with ST elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5021. doi:10.15829/1560-4071-2022-5021. EDN CFGWPQ

## Влияние тикагрелора и клопидогреля на ангиографические показатели в зависимости от статуса сахарного диабета у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Faruk Aydinylmaz<sup>1</sup>, Hamza Sunman<sup>2</sup>, Engin Algül<sup>2</sup>, Ayşenur Özkaya İbiş<sup>2</sup>, Nail Burak Özbeyaz<sup>3</sup>, İlkin Guliyev<sup>4</sup>, Muhammed Erzurum<sup>2</sup>, Tolga Çimen<sup>2</sup>, Murat Tulmaç<sup>2</sup>

**Цель.** Сравнить результаты ангиографии при применении тикагрелора и клопидогреля в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

**Материал и методы.** Всего в исследование было включено 532 пациента, из них 334 получали тикагрелор (62,8%) и 198 – клопидогрель (37,2%). Статус сахарного диабета оценивался по уровню HbA<sub>1c</sub>. Степень кровотока (TIMI flow grade) и степень антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI frame count, TFC) рассчитывали и сравнивали между двумя группами.

**Результаты.** У пациентов, получавших тикагрелор, кровоток 3 степени по TIMI регистрировался чаще, а показатель TFC был меньше после чрескожного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии, по сравнению с клопидогрелем (89,2% vs 73,7%;  $p < 0,001$ , 20 vs 24;  $p < 0,001$ ). Отмечена положительная корреляционная связь между повышением уровня HbA<sub>1c</sub> и TFC во всей группе ( $r = 0,225$ ;  $p = 0,004$ ). При анализе подгрупп более высокие уровни HbA<sub>1c</sub> не влияли на TFC у пациентов, принимавших тикагрелор ( $r = -0,060$ ;  $p = 0,326$  для пациентов с феноменом отсутствия дистального коронарного кровотока (no-reflow),  $r = -0,133$ ;  $p = 0,321$  для пациентов с кровотоком 3 степени по TIMI). В то время как уровень HbA<sub>1c</sub> не влиял на TFC у пациентов с кровотоком 3 степени по TIMI, наличие феномена no-reflow было связано с ухудшением TFC у пациентов, принимавших клопидогрель, по мере увеличения уровня HbA<sub>1c</sub> ( $r = 0,374$ ;  $p = 0,005$ ).

**Заключение.** Было установлено, что прием тикагрелора связан с более благоприятными ангиографическими показателями независимо от сахарного диабета.

**Ключевые слова:** тикагрелор, степень кровотока по TIMI, степень антеградного кровотока по количеству кадров.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Erzurum Bolge Training and Research Hospital, Cardiology, Erzurum; <sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara Diskapi Training and Research Hospital, Cardiology, Ankara; <sup>3</sup>Cardiology clinics, Pursaklar State Hospital, Ankara; <sup>4</sup>Cardiology clinics, MedicalPark Hospital, Tokat, Turkey.

Faruk Aydinylmaz\* ORCID: 0000-0003-1088-3559, Hamza Sunman ORCID: 0000-0002-9824-469X, Engin Algül ORCID: 0000-0003-1539-4738, Ayşenur Özkaya İbiş ORCID: 0000-0002-9535-5124, Nail Burak Özbeyaz ORCID: 0000-0004-7132-4286, İlkin Guliyev ORCID: 0000-0002-5528-4480, Muhammed Erzurum ORCID: 0000-0002-0911-1271, Tolga Çimen ORCID: 0000-0002-3374-2583, Murat Tulmaç ORCID: 0000-0001-7491-5447.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
faruk\_aydinyilmaz@hotmail.com

Рукопись получена 16.04.2022

Рецензия получена 15.06.2022

Принята к публикации 23.06.2022

**Для цитирования:** Faruk Aydınyılmaz, Hamza Sunman, Engin Algül, Ayşenur Özkaya İbiş, Nail Burak Özbeyaz, İlkin Guliyev, Muhammed Erzurum, Tolga Çimen, Murat Tulmaç. Влияние тикагрелора и клопидогреля на ангиографические показатели в зависимости от статуса сахарного диабета у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5021. doi:10.15829/1560-4071-2022-5021. EDN CFGWPQ

The major cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus (DM) is primarily cardiovascular disease [1]. The presence of diabetes is an independent predictor of early and late mortality after acute myocardial infarction (MI) [2]. Diabetes is also considered a highly vascular disease with both microvascular and macrovascular complications [3]. The glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) is an important blood parameter in the diagnosis of DM and determination of blood glucose control. HbA<sub>1c</sub> level is an important predictor of mortality and morbidity in patients with acute coronary syndrome and it can also provide an insight into the effectiveness of antiplatelet therapy [4, 5]. Therefore, intensified platelet inhibition is needed in patients with elevated HbA<sub>1c</sub> levels undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [6].

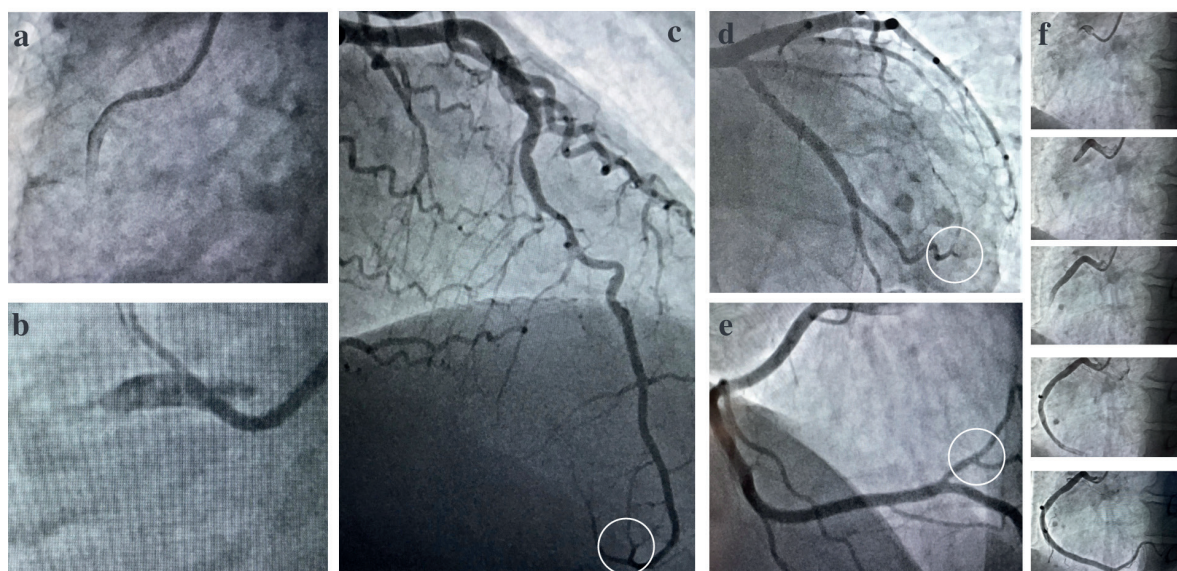
Primary PCI (PPCI) promotes an earlier and sustained restoration of epicardial flow in the target vessel in the treatment of acute MI [7]. TIMI flow grade and TIMI frame count (TFC), which evaluates angiographic coronary blood flow as a result of primary PCI, is an important scoring system associated with the development of heart failure, impaired left ventricular ejection fraction and mortality after ST elevated MI (STEMI) [8, 9]. Ticagrelor is an oral non-thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibiting agent with a reversible and direct action on the receptor that provides faster, greater, and more consistent platelet inhibition than clopidogrel [10]. In the subgroup of the Platelet Inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial, ticagrelor reduced the primary endpoint — a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke — compared to clopidogrel by 12% [11]. Although there are studies in the literature showing that ticagrelor is appropriate treatment option for acute myocardial infarction, limited data showing the effect of ticagrelor on angiographic markers of epicardial reperfusion in patients with DM [12]. In our study, we aimed to investigate the effect of ticagrelor on angiographic parameters according to HbA<sub>1c</sub> levels in patients with STEMI.

### Material and methods

**Study Population.** This retrospective study was conducted in patients with STEMI who underwent primary PCI. STEMI was defined as typical angina >20 minutes with ST segment elevation >0,1 mV in at least two consecutive electrocardiography leads. Clopidogrel (600 mg) or ticagrelor (180 mg) with aspirin (300 mg) were administered to each patient at the time of diagnosis in emergency department and rapidly transferred to

catheterization laboratory approximately in 5 minutes. Patient groups were not randomized, antiplatelet loading was performed according to the clinician's preference. During primary PCI, unfractionated heparin was administered at the appropriate dose. Demographic, clinical, and laboratory parameters including age, gender, presence of hypertension (HT) and DM, smoking status, body mass index (BMI), the levels of HbA<sub>1c</sub>, blood glucose and serum creatinine, lipid profile, and complete blood count parameters were obtained from the hospital records. Patients with history of coronary artery bypass surgery, malignancy, oral anticoagulant use, prior use of antiplatelets, history of cerebrovascular event, those diagnosed with hemoglobinopathy or chronic liver disease were excluded from the study. The study was conducted following principles of the Declaration of Helsinki for Human Research and approved by the institutional ethics committee.

**Percutaneous Coronary Intervention Procedure and Evaluation.** Coronary angiography was routinely performed through the femoral approach using Judkins catheters (Philips DCI-SX Integris Monoplane system). Primer PCI was applied to the culprit vessel in all patients. The lesions were prepared in accordance to German Consensus recommendations of a balloon/vessel diameter ratio of 0,8-1,0, with the aim of achieving a final diameter [13]. Patients who underwent PCI were treated with direct stenting if possible, otherwise stent implantation was done after balloon angioplasty. Angiograms were recorded at 15 frames/s. The calculated value was doubled to reach the standardized 30 frames/second. The TIMI flow grade was assessed as previously defined at the TIMI Angiographic Core Laboratory [14]. Frame counts were determined by the method described previously by Gibson CM, et al. [15]. Briefly, the first frame used for TIMI frame counting is the frame in which dye fully enters the artery (Figure 1b). The last frame is defined as the frame when dye first enters the distal landmark branch. These landmarks are as follows: the distal bifurcation known as the "moustache", "pitch fork" or "whale's tail" in the left anterior descending artery (LAD) (Figure 1c), the distal branch of the lateral left ventricular wall artery furthest from the coronary ostium in the circumflex artery (Figure 1d) and the first branch of the posterolateral artery in the right coronary artery (RCA) (Figure 1e). These frame counts are corrected for the longer length of the LAD by dividing by 1,7 to arrive at the corrected TIMI frame count. The term of no-reflow (NR) was defined by TIMI <3 on the last



**Figure 1.** Calculating TIMI frame counts. When dye touches one or no borders, the frame count is 0 (a). The first counting frame (b) is the image where the contrast advances and fills at least 70% of the diameter of the arterial ostium. The last frame is the image where the contrast begins to fill the final landmark. Final landmark is Whales's tail or pitchfork or most distal branch at apex for LAD (c), last branch of most distal OM for CX (d) and first branch of posterolateral artery for RCA (e). In the absence of myocardial infarction normal frame count of RCA is  $21 \pm 3,1$  (f).

angiogram [16]. Measurements were made with a Philips Inturis Suite R2.2 by an independent observer blinded to the medical treatment of the patients.

**Statistical analysis.** Statistical analyses were performed using SPSS statistical software for Windows 20 (IBM SPSS Inc., USA). Distributional properties of the variables were assessed using the Shapiro-Wilk test. Student t-test was used to analyze the normally distributed variables that were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed variables that were expressed as median (interquartile range). Correlation coefficients were evaluated using Spearman's rank to investigate the relationship between  $HbA_{1c}$  and TFC. The parameters that may be clinically related with TFC were first evaluated by univariable regression analysis. Then, a multivariable regression analysis including the variables with a p-value  $\leq 0,25$  at univariate analysis was performed. In the power analysis made by considering the TIMI-frame count values in the clopidogrel and ticagrelor groups; assuming an alpha of 0,05 and a power of 90%, we calculated that the number sufficient to detect the postulated effect size difference was 189 patients per group (total 378). The power of our study was 0,96. P values  $< 0,05$  were considered statistically significant.

## Results

A total of 573 patients were assessed with a diagnosis of STEMI. Seventeen patients were excluded due to a history of coronary artery bypass surgery, 10 patients due to need for surgery after angiography and 13 patients for other reasons (chronic total occlusion, vasospastic MI,

subacute MI). After the evaluation regarding the exclusion criteria, the remaining 532 patients were divided into two groups according to receiving ticagrelor (334, 62,8%) or clopidogrel (198, 37,2%). The mean age ( $62,2 \pm 14$  vs.  $58 \pm 12$ ;  $p < 0,001$ ), heart rate ( $80,4 \pm 17,6$  vs.  $75,7 \pm 15,6$ ;  $p = 0,001$ ), rates of HT (54,5% vs. 42,5%;  $p = 0,007$ ), and DM (33,3% vs. 25,1%;  $p = 0,043$ ) were higher in patients using clopidogrel compared to ticagrelor. On the other hand, smoking (63,5% vs. 36,4%;  $p < 0,001$ ), and hemoglobin level ( $14,8 \pm 1,8$  vs.  $14,2 \pm 2,1$ ;  $p = 0,001$ ) were higher in ticagrelor group than in clopidogrel group. Otherwise, the groups had no significant differences in terms of sex, BMI, blood pressure, glucose, creatinine, troponin,  $HbA_{1c}$ , lipid profile, and ejection fraction. Table 1 summarizes the patients' baseline characteristics.

Angiographic parameters are shown in Table 2. Accordingly; infarct related arteries were mostly LAD (43,8%) and RCA (37,4%). One stent was implanted in 69,7%, two stents in 20,5% and three or more stents in 3,8% of the patients. The infarct related artery did not differ significantly between the two groups ( $p = 0,461$ ). Post dilation was performed in 38,7% ( $n = 206$ ) of the patients and thrombus aspiration rate was 9,8% ( $n = 52$ ). Basal TIMI flow was grade 0 in 66,9% of the patients and after the procedure TIMI flow grade 3 was achieved in 83,5%. Pre-procedural TIMI flow grade was similar and there was no significant difference as expected.

There was no significant difference in terms of stent diameter, stent length, post-dilatation, and thrombus aspiration before the procedure between the two groups. Presence of TIMI flow grade 2 was higher (21,2% vs. 9,3%;  $p < 0,001$ ) and post-procedural TIMI flow grade 3 was

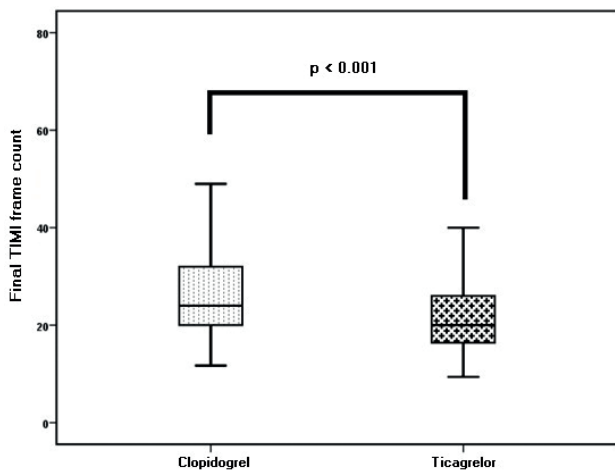
Table 1

Baseline characteristics of the patients

|                                         | All patients<br>n=532 | Clopidogrel<br>n=198 | Ticagrelor<br>n=334 | P value |
|-----------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Age (years), mean±SD                    | 59,5±12,9             | 62,2±1,4             | 58±1,2              | <0,001  |
| Male, n (%)                             | 391 (73,5)            | 138 (69,7)           | 253 (75,7)          | 0,126   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean±SD       | 27,7±4,4              | 27,8±4,2             | 27,6±4,6            | 0,620   |
| Smoking, n (%)                          | 284 (53,4)            | 72 (36,4)            | 212 (63,5)          | <0,001  |
| Hypertension, n (%)                     | 250 (47,0)            | 108 (54,5)           | 142 (42,5)          | 0,007   |
| Diabetes mellitus, n (%)                | 150 (28,2)            | 66 (33,3)            | 84 (25,1)           | 0,043   |
| Previous history of CAD, n (%)          | 111 (20,9)            | 38 (19,2)            | 73 (21,9)           | 0,465   |
| Previous anti-platelet exposure, n (%)  | 74 (13,9)             | 25 (12,6)            | 49 (14,6)           | 0,510   |
| Previous anticoagulant use, n (%)       | 5 (0,9)               | 2 (1,0)              | 3 (0,8)             | 0,897   |
| Heart rate (bpm), mean±SD               | 77,4±16,5             | 80,4±17,6            | 75,7±15,6           | 0,001   |
| SBP (mmHg), mean±SD                     | 132,1±27,0            | 129,8±28,6           | 133,6±25,9          | 0,118   |
| DBP (mmHg), mean±SD                     | 79,9±16,0             | 78,2±15,6            | 81±16,1             | 0,057   |
| Hemoglobin (g/dL), mean±SD              | 14,6±1,9              | 14,2±2,1             | 14,8±1,8            | 0,001   |
| Platelet (10 <sup>3</sup> /μL), mean±SD | 259,1±67,3            | 256,5±56,0           | 260,6±73,1          | 0,496   |
| Glucose (mg/dL), median (IQR)           | 129 (105-171)         | 131 (103-180)        | 129 (106-167)       | 0,919   |
| Creatinine (mg/dL), median (IQR)        | 1,04 (0,91-1,19)      | 1,05 (0,89-1,25)     | 1,03 (0,92-1,16)    | 0,226   |
| Sodium (mmol/L), mean±SD                | 136,6±2,6             | 136,7±2,4            | 136,6±2,6           | 0,676   |
| Potassium (mmol/L), mean±SD             | 4,1±0,5               | 4,1±0,5              | 4,1±0,4             | 0,436   |
| ALT (U/L), median (IQR)                 | 45,5 (25-86)          | 47 (25-86)           | 45 (24-86)          | 0,956   |
| LDL (mg/dL), mean±SD                    | 130,6±34,1            | 127,1±34,3           | 132,5±33,8          | 0,081   |
| Troponin (ng/mL), median (IQR)          | 28,6 (8,0-91,2)       | 33,9 (8,6-98,7)      | 27,7 (7,3-80,1)     | 0,736   |
| HbA <sub>1c</sub> , mean±SD             | 6,9±2,0               | 6,9±2,0              | 6,8±1,9             | 0,522   |
| LVEDD (cm), mean±SD                     | 4,7±0,4               | 4,7±0,4              | 4,7±0,4             | 0,677   |
| LVEF (%), mean±SD                       | 45,3±9,1              | 44,6±9,9             | 45,7±8,5            | 0,208   |

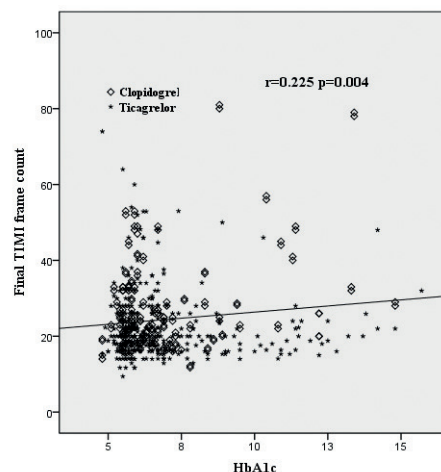
**Note:** the data without normal distribution is presented as median (interquartile range-IQR).

**Abbreviations:** ALT — alanine aminotransferase, BMI — body mass index, CAD — coronary artery disease, DBP — diastolic blood pressure, HbA<sub>1c</sub> — hemoglobin A1c, LDL — low density lipoprotein, LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter, LVEF — left ventricular ejection fraction, SBP — systolic blood pressure, SD — standard deviation.



**Figure 2.** Comparison of the two antiplatelets according to their effects on TIMI frame count. Post procedural no-reflow rate and median of TIMI frame count were lower in ticagrelor group than in clopidogrel group (20 vs. 24;  $p=0,001$ ).

lower (73,7% vs. 89,2%;  $p<0,001$ ) in clopidogrel-treated patients compared to those using ticagrelor. The median TFC was higher in clopidogrel-treated patients compared to those using ticagrelor (24 vs. 20;  $p<0,001$ ) (Figure 2).



**Figure 3.** Statistically significant and positive correlation between the increases in HbA<sub>1c</sub> and TIMI frame count in the whole group ( $r=0,225$ ,  $p=0,004$ ).

There was a positive correlation between the increases in HbA<sub>1c</sub> levels and TFC in the whole study group ( $r=0,225$ ;  $p=0,004$ ) (Figure 3). A significant positive correlation was found between HbA<sub>1c</sub> levels

Table 2

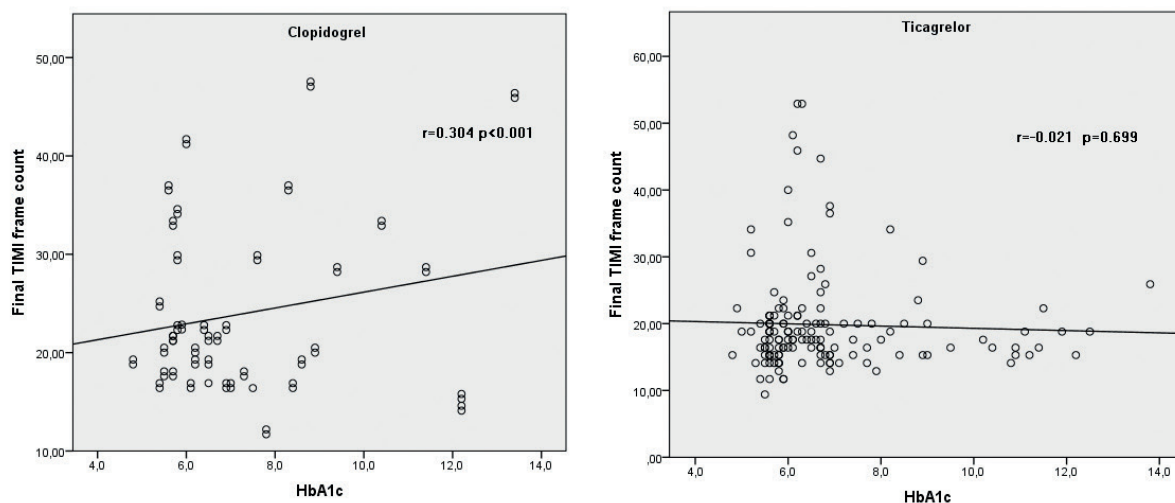
## Angiographic characteristics of patients

|                                                       | All patients<br>n=532 | Clopidogrel<br>n=198 | Ticagrelor<br>n=334 | P value |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Culprit lesion location, n (%)                        |                       |                      |                     | 0,461   |
| Left anterior descending                              | 233 (43,8)            | 88 (44,4)            | 145 (43,4)          |         |
| Left circumflex                                       | 83 (15,6)             | 36 (18,2)            | 47 (14,1)           |         |
| Right coronary artery                                 | 199 (37,4)            | 70 (35,4)            | 129 (38,6)          |         |
| Diagonal                                              | 11 (2,1)              | 2 (1,0)              | 9 (2,7)             |         |
| Other                                                 | 6 (1,2)               | 2 (1,0)              | 4 (1,2)             |         |
| No stent, n (%)                                       | 32 (6,0)              | 10 (5,1)             | 22 (6,6)            | 0,914   |
| 1, n (%)                                              | 371 (69,7)            | 138 (69,7)           | 233 (69,8)          |         |
| 2, n (%)                                              | 109 (20,5)            | 42 (21,2)            | 67 (20,1)           |         |
| 3+, n (%)                                             | 20 (3,8)              | 8 (4,0)              | 12 (3,6)            |         |
| Stent diameter, median (min-max)                      | 3 (2,0-4,5)           | 3 (2-4,5)            | 3 (2-4,5)           | 0,078   |
| Stent length, median (min-max)                        | 25 (4-104)            | 25 (12-89)           | 25 (4-104)          | 0,301   |
| Post-dilatation, n (%)                                | 206 (38,7)            | 82 (41,4)            | 124 (37,1)          | 0,326   |
| Manual thrombus aspiration, n (%)                     | 52 (9,8)              | 18 (9,1)             | 34 (10,2)           | 0,683   |
| Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, n (%)                | 159 (29,8)            | 67 (33,8)            | 92 (27,5)           | 0,125   |
| Iv narcotics, n (%)                                   | 16 (0,3)              | 5 (0,2)              | 11 (0,3)            | 0,616   |
| Initial TIMI flow grade, n (%)                        |                       |                      |                     |         |
| 0                                                     | 356 (66,9)            | 134 (67,7)           | 222 (66,5)          | 0,172   |
| 1                                                     | 46 (8,6)              | 16 (8,1)             | 30 (9,0)            |         |
| 2                                                     | 86 (16,2)             | 26 (13,1)            | 60 (18,0)           |         |
| 3                                                     | 44 (8,3)              | 22 (11,1)            | 22 (6,6)            |         |
| Final TIMI flow grade, n (%)                          |                       |                      |                     |         |
| 0                                                     | 2 (0,4)               | -                    | 2 (0,6)             | <0,001  |
| 1                                                     | 13 (2,4)              | 10 (5,1)             | 3 (0,9)             |         |
| 2                                                     | 73 (13,7)             | 42 (21,2)            | 31 (9,3)            |         |
| 3                                                     | 444 (83,5)            | 146 (73,7)           | 298 (89,2)          |         |
| In-hospital bleeding events*                          |                       |                      |                     |         |
| Major                                                 | 7 (1,3)               | 2 (1,0)              | 5 (1,5)             | 0,934   |
| Minor                                                 | 16 (3,0)              | 5 (2,5)              | 11 (3,2)            | 0,811   |
| Symptom to wire crossing time (minutes), median (IQR) | 125 (103-165)         | 121 (103-160)        | 130 (104-168)       | 0,340   |
| Door to wire crossing time (minutes), median (IQR)    | 57 (47-75)            | 52 (44-72)           | 60 (49-76)          | 0,019   |
| Initial TIMI frame count, median (IQR)                | 42 (32-56)            | 42 (32-53)           | 42 (32-56)          | 0,863   |
| Final TIMI frame count, median (IQR)                  | 21 (18-28)            | 24 (20-32)           | 20 (16-26)          | <0,001  |

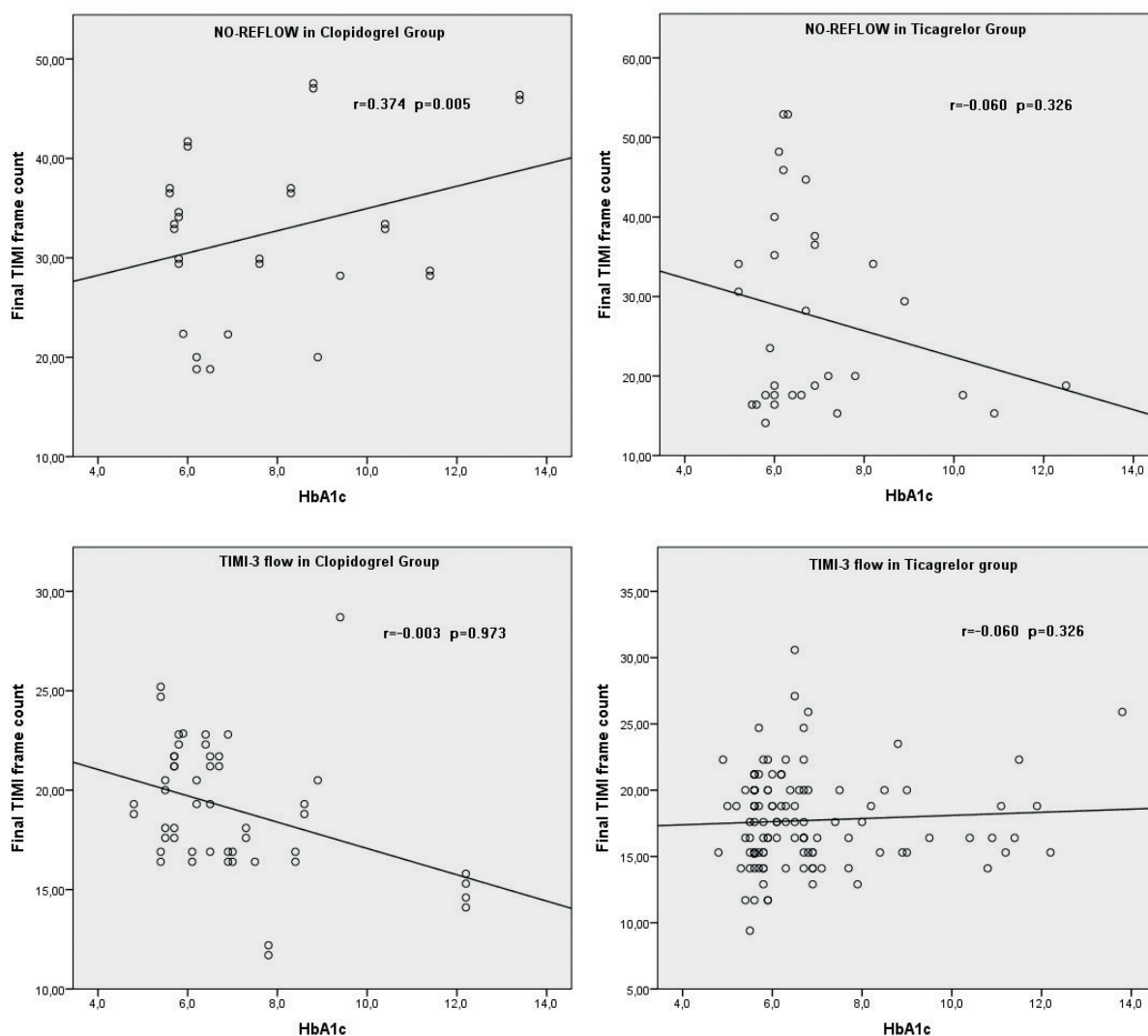
**Note:** \* — major bleeding was defined if one of the following holds: fatal bleeding, intracranial bleeding, intraocular bleeding, retroperitoneal bleeding, bleeding with hemodynamic compromise, >5 cm hematoma, hemoglobin drop (g/dL)  $\geq 4$ , bleeding not corresponding to these values was considered minor.

and post-procedure TFC in clopidogrel users ( $r=0,304$ ;  $p<0,001$ ). But no significant such relationship was found in ticagrelor users ( $r=-0,021$ ;  $p=0,699$ ) (Figure 4). Furthermore, it was observed that TFC did not change with higher HbA<sub>1c</sub> level in both ticagrelor and clopidogrel groups in patients with normal coronary flow at the end of the primary PCI ( $r=-0,060$ ;  $p=0,326$ ,  $r=-0,003$ ;  $p=0,973$  respectively). In patients using ticagrelor, higher HbA<sub>1c</sub> levels did not affect TFC whether or not TIMI-3 flow was achieved ( $r=-0,060$ ,  $p=0,326$ ;  $r=-0,133$ ,  $p=0,321$ , respectively). However, there was significant correlation between HbA<sub>1c</sub> level and TFC in the clopidogrel group with NR unlike in patients with TIMI-3 flow at the end of the procedure ( $r=0,374$ ;  $p=0,005$ ,  $r=-0,003$ ;  $p=0,973$ ) (Figure 5).

When age, gender, HbA<sub>1c</sub> level, heart rate, blood pressure, low density lipoprotein level, presence of HT and smoking were selected as potential covariates, in the multivariable regression analysis HbA<sub>1c</sub> level was found to be the independent predictors of TFC in patients using clopidogrel with NR (odds ratio (OR): 2,30, 95% confidence interval (CI): 0,70-3,90,  $p=0,006$ ). However, there was no predictive role of HbA<sub>1c</sub> for TFC in patients using clopidogrel with TIMI-3 flow and in ticagrelor group irrespective of TIMI flow (OR: 0,35, 95% CI: -0,28-0,98,  $p=0,275$  for clopidogrel group with TIMI-3 flow; OR: -0,18, 95% CI: -0,26-2,26,  $p=0,879$  for ticagrelor group with NR; OR: -0,14, 95% CI: -0,32-0,95,  $p=0,930$  for ticagrelor group with TIMI-3 flow) (Table 3). On the other hand, when predictors of TFC



**Figure 4.** There was a statistically significant and positive correlation between HbA<sub>1c</sub> and post-procedural TFC levels in clopidogrel group ( $r=0.304$ ;  $p<0.001$ ), this relation was not observed in ticagrelor group ( $r=0.021$ ;  $p=0.699$ ).



**Figure 5.** In ticagrelor and clopidogrel groups who had TIMI-3 flow at the end of the procedure, there was no correlation between HbA<sub>1c</sub> levels and TFC. Furthermore, no relationship was found between HbA<sub>1c</sub> and TFC in the ticagrelor group, whether or not "TIMI-3 flow" was provided. In contrast, in the clopidogrel group who had no-reflow, HbA<sub>1c</sub> was significantly related with post-procedural TFC ( $r=0.374$ ;  $p=0.005$ ).

Table 3

## Independent risk factors to predict no-reflow

| Risk Factors                                                                                                                            | All Patients      |         | Clopidogrel      |         | Ticagrelor       |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|------------------|---------|------------------|--------|
|                                                                                                                                         | OR (95% CI)       | p       | OR (95% CI)      | p       | OR (95% CI)      | p      |
| Univariable regression analysis                                                                                                         |                   |         |                  |         |                  |        |
| Age                                                                                                                                     | 1,04 (1,03-1,06)  | <0,001* | 1,05 (1,03-1,08) | <0,001* | 1,03 (1,01-1,05) | 0,011* |
| Body mass index                                                                                                                         | 1,05 (0,99-1,09)  | 0,058   | 1,10 (1,02-1,18) | 0,017*  | 1,01 (0,95-1,08) | 0,683  |
| Smoking status                                                                                                                          | 0,41 (0,27-0,62)  | 0,001*  | 0,56 (0,30-1,07) | 0,079   | 0,41 (0,23-0,72) | 0,002* |
| Alanine transaminase                                                                                                                    | 1,03 (1,01-1,04)  | 0,001*  | 1,03 (1,01-1,05) | 0,013*  | 1,02 (1,01-1,05) | 0,026* |
| Troponin                                                                                                                                | 1,10 (1,08-1,20)  | <0,001* | 1,20 (1,10-1,30) | <0,001* | 1,12 (1,10-1,18) | 0,012* |
| HbA <sub>1c</sub>                                                                                                                       | 1,14 (1,03-1,025) | 0,009*  | 1,19 (1,02-1,38) | 0,024*  | 1,10 (0,96-1,25) | 0,166  |
| Ejection Fraction                                                                                                                       | 0,97 (0,95-0,99)  | 0,013*  | 0,97 (0,94-1,00) | 0,08    | 0,98 (0,94-1,01) | 0,139  |
| Anti-platelet therapy                                                                                                                   |                   |         |                  |         |                  |        |
| Clopidogrel                                                                                                                             | ref               |         | -                | -       | -                | -      |
| Ticagrelor                                                                                                                              | 0,49 (0,33-0,74)  | 0,001*  | -                | -       | -                | -      |
| Angiographic findings                                                                                                                   |                   |         |                  |         |                  |        |
| Culprit lesion                                                                                                                          |                   |         |                  |         |                  |        |
| Left anterior descending                                                                                                                | ref               |         | ref              |         | ref              |        |
| Left circumflex                                                                                                                         | 0,58 (0,31-1,07)  | 0,082   | 0,58 (0,25-1,36) | 0,21    | 0,50 (0,19-1,27) | 0,145  |
| Right coronary artery                                                                                                                   | 0,52 (0,33-0,82)  | 0,005*  | 0,41 (0,20-0,84) | 0,015*  | 0,62 (0,34-1,15) | 0,131  |
| Stent length                                                                                                                            | 1,20 (1,10-1,30)  | 0,004*  | 1,20 (1,05-1,40) | 0,044*  | 1,20 (1,01-1,40) | 0,037* |
| Post-dilatation                                                                                                                         | 1,72 (1,14-2,58)  | 0,009*  | 2,02 (1,10-3,72) | 0,024*  | 1,44 (0,82-2,53) | 0,203  |
| Door-to-wire crossing time                                                                                                              | 1,10 (1,02-1,17)  | 0,017*  | 1,10 (0,99-1,17) | 0,0118  | 1,13 (1,02-1,24) | 0,022* |
| Multivariate regression analysis                                                                                                        |                   |         |                  |         |                  |        |
| Age                                                                                                                                     | 1,05 (1,03-1,07)  | <0,001* | 1,05 (1,02-1,08) | 0,001*  | 1,03 (1,01-1,06) | 0,014* |
| Troponin                                                                                                                                | 1,10 (1,08-1,20)  | <0,001* | 1,20 (1,10-1,30) | <0,001* | 1,10 (1,02-1,20) | 0,017* |
| HbA <sub>1c</sub>                                                                                                                       | 1,12 (1,01-1,25)  | 0,038*  | 1,22 (1,03-1,48) | 0,046*  | -                | -      |
| Nagelkerke R <sup>2</sup> =0,270; p<0,001      Nagelkerke R <sup>2</sup> =0,269; p<0,001      Nagelkerke R <sup>2</sup> =0,267; p<0,001 |                   |         |                  |         |                  |        |

**Abbreviations:** CI — confidence interval, HbA<sub>1c</sub> — glycosylated hemoglobin, OR — odds ratio.

Table 4

## Linear regression analyses of potential variables related to TFC in patients with no-reflow

| Variables                                        | Univariable analysis<br>β (95% CI) p |        | Multivariable analysis<br>β (95% CI) p |       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------------------------------|-------|
| Patients with HbA <sub>1c</sub> <6,5%            |                                      |        |                                        |       |
| Anti-platelet agent                              | -4,63 (-6,94 — -2,31)                | <0,001 | 0,64 (-6,11-7,39)                      | 0,849 |
| Age                                              | 0,16 (0,08-0,24)                     | <0,001 | -0,11 (-0,44-0,21)                     | 0,479 |
| BMI                                              | -0,17 (-0,44-0,10)                   | 0,218  | -0,86 (-1,76 — -0,04)                  | 0,063 |
| ALT                                              | 0,01 (-0,01-0,02)                    | 0,082  | -0,01 (-0,06-0,03)                     | 0,595 |
| Smoking                                          | 4,17 (1,88-6,45)                     | <0,001 | 7,24 (-1,18-15,67)                     | 0,090 |
| Troponin                                         | 0,04 (0,00-0,07)                     | 0,010  | 0,13 (0,04-0,22)                       | 0,003 |
| Door to wiring time                              | 0,01 (0,00-0,01)                     | 0,097  | 0,00 (-0,01-0,01)                      | 0,757 |
| Patients with HbA <sub>1c</sub> ≥6,5%            |                                      |        |                                        |       |
| Anti-platelet agent (clopidogrel as a reference) | -6,30 (-9,34 — -3,26)                | <0,001 | -9,69 (-18,90 — -0,47)                 | 0,040 |
| Age                                              | 0,12 (-0,01-0,26)                    | 0,064  | 0,21 (-0,32-0,75)                      | 0,434 |
| ALT                                              | 0,01 (0,00-0,02)                     | 0,055  | 0,02 (-0,01-0,06)                      | 0,144 |
| Smoking                                          | 3,82 (0,71-6,93)                     | 0,016  | 3,07 (-7,51-13,65)                     | 0,562 |
| Gender (female as a reference)                   | 7,95 (-1,89-17,81)                   | 0,111  | 6,24 (-3,35-15,84)                     | 0,197 |

**Abbreviations:** ALT — alanine aminotransferase, BMI — body mass-index, CI — confidence interval, HbA<sub>1c</sub> — glycosylated hemoglobin, TFC — TIMI frame count.

in patients with NR were evaluated by linear regression analysis, no effect of anti-platelet agents was found in patients with HbA<sub>1c</sub> below 6,5% (β: 0,64, CI: -6,11 to 7,39, p=0,849).

However, ticagrelor was found to be an independent predictor of low TFC in patients with HbA<sub>1c</sub> greater than 6,5 (β: -9,69, CI: -18,90 to -0,47, p=0,040) (Table 4).

## Discussion

The present study evaluated the effects of ticagrelor and clopidogrel on relation between HbA<sub>1c</sub> and post-interventional coronary flows. We found that ticagrelor was more successful than clopidogrel in post-PCI coronary flow measurements independent of HbA<sub>1c</sub> levels. In addition, clopidogrel appears to be as successful as ticagrelor when the HbA<sub>1c</sub> level is low, while its effectiveness decreased as HbA<sub>1c</sub> levels increased especially in patients with NR.

Enhanced platelet reactivity in DM patients results from a complex process of interaction between biochemical factors such as hyperglycemia, insulin resistance/deficiency, oxidative stress, endothelial dysfunction, and lipid abnormalities, all of which lead to increased expression of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors, loss of insulin-related inhibition of the P2Y<sub>12</sub> pathway, upregulation of genes involved in thrombus generation, increased generation of adhesion molecules, and several other features of increased platelet reactivity [17-19]. Overall, these observations underscore the need for optimizing platelet inhibitory effects in DM patients. Moreover, not all patients with DM have the same risks. HbA<sub>1c</sub> reflects the previous 2 to 3 months of glycemic control that represents well established pro-thrombotic conditions, as inadequate glycemic control can lead to impaired responsiveness to antiplatelet therapies [20]. HbA<sub>1c</sub> estimation clearly and quickly differentiates stress hyperglycemia from hyperglycemia of diabetes mellitus in acute coronary syndrome [21]. Each 1% rise in HbA<sub>1c</sub> results in more coronary events and more hospitalizations due to worsening of heart failure [22].

TIMI flow grade basically has been an important and consistent predictor of outcomes in STEMI patients. However, it became clear that there was variability in TIMI flow grade assessment, in particular for TIMI 2 flow. In addition, early data indicated that only one third of patients with TIMI 3 flow had a normal corrected TIMI frame count. Therefore, the concept was enhanced by the development of the TFC, a continuous and more quantitative variable for measurement of coronary artery perfusion [15]. According to our study, the positive relationship between HbA<sub>1c</sub> levels and TFC was observed only in the clopidogrel group. However, in the ticagrelor group, despite the increase in HbA<sub>1c</sub>, there was no significant change in TFC. There are several reasons for why ticagrelor is better than clopidogrel and shows the same efficacy even in high-risk diabetic patients with poor glycemic control.

As it is now widely used and known, ticagrelor is not prodrug and does not require a metabolic activation to reach its effectiveness [23]. After administration, it is swiftly adsorbed with a median time to peak concentration (T<sub>max</sub>) of 2-3 hours and it reaches 40-50% inhibition of platelet aggregation in approximately 30 minutes while it takes 2-4 hours for clopidogrel to reach a similar

efficacy rate [24-26]. The difference in effect seen in this short period of time may be one of the main factors in explaining the difference in the patient groups in which the time between taking antiplatelet therapy and PTCA is short. Ticagrelor improves post-PCI flow, because it inhibits platelet function to a greater degree and has a faster onset of action compared to clopidogrel [23]. The ONSET/OFFSET study demonstrated that platelet inhibition (IPA) was higher at 0,5 hours after loading with ticagrelor (41% vs. 8%, P<0,0001) and at all times in the first 24 hours after loading and in the maintenance phase (P<0,0001); within 1 hour of ticagrelor loading, IPA was greater than the maximum IPA achieved after clopidogrel loading [27]. In a meta-analysis, nine articles including 3,125 patients, reported the change of coronary TIMI flow of infarct-related artery after PPCI. The fixed effect model meta-analysis result showed that compared with the clopidogrel group, the preoperative loading dose ticagrelor significantly improved the number of patients whose coronary blood flow of infarct-related artery restored TIMI3 after PPCI [28]. It is believed that the main mechanism of NR/slow-flow is thrombus and plaque debris caused by stenting or balloon dilatation moving downstream, leading to distal vascular mechanical microembolization [29]. Thus, strengthening dual antiplatelet therapy, may inhibit platelet function and reduce the occurrence of microembolization by decreasing platelet adhesion to debris and improving reperfusion more effectively. Therefore, the preoperative loading dose of ticagrelor may provide potential benefits in patients with STEMI.

In DM patients, the reduced responsiveness is amplified by impaired metabolism of clopidogrel, resulting in ~40% reduced exposure to the active metabolite compared with non-DM patients [19]. There is also a proportion of patients who are poor responders to clopidogrel, including those with genetic variations, such as CYP2C19 polymorphisms [30, 31]. Because ticagrelor does not follow the same metabolic pathway as clopidogrel, this explains, at least in part, the disparity between the two drugs in terms of speed and degree of platelet reactivity in diabetic and non-diabetic patients. In addition, predicted steady-state plasma exposure of ticagrelor and its active metabolite are not affected by diabetic condition [32]. In an *in vitro* experiment, ticagrelor was increased the concentration of extracellular adenosine by inhibiting its uptake by red blood cells [33]. It has been shown that ticagrelor has adenosine-mediated pleiotropic effect which is associated with upregulation of nitric oxide release and cyclooxygenase-2 activation from endothelium via adenosine. In subjects using ticagrelor, properties of adenosine diphosphate receptor antagonism increase adenosine-related epicardial flow velocity that reduces TFC even in patients with normal coronary arteries [34, 35]. In this regard, ticagrelor significantly reduced the primary composite endpoint like all-cause

mortality, and stent thrombosis compared to clopidogrel and importantly, this clinical benefits of ticagrelor did not differ according to diabetic status.

The present study has some limitations. First, it included a relatively small number of patients. The long-term effects of research findings on cardiovascular events such as cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction are unknown, as follow-up data of all patients were not available. Myocardial perfusion grade could not be performed as myocardial blush data were not available in all patients. Finally, it was not established whether the patients were using oral antidiabetics/insulin

prior to the procedure. Nevertheless, the diabetic status of the patients was determined with a reliable biomarker, HbA<sub>1c</sub>.

## Conclusion

The present study shows that ticagrelor is an efficient antiplatelet agent in the light of angiographic data regardless of diabetic condition. However, clopidogrel efficiency was found to be lower than ticagrelor, especially in patients with NR and higher HbA<sub>1c</sub> levels.

**Relationships and Activities:** none.

## References

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;239(4):229-34. doi:10.1056/NEJM199807233390404.
- Mak K-H, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(1):171-9.
- Pamukcu HE, Hepşen S, Şahan HF, et al. Diabetic microvascular complications associated with myocardial repolarization heterogeneity evaluated by Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2020;34(12):107726. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107726.
- Neergaard-Petersen S, Hvas A-M, Grove EL, et al. The influence of haemoglobin A1c levels on platelet aggregation and platelet turnover in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132629.
- Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity during prasugrel treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing stent implantation. *Journal of cardiology.* 2019;73(3):198-203.
- Schoos MM, Dansas GD, Mehran R, et al. Impact of hemoglobin A1c levels on residual platelet reactivity and outcomes after insertion of coronary drug-eluting stents (from the ADAPT-DES Study). *The American journal of cardiology.* 2016;117(2):192-200.
- O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4):529-55.
- Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;38(3):666-71.
- Haager PK, Christott P, Heussen N, et al. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(4):532-8.
- Algül E, Sunman H, Dural M, et al. Comparison of atrial fibrillation predictors in patients with acute coronary syndrome using ticagrelor or clopidogrel. *Turkish journal of medical sciences.* 2019;49(5):1358-65.
- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European heart journal.* 2010;31(24):3006-16.
- Li Y, Zhang F, Liu L, Dang Y. Effect of Ticagrelor on TIMI, TMPG, CTFC, MACE and Cardiac Function in Patients with STEMI Undergoing PCI Treatment. *Acta Microscopica.* 2020;29(2).
- Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention.* 2011;7(Suppl K):K125-K8.
- Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine.* 1987;317(10):581-8.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.
- Abdelaziz H, Zahran M, Othman K, Wafa S. Predictors of No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2020;113(Supplement\_1):hcaa041. 12.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813.
- Conrotto F, Bertaina M, Raposeiras-Roubin S, et al. Prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndrome and diabetes: a propensity matched substudy of RENAMI. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2019;8(6):536-42.
- Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(10):1005-14.
- Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Diabetes mellitus, glucose control parameters and platelet reactivity in ticagrelor treated patients. *Thrombosis research.* 2016;143:45-9.
- Naidu YR, Sharmila Y, Nischal Y, et al. Study of HbA<sub>1c</sub> levels in acute coronary syndrome. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2015;4(77):13274-8.
- Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Archives of internal medicine.* 2008;168(15):1699-704.
- Van't Hof A, Hamm C, Rasoul S, et al. Ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) 2 trial: rationale and study design. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2007;3(3):371-80.
- Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update. *Clinical pharmacokinetics.* 2015;54(11):1125-38.
- Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(23):2503-9.
- Nylander S, Schulz R. Effects of P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists beyond platelet inhibition—comparison of ticagrelor with thienopyridines. *British journal of pharmacology.* 2016;173(7):1163-78.
- Toma N. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the anti-platelet effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study. *Maedica.* 2010;5(1):75.
- Dai W, Ye Z, Li L, Su Q. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy.* 2018;12:2039.
- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *European heart journal.* 2016;37(13):1024-33.
- Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high-and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;59(22):1928-37.
- Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *Jama.* 2011;306(20):2221-8.
- Grant P. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of internal medicine.* 2007;262(2):157-72.
- Nylander S, Femia E, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y<sub>12</sub> antagonism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013;11(10):1867-76.
- Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61(7):723-7.
- Stoel MG, Marques KM, de Cock CC, et al. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: A randomized placebo-controlled pilot study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2008;71(3):283-9.



## Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности

Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Конради А. О.<sup>1</sup>, Звартау Н. Э.<sup>1</sup>, Недогода С. В.<sup>2</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>2,3</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>1</sup>, Михайлов Е. Н.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>4</sup>, Галявич А. С.<sup>5</sup>, Дупляков Д. В.<sup>6</sup>, Саласюк А. С.<sup>2</sup>, Галагудза М. М.<sup>1</sup>

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены и являются ведущей причиной смертности населения в большинстве стран мира, несмотря на создание и совершенствование стратегий снижения сердечно-сосудистого риска. Существенная роль в развитии и эволюции сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит повышенной активности симпатической нервной системы, поэтому методы воздействия на нее являются актуальными для профилактики и терапии кардиоваскулярной патологии. В статье рассмотрены современные подходы к интервенционной и медикаментозной регуляции автономной нервной системы и нейромодуляции в профилактике и лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, тахикардии, и отражено консолидированное экспертное мнение по данным вопросам.

**Ключевые слова:** нейромодуляция, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия.

**Отношения и деятельность.** Совещание экспертов проводилось при поддержке компании ООО "Эбботт Лэбораториз" (2021г).

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; <sup>3</sup>ФГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; <sup>6</sup>ФГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Президент Российского кардиологического общества, Заслуженный деятель науки РФ, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Конради А. О. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, начальник службы анализа и перспективного планирования, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Звартау Н. Э.\* — к.м.н., с.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, зам. генерального директора по работе с регионами, начальник управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Недогода С. В. — зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, в.н.с. лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образова-

ния, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зам. директора Института сердца и сосудов по научной работе, руководитель НИЛ нейромодуляции, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, вице-президент Российского кардиологического общества, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Саласюк А. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Галагудза М. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, г.н.с. НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АИР — агонисты имидазолиновых рецепторов, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, НА — норадреналин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, АUC — площадь под фармакокинетической кривой, β-АБ — β-адреноблокатор.

Рукопись получена 04.08.2022

Принята к публикации 17.08.2022



**Для цитирования:** Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартау Н. Э., Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Михайлов Е. Н., Баранова Е. И., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Саласюк А. С., Галагудза М. М. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195. EDN CEMLOW

## Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure

Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>, Konradi A. O.<sup>1</sup>, Zvartau N. E.<sup>1</sup>, Nedogoda S. V.<sup>2</sup>, Lopatin Yu. M.<sup>2,3</sup>, Sitnikova M. Yu.<sup>1</sup>, Mikhailov E. N.<sup>1</sup>, Baranova E. I.<sup>4</sup>, Galyavich A. S.<sup>5</sup>, Duplyakov D. V.<sup>6</sup>, Salasyuk A. S.<sup>2</sup>, Galagudza M. M.<sup>1</sup>

Cardiovascular diseases are widespread and are the leading death cause in most countries, despite the creation and improvement of strategies to reduce cardiovascular risk. A significant role in the development and evolution of cardiovascular diseases belongs to sympathetic nervous system hyperactivity, and therefore the methods of effecting it are relevant for the prevention and treatment of cardiovascular pathology. The article discusses modern approaches to interventional and conservative regulation of the autonomic nervous system and neuromodulation in the prevention and treatment of hypertension, heart failure, tachyarrhythmias, as well as reflects a conjoint expert judgment on these issues.

**Keywords:** neuromodulation, hypertension, heart failure, tachyarrhythmias.

**Relationships and Activities.** The meeting of experts was held with the support of OOO Abbott Laboratories (2021).

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd; <sup>3</sup>Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; <sup>4</sup>Pavlov First State Medical University, St. Petersburg; <sup>5</sup>Kazan State Medical University, Kazan; <sup>6</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Zvartau N. E.\* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Salasyuk A. S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Galagudza M. M. ORCID: 0000-0001-5129-9944.

\*Corresponding author:  
zvartau\_ne@almazovcentre.ru

**Received:** 04.08.2022 **Accepted:** 17.08.2022

**For citation:** Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Zvartau N. E., Nedogoda S. V., Lopatin Yu. M., Sitnikova M. Yu., Mikhailov E. N., Baranova E. I., Galyavich A. S., Duplyakov D. V., Salasyuk A. S., Galagudza M. M. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195. EDN CEMLOW

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности населения в большинстве стран мира [1]. В 2010г в мире зарегистрировано 1,39 млрд пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что составляло 31,1% взрослого населения Земли [2]. Сердечной недостаточностью (СН) страдают, по данным за 2020г, ~64 млн пациентов, таким образом, распространенность заболевания составляет 8,52 случаев на 1 тыс. населения [3]. При этом, несмотря на разработку и совершенствование стратегий коррекции сердечно-сосудистого риска, заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации остается крайне высокой.

Больные ССЗ представляют собой крайне гетерогенную группу пациентов, которая так или иначе укладывается в концепцию сердечно-сосудистого континуума. Механизмы развития АГ и СН достаточно многообразны и тесно переплетены между собой. Нарушение гуморальной регуляции, эндотелиальная дисфункция, экзогенные влияния, нейрогенная дисфункция и другие важные аспекты составляют основы патогенеза большинства болезней системы кровообращения [4-6]. К настоящему времени международное научное сообщество признало существенную роль симпатической нервной системы (СНС) и автономной дисрегуляции в развитии и эволюции ССЗ. В то же время роль автономной нервной системы и регуляции ее активности с целью терапии ССЗ требует детального экспертного обсуждения.

В связи с этим ведущие эксперты России в области терапевтической и интервенционной кардиологии приняли участие в экспертном совете, посвященном этому вопросу. Данная статья является суммацией сделанных докладов, проведенной дискуссии и сформулированных выводов.

### Артериальная гипертензия

#### Роль СНС в патогенезе гипертензии

О повышенной активности СНС у пациентов с АГ известно очень давно. Классические исследования показали, что у пациентов с АГ повышена концентрация норадреналина (НА), при этом наибольшее повышение показателя по сравнению со здоровыми добровольцами отмечено в сердце и почках [7]. В дальнейшем была показана генетическая предрасположенность к гиперсимпатикотонии: у здоровых лиц с отягощенным семейным анамнезом по АГ общий уровень НА повышен по сравнению со здоровыми добровольцами, у которых нет семейной истории повышения артериального давления (АД) [8].

Длительная активация СНС приводит к четырем группам последствий, каждая из которых имеет отношение к становлению и прогрессированию АГ и неизменно вовлекает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [9].

1. Гемодинамические эффекты в виде увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикции;

2. Метаболические эффекты в виде формирования инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и развития нарушений липидного обмена;

3. Трофические эффекты в виде индукции и дальнейшей стимуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, а также эндотелиальной дисфункции;

4. Изменения коагуляции, включающие повышение гематокрита, активацию тромбоцитов, прокоагуляционное действие [9, 10].

Гиперактивность СНС также является спутником ожирения [11]. Патогенез АГ при ожирении сложен, при этом одной из ведущих составляющих является гиперактивность СНС. Основные факторы, продуцируемые жировой тканью, имеющие тесную связь с повышением АД (лептин, свободные жирные кислоты, инсулин), и способствуют активации СНС [11].

Одной из существенных внешних причин повышения активности СНС при АГ является хронический стресс [10]. Однократный стрессорный стимул приводит к повышению объема циркулирующей крови и сердечного выброса, что приводит к увеличению сосудистого сопротивления и подъему уровня АД [11]. Гипертоническая реакция на прессорные раздражители, как и многие другие физиологические и поведенческие адаптации, может стать сенсibilизированной к определенным раздражителям. Исследования на животных моделях показывают, что подобно другим системам ответа, контролируемым мозгом, сенсibilизация гипертонической реакции опосредуется нейропластичностью. Совокупность нейронных связей, участвующих в формировании сенсibilизации гипертонического ответа, контролирует СНС [12]. Механизмы нейропластичности в зонах центральной нервной системы, контролирующей симпатическую регуляцию, приводят к закреплению механизмов регуляции кровообращения на фоне повторяющегося стресса. Помимо этого, хронический стресс стимулирует активацию РААС [13].

В последние 10 лет появляются сообщения о роли иммунной системы и воспалительных процессов в развитии АГ. Воспаление и окислительный стресс приводят к повышению активности иммунокомпетентных клеток, стимулируя хроническое воспаление, гипертрофию сосудистой стенки и вазоконстрикцию, а также задержку воды и электролитов. В результате возможно развитие или ухудшение течения имеющейся у пациента АГ [14, 15]. Кроме того, повышение активности СНС, в свою очередь, может вызывать усиление продукции провоспалительных цитокинов [16].

Обнаружен ряд механизмов, свидетельствующих о вовлечении активности каротидных телец в патогенез АГ. Каротидные тельца представляют собой группы хеморецепторных клеток, которые реагируют на изменения химического состава крови. Например, потребление пищи с высоким содержанием калорий

и ожирение ассоциированы с хроническим субклиническим воспалением, повышением концентрации продуктов окисления и инсулина, которые вызывают гиперстимуляцию каротидных телец. Сигнал от каротидных телец приводит к активации СНС и запуску механизмов развития АГ, а также инсулинорезистентности [17, 18].

Таким образом, автономная нервная система играет одну из ведущих ролей в реализации стойкого повышения АД и развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. Соответственно, коррекция повышенного тонуса СНС является одной из перспективных патогенетических стратегий для лечения АГ, в особенности больных с ожирением, метаболическим синдромом (МС) или сахарным диабетом (СД).

#### Подходы к нейромодуляции при АГ

Достижение необходимой нейромодуляции возможно при помощи различных вмешательств, эффективность которых определяется особенностями различных состояний (табл. 1).

Показано, что физические нагрузки и снижение массы тела, но не диета с ограничением поваренной соли позволяют достичь стойкого снижения активности СНС у пациентов с АГ (рис. 1) [19].

В плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что у пациентов с АГ прием моксонидина в дозе 0,4 мг приводил к уменьшению активности мышечного симпатического нерва по сравнению с показателем, который получили на фоне приема плацебо, при этом межгрупповое различие составляло ~40% ( $p < 0,02$ ). В том же исследовании авторы показали, что на фоне снижения тонуса СНС отмечалось снижение ЧСС. Помимо этого, на фоне приема моксонидина наблюдалось уменьшение концентрации НА в плазме крови [20].

У пациентов с ожирением или МС агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) способны оказывать плейотропный эффект. В открытом рандомизированном исследовании пациенты с АГ и ожирением

**Таблица 1**  
**Эффективные методы снижения активности СНС при различных состояниях**

| Состояние или заболевание | Вмешательство                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гипертоническая болезнь   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• β-адреноблокаторы (&gt;3-х нед.)</li> <li>• Агонисты имидазолиновых рецепторов</li> <li>• Физические нагрузки</li> <li>• Снижение избыточной массы тела</li> </ul> |
| Ожирение                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение массы тела</li> </ul>                                                                                                                                     |
| ХСН                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Физические нагрузки</li> <li>• β-адреноблокаторы</li> <li>• Трансплантация сердца</li> </ul>                                                                       |
| СОАГС                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование CPAP</li> </ul>                                                                                                                                      |

**Сокращения:** СОАГС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CPAP — искусственная вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure).

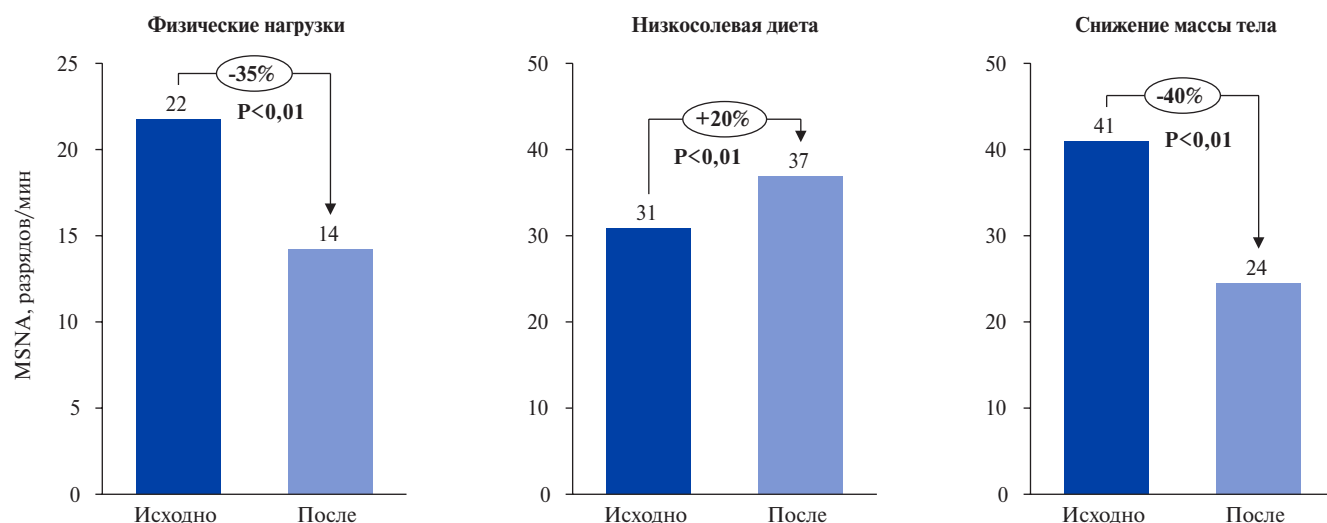


Рис. 1. Влияние нефармакологических вмешательств на активность СНС у пациентов с АГ [19].

Сокращение: MNSA — активность мышечного симпатического нерва, разрядов/мин.

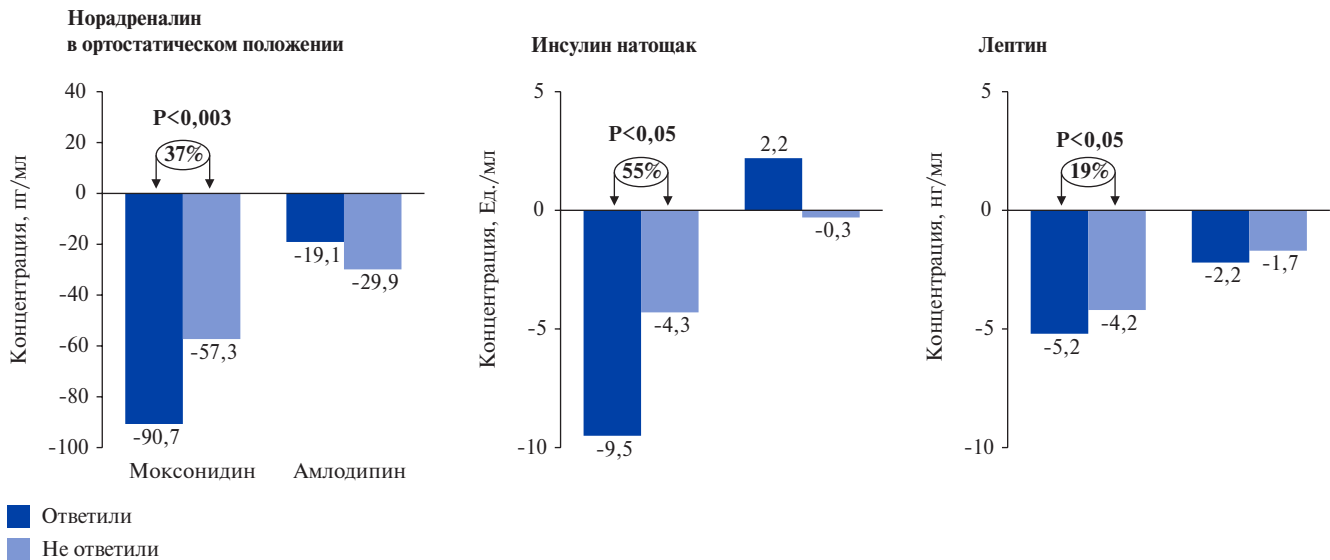
получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. или амлодипин в дозе 5 мг/сут. на протяжении 24 нед. Исходно и после завершения лечения оценивали содержание НА в плазме крови, уровень инсулина натощак и лептина в плазме (рис. 2) [21].

Терапия моксонидином приводила не только к значительному снижению концентрации НА в плазме крови, но и к уменьшению концентрации инсулина натощак и лептина.

Значимыми исследованиями, подтверждающими и расширяющими данные о влиянии моксонидина на инсулинорезистентность, являются исследования российских ученых под руководством акад. В.А. Алмазова (2000; 2006). В пилотном исследовании [22] было показано, что у пациентов с легкой или умеренной АГ моксонидин снижал уровень инсулина после нагрузки глюкозой аналогично контрольной группе пациентов, получавших метформин [22]. Однако у больных, принимавших метформин, в отличие от группы моксонидина имелась нарушенная толерантность к глюкозе. Поэтому важно было сравнить препараты в сопоставимых группах. На основе этих данных было спланировано и проведено двойное слепое исследование ALMAZ по сравнительной оценке влияния моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или бессимптомным СД, в лечении которого применялась только диета [23]. Исследование было рандомизированным проспективным открытым многоцентровым в параллельных группах со слепой оценкой конечных точек (PROBE-дизайн). Пациенты были разделены на группу моксонидина в суточной дозе 0,4 мг и метформина в дозе 1000 мг/сут., в ко-

торых продолжительность терапии составила 16 нед. Популяцию "intention-to-treat" сформировали 193 пациента, "per protocol" — 175 человек. В отношении первичной конечной точки — средней площади под фармакокинетической кривой (AUC) для инсулина было установлено различие между группами: моксонидин статистически значимо снижал AUC инсулина по сравнению с исходным уровнем в популяции "per protocol" ( $p=0,025$ ); для метформина влияние было небольшим. Статистически значимое различие между группами моксонидина и метформина составило 16,2% (95% доверительный интервал: 0,1-35,0). Изменение средней AUC инсулина было наиболее выражено в подгруппе пациентов с повышенной симпатической активностью (ЧСС >80 уд./мин). Средние уровни глюкозы в плазме крови натощак и уровни HbA<sub>1c</sub> практически не изменялись при лечении моксонидином, но значительно снижались при лечении метформином. В итоге как моксонидин, так и метформин значимо повышали индекс чувствительности к инсулину Matsuda: метформин преимущественно за счет влияния на уровень глюкозы, моксонидин в основном за счет снижения концентрации инсулина [23]. В дальнейшем в ряде российских исследований кроме антигипертензивного действия моксонидина как в моно-, так и в комбинированной терапии было доказано положительное влияние на чувствительность к инсулину у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

В исследовании у женщин в постменопаузе с АГ и МС при достижении нормальных уровней АД через 3 мес. терапии моксонидином наблюдалось повышение функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, о чем свидетельствует увеличение индекса HOMA-FB, регистрировалось умень-



**Рис. 2.** Изменение уровня НА, инсулина и лептина в плазме крови пациентов с АГ и ожирением, которые получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. или амлодипин в дозе 5 мг/сут. на протяжении 24 нед. [21].

шение массы тела и индекса массы тела (ИМТ), увеличение уровня липопротеидов высокой плотности [24]. Кроме этого, выявлено уменьшение диаметра и объема левого предсердия (ЛП) и улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [24].

В открытом последовательном с титрованием доз исследовании у пациентов с АГ и СД 2 типа, терапия которого сохранялась неизменной на протяжении всего исследования, на фоне 16-нед. лечения моксонидином в дозах 0,2-0,6 мг/сут., в зависимости от контроля АД, зарегистрировано снижение величин клинического и суточного АД, нормализация вариабельности систолического и диастолического АД, увеличение пациентов с профилем "dipper" с 33,3% до 64,2% [25]. За время терапии значительно снизился уровень гликемии натощак ( $\Delta = -0,69$ ;  $p < 0,05$ ), а также постпрандиальный уровень глюкозы ( $\Delta = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ) и уровень гликированного гемоглобина на 9,8% ( $\Delta = -0,73$ ;  $p < 0,02$ ). Произошло снижение уровня иммунореактивного инсулина натощак на 29,4% ( $\Delta = -6,58$ ;  $p < 0,001$ ), который нормализовался у 66,6% пациентов с исходной базальной гиперинсулинемией. Уровень иммунореактивного инсулина через 2 часа после завтрака снизился у 39,3% больных с исходной постпрандиальной гиперинсулинемией ( $\Delta = -11,85$ ;  $p < 0,001$ ). Индекс HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) уменьшился на 2,9 ( $p < 0,001$ ) за время терапии, что составило -39,4%. Зарегистрирована положительная динамика липидного спектра: снижение общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, апо-В-белка и повышение липопротеидов высокой плотности [25].

В рандомизированном проспективном открытом исследовании у пациентов с АГ и предиабетом показано преимущество комбинированной терапии периндоприлом, моксонидином и метформином перед терапией периндоприлом, индапамидом SR и метформином в отношении показателей суточного контроля АД, ангиопротективного действия, снижения индекса HOMA-IR и инсулина плазмы натощак [26].

Была проведена оценка эффективности применения нефиксированной комбинации моксонидина и периндоприла для достижения целевых уровней АД у пациентов с АГ и МС, у которых предшествующая двойная антигипертензивная терапия (АГТ) не позволила достичь целевых уровней АД [27]. Исходная двойная АГТ фиксированными и нефиксированными комбинациями была представлена: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + антагонист кальция (12,5% пациентов); иАПФ + диуретик (30,6%); блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) + антагонист кальция (18,1%); БРА + диуретик (20,8%); иАПФ +  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) (5,5%); БРА +  $\beta$ -АБ (12,5%). В исследование включили 72 пациента в возрасте от 18 до 70 лет с АГ 1-2 степени, скоростью пульсовой волны  $> 10$  м/с и ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>. Срок наблюдения составил 24 нед. Неэффективная предшествующая АГТ была заменена на периндоприл в дозе 10 мг/сут. и моксонидин в стартовой дозе 0,4 мг/сут. При достижении целевых уровней АД после 4 нед. вводного периода дозы препаратов не меняли, а больным с АД  $> 130/80$  мм рт.ст. дозу моксонидина увеличивали до 0,6 мг/сут. Целевой уровень АД  $< 130/80$  мм рт.ст. к 24-й нед. терапии в подгруппе

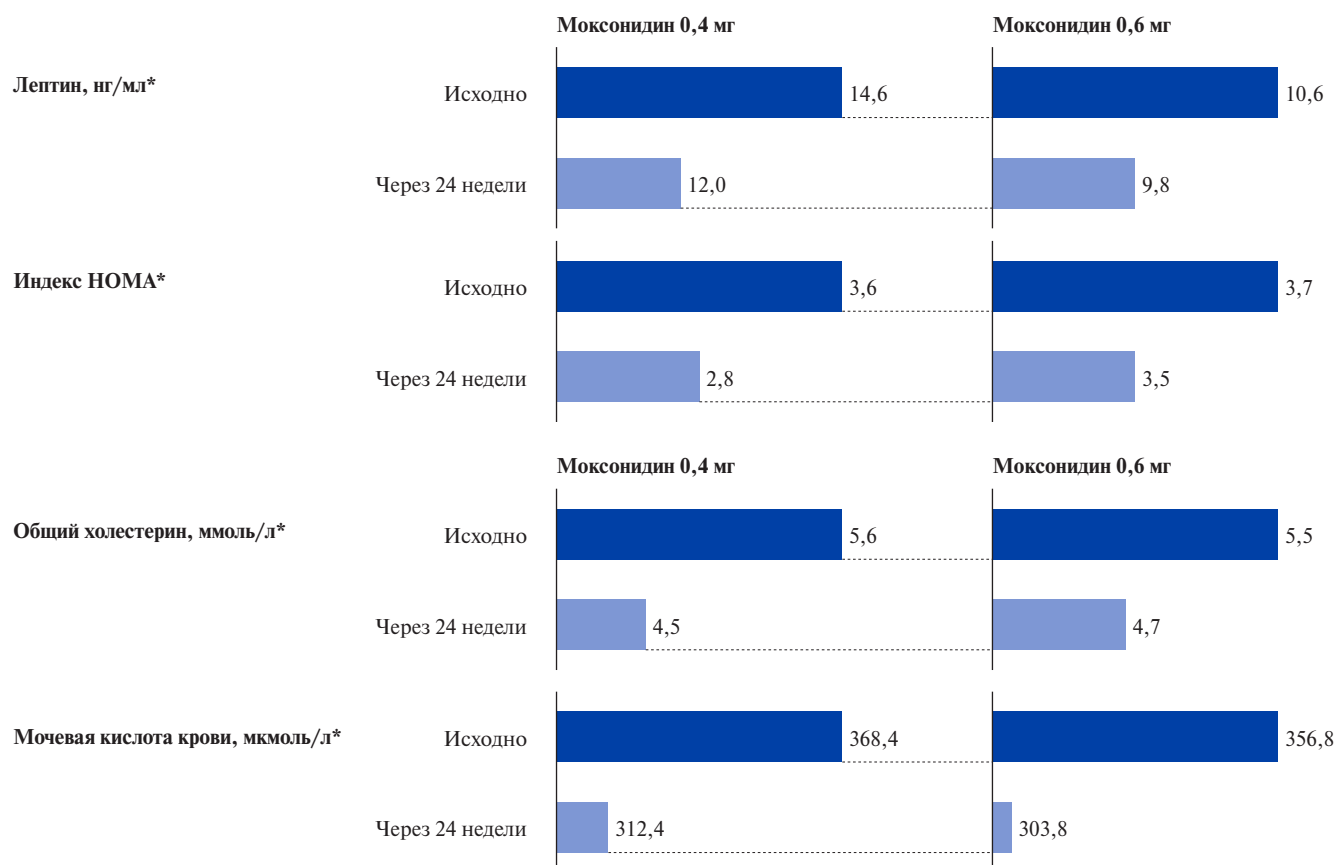


Рис. 3. Динамика метаболических показателей к 24-й нед. терапии у больных с АГ исследуемых групп и МС [27].

Примечание: \* — p для всех сравнений с исходными значениями <0,05.

терапии моксонидин 0,4 мг + периндоприл 10 мг зафиксирован у 64,7% пациентов, в подгруппе терапии моксонидин 0,6 мг + периндоприл 10 мг — у 63,6% [27]. Изменение уровня АД сопровождалось существенным снижением НА на 10,8 и 17,6%; дофамина на 14,6 и 14,0%; уровня лептина на 18,0 и 6,7%, индекса НОМА-IR на 7,7 и 4,8%; мочевой кислоты крови на 15,2 и 14,9%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, выявлено снижение общего холестерина сыворотки и мочевой кислоты. Динамика метаболических показателей отражена на рисунке 3 [27]. Авторы сделали вывод, что нефиксированная комбинация периндоприл + моксонидин обладает преимуществами перед другими двухкомпонентными комбинациями при АГ и МС в достижении целевого АД, снижении инсулинорезистентности и гиперсимпатикотонии [27].

Второй частью работы явилась оценка возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и МС, не достигших целевого АД на фоне предшествующей комбинированной двухкомпонентной АГТ [28]. После перевода пациентов на нефиксированную комбинацию

периндоприл + моксонидин 0,4 мг или 0,6 мг/сут. отмечено уменьшение скорости пульсовой волны на 25,1% и 22,8%, индекса аугментации — на 17,1% и 15,2% ( $p < 0,05$  для всех показателей). Кроме этого, определялся сосудистый возраст с использованием показателей шкалы SCORE [29], который уменьшился в группах на 8,3 года и 7,6 года, соответственно ( $p < 0,05$ ). Авторы исследования расценили влияние моксонидина на показатели жесткости сосудистой стенки и центрального АД как проявление симпатолитического эффекта препарата, уменьшения ЧСС и АД. С другой стороны, уменьшая инсулинорезистентность, моксонидин подавляет активность митоген-активируемой протеинкиназы и как результат пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также тормозит индуцированное инсулинорезистентностью ускоренное укорочение теломер в стволовых клетках, препятствуя преждевременному старению сосудов [28]. Было доказано, что у пациенток в постменопаузе с АГ и остеопенией наблюдается повышение активности фермента теломеразы на фоне терапии моксонидином в течение 12 мес. [30].

Результаты исследований с применением моксонидина указывают на его эффективность для тера-

пии АГ в особенности у пациентов с сопутствующими ожирением, МС, предиабетом, СД, в постменопаузе. Препарат неоднократно изучался с точки зрения эффективности на больших группах в рутинной практике. В постмаркетинговом наблюдательном исследовании CAMUS показано, что на фоне применения моксонидина как в моно-, так и в комбинированной терапии (73%) у 4005 пациентов с АГ, избыточной массой тела/ожирением и/или МС в течение 8 нед. происходил контроль АД, также уменьшение массы тела в среднем на  $1,4 \pm 2,9$  кг; ИМТ — на  $0,5 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup>. Выраженность снижения веса напрямую зависела от ИМТ. Наибольшее снижение массы тела отмечено у больных с ожирением 3 степени [31].

Другое международное открытое наблюдательное исследование MERSY (2013) продемонстрировало снижение АД на  $24,5 \pm 14,3/12,6 \pm 9,1$  мм рт.ст. на фоне терапии моксонидином в виде моно- и комбинированной АГТ в течение 6 мес. у пациентов с АГ и МС [32]. Также отмечалось уменьшение веса тела на  $2,1 \pm 5,4$  кг и ИМТ на  $-0,7 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>; уровня глюкозы натощак и триглицеридов сыворотки крови [32].

В 2020г опубликованы результаты исследования STRAIGHT, в рамках которого специалисты из 7 стран, в т.ч. из России, заполнили опросники об использовании препаратов центрального действия в условиях рутинной практики. В опросе принял участие 281 специалист, из которых 125 — врачи из России. Большинство врачей в России назначали в своей практике препараты центрального действия (97%), в других странах доля положительных ответов составила лишь 49%. Более 90% респондентов в качестве факторов для назначения АИР учитывали сердечно-сосудистый риск, наличие СД, ожирения, нарушения почечной функции; более половины врачей считали необходимым принимать во внимание синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне [33]. Врачи из России, как и специалисты из других стран, чаще использовали препараты центрального действия в качестве 3-й линии терапии (65% в России и 60% в других странах), при этом препараты назначали в комбинации с иАПФ (55%), в других странах — с БРА (54%). Вместе с тем в России чаще, чем в других странах, использовали препараты центрального действия в качестве первой (15 vs 5%, соответственно) или второй (48 vs 21%, соответственно) линии терапии [34]. Таким образом, врачи России чаще и на более ранних этапах назначали данный класс препаратов для лечения АГ [34]. Антигипертензивная эффективность (в т.ч. при резистентной АГ) и метаболические эффекты были отмечены как основные преимущества терапии. Указанный подход к выбору групп для назначения центральных препаратов, в т.ч. моксонидина, в реальной практике соответствует экспертным рекомендациям [35].

На основании результатов контролируемых исследований и анализа данных рутинной практики можно сделать вывод о дополнительных позитивных эффектах антигипертензивных препаратов центрального действия. Вместе с тем применение данной группы препаратов требует изучения в плане влияния на конечные точки. Важной тенденцией последних лет в медицине является использование для принятия решений не только результатов клинических исследований, но и доказательств, полученных в реальной практике [36]. Исследования в условиях рутинной практики позволят получить данные о влиянии антигипертензивных препаратов центрального действия, обладающих модулирующим влиянием на симпатическую активность, на такие жесткие конечные точки, как частота нефатальных инфарктов миокарда, реваскуляризации, инсультов, сердечно-сосудистой и общей смертности в реальной популяции, не ограниченной жесткими критериями включения. Помимо этого, данные реальной практики позволят выполнить анализ влияния терапии препаратами центрального действия на фармакоэкономические показатели, необходимые для принятия решений регуляторам и организаторам здравоохранения [37]. Также важно получить дополнительные данные об эффективности, безопасности, риске развития СД и фибрилляции предсердий (ФП) на фоне приема препаратов центрального действия, в т.ч. моксонидина.

Воздействие на симпатические нервы получило широкое распространение в качестве методов инвазивного лечения резистентной АГ. Так, в частности во многих странах широко используется методика ренальной денервации, которая, несмотря на противоречивость данных рандомизированных исследований, становится все более популярной и имеет множество современных модификаций [38]. Более того, предлагается параллельная денервация почек и печени для получения дополнительного метаболического эффекта у пациентов с ожирением [39]. Стимуляция вагуса и каротидного синуса при помощи имплантируемых устройств также активно применяется в некоторых странах [40] с определенными ограничениями в виде высокой стоимости метода и потенциальными побочными эффектами.

### **Сердечная недостаточность**

#### **Автономная регуляция при СН**

Высокая активность СНС у пациентов с СН считается традиционным механизмом компенсации и патогенетическим звеном хронической СН (ХСН). Так, в конце прошлого века было доказано, что у больных с СН повышены плазменные концентрации НА, а также содержание катехоламинов в миокарде [41, 42]. У пациентов с СН наблюдается down-регуляция  $\beta 1$ -адренорецепторов миокарда. Уменьшение плот-

Таблица 2

Рандомизированные клинические исследования методов инвазивной нейромодуляции при СН

|            | Тип                       | Тип ХСН | N         | Доля больных с ишемической ХСН | Первичные конечные точки                                               | Эффект      | Эффект на вторичные точки  |
|------------|---------------------------|---------|-----------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------|
| Defeat HF  | Стимуляция спинного мозга | СНнФВ   | 66 (3:2)  | 40,5%                          | иКДО ЛЖ                                                                | Нейтральный | Нейтральный                |
| NECTAR-HF  | Стимуляция вагуса         | СНнФВ   | 95 (2:1)  | 30%                            | КСО ЛЖ                                                                 | Нейтральный | Нейтральный                |
| INOVATE-HF | Стимуляция вагуса         | СНнФВ   | 707 (3:2) | 41,5%                          | Смерть/декомпенсация ХСН                                               | Нейтральный | Позитивный: КЖ, ТШХ, ФК СН |
| RDT-PEF    | Ренальная денервация      | СНсФВ   | 25 (2:1)  | 70,6%                          | Комбинированная: ФВ ЛЖ, NT-proBNP, пиковое $\text{VO}_2$ , иЛП, КДО ЛЖ | Нейтральный | -                          |
| HOPE4HF    | Баростимуляция            | СНнФВ   | 146 (1:1) | 33,8%                          | ТШХ                                                                    | Позитивный  | Позитивный: КЖ, ФК СН      |

**Сокращения:** иКДО — индекс конечно-диастолического объема, иЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КЖ — качество жизни, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ТШХ — дистанция прохождения при тесте шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрий-уретический пептид.

ности рецепторов происходит на фоне избыточной симпатической стимуляции [43]. Наличие СН также связано со снижением вариабельности ритма и снижением чувствительности барорефлекса, которое тоже связывают с избыточной активностью СНС [44]. Необходимо отметить, что у пациентов с СН активация СНС тем выше, чем ниже фракция выброса (ФВ) ЛЖ [45].

#### Применение нейромодуляции у пациентов с СН

Применение медикаментозной нейромодуляции является самым привлекательным подходом в лечении ХСН, что отчетливо показано в отношении  $\beta$ -АБ. Большие надежды возлагались также в этом отношении на центральные препараты. В доклинических исследованиях у крыс с экспериментальной СН введение моксонидина приводило к дозозависимым эффектам: увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению выраженности воспаления и апоптоза в миокарде, и, что очень важно — благоприятным изменениям структуры миокарда [46]. В исследовании на солечувствительных крысах породы Dahl, которые получали 8% хлорид натрия с 7-нед. возраста, вследствие чего у них в возрасте 13 нед. развивалась АГ с гипертрофией миокарда и выраженной СН, применение моксонидина увеличивало общую выживаемость животных на фоне уменьшения ЧСС и АД [47]. Кроме этого, происходило уменьшение массы миокарда ЛЖ, периваскулярного и миокардиального интерстициального фиброза, также улучшение структуры миокарда было представлено еще и уменьшением соотношения коллагена типа I/III [47]. При этом было выполнено лишь одно крупное исследование применения моксонидина для лечения ХСН у человека. У пациентов с ХСН II-IV функционального клас-

са (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  без АГ изучалось применение моксонидина замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг 2 раза/сут. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [48]. Доза препарата титровалась в четыре этапа: от стартовой и до 3 мг в сут. с временным промежутком в 1-2 нед. [48]. Первоначальный протокол исключал терапию  $\beta$ -АБ, но позже она была разрешена после того, как в клинических исследованиях уже была продемонстрирована эффективность карведилола, бисопролола и метопролола [48]. Исследование закончилось досрочно из-за увеличения смертности и нежелательных явлений в группе моксонидина. Авторы отметили, что досрочное прекращение исследования не позволило сделать выводы относительно долгосрочных эффектов ингибирования центральной нервной системы при ХСН [48]. С точки зрения современных знаний очевидно, что исследование имело существенные недостатки дизайна: высокая доза препарата, которая в 10 раз больше применяемой для терапии АГ в настоящее время; быстрое принудительное титрование; совместное применение с  $\beta$ -АБ. Данное воздействие, вероятно, привело к срыву ауторегуляции у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. К сожалению, неудача первого исследования надолго отодвинула попытки применения центральных препаратов для лечения ХСН, несмотря на всю критику дизайна данного протокола. На сегодняшний день, среди пациентов с СН преобладают больные с сохранной ФВ (СНсФВ) ЛЖ [49]. Cohen, et al. (2020) показали, что среди больных СНсФВ можно выделить фенотип пациентов с ожирением и другими метаболическими нарушениями [50]. Эксперты предположили, что

наиболее перспективной фармакологической нейромодуляцией с использованием АИР станет именно для пациентов с СНсФВ и ожирением, что требует проведения соответствующих исследований.

Другим подходом к нейромодуляции при СН является использование нефармакологических и/или инвазивных методик. Нефармакологическая нейромодулирующая терапия для восстановления симпатовагального баланса при СН вызывает в последние годы все больший интерес. Новые методы лечения в этой области включают стимуляцию блуждающего нерва, стимуляцию спинного мозга, электрическую активацию барорефлекса, денервацию почечных артерий, эктомию звездчатого ганглия, блокаду висцерального нерва и другие.

Эффекты применения большинства перечисленных методик воздействия были изучены в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях. Однако результаты некоторых из них не подтвердили позитивные предпосылки пилотных экспериментов и ранних клинических испытаний (табл. 2).

Так, в первых клинических исследованиях эпидуральной стимуляции спинного мозга отмечалось улучшение функционального статуса пациентов, систолической функции ЛЖ, наряду с положительным изменением других эхокардиографических параметров [51]. Однако в многоцентровом исследовании Defeat HF не было выявлено влияния стимуляции спинного мозга на первичную конечную точку — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ, равно как и на вторичные конечные точки, включающие ФВ ЛЖ, ФК СН и другие [52].

В исследовании NECTAR-HF изучалась потенциальная роль инвазивной стимуляции блуждающего нерва в коррекции конечно-систолического объема ЛЖ у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, однако результаты оказались нейтральными, в т.ч. в отношении вторичных конечных точек [53]. В то же время в исследовании INOVATE-HF, включившем 707 пациентов, оценивавших влияние стимуляции блуждающего нерва на смертность и частоту декомпенсаций СН, не было получено положительных результатов [54]. Тем не менее было отмечено положительное влияние подхода на качество жизни пациентов, дистанцию прохождения при тесте шестиминутной ходьбы, ФК СН.

Инвазивная стимуляция барорецепторов у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ изучалась в исследовании NOPE4HF, в которое было включено 146 пациентов, при этом отмечалось положительное влияние баростимуляции на основные оцениваемые параметры — дистанцию прохождения при тесте шестиминутной ходьбы, а также вторичные конечные точки — качество жизни и ФК СН [55].

Также у пациентов с СНсФВ ЛЖ изучалась роль ренальной денервации в лечении пациентов; первичная конечная точка исследования включала комбинацию следующих параметров: ФВ ЛЖ, уровень N-концевого натрийуретического пептида, пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном тесте, индекс объема ЛП, конечно-диастолический объем ЛЖ. В исследование было включено всего 25 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 в группу ренальной денервации и группу контроля, однако не было выявлено изменений исследуемых параметров [56].

Неинвазивные методы нейромодуляции являются привлекательными с той позиции, что для их применения нет необходимости имплантации электродов и устройств для проведения лечебного воздействия. Чрескожная нервная стимуляция в течение многих лет применяется в неврологии и анестезиологии. В исследованиях физиологов показано, что одна из ветвей блуждающего нерва иннервирует козелок уха, а электрическая чрескожная ушная стимуляция приводит к активации ветки нерва и последовательно эфферентной активации парасимпатических нервных волокон [57]. Роль чрескожной активации парасимпатических волокон блуждающего нерва с помощью подобной элегантной методики изучалась в лечении пациентов с СН с систолической дисфункцией ЛЖ [58]. В группе пациентов из 63 человек проводилась стимуляция, в то время как в группе контроля из 7 пациентов накладывались такие же электроды, но периодическая стимуляция не активировалась. Был выявлен значительный прирост дистанции прохождения при тесте шестиминутной ходьбы в группе стимуляции.

Другим перспективным методом воздействия на автономную нервную систему при ХСН является блокада висцерального нерва. Чрескожная блокада висцерального нерва вызывает депонирование крови в венах брюшной полости. Перераспределение объема крови происходит в течение десятков секунд. В некоторых случаях это позволяет снизить пре- и постнагрузку на ЛЖ, что сопровождается быстрым повышением АД, в среднем на 10 мм рт.ст., и способствует компенсации состояния пациента с острой СН на короткое время [59]. В пилотном исследовании у пациентов с ХСН показано, что блокада висцерального нерва позволяет изменить периферическое сосудистое сопротивление в положении лежа с нагрузкой в виде поднятия нижних конечностей, что на короткое время способствует повышению сердечного индекса. Длительные эффекты данного подхода и его роль в хронотерапии пока неизвестны [60].

Еще один метод неинвазивной нейромодуляции, изучаемый у пациентов с ХСН, — чрескожная стимуляция спинного мозга. Изначально, высокочастотная модулированная чрескожная электрическая стимуля-

ция спинного мозга была разработана для комплексной реабилитации пациентов с травмой спинного мозга. Однако недавно было показано, что такая стимуляция у относительно здоровых лиц приводит к изменению параметров гемодинамики. У пациентов без структурных заболеваний сердца и показаниями к эндокардиальному электрофизиологическому исследованию оценивались инвазивные показатели гемодинамики до, во время и после чрескожной электрической стимуляции спинного мозга [61]. При стимуляции на уровне сегментов спинного мозга T1 и T7 отмечалось повышение систолического АД, диастолического АД и укорочение эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения. В настоящее время проводится изучение потенциальной роли чрескожной стимуляции спинного мозга на АД в ортостазе у пациентов с ортостатической недостаточностью, а также возможность стимуляции повышать АД у пациентов с тяжелой СН на фоне комбинированной медикаментозной терапии.

#### Тахикардии

В патогенезе тахикардий выделяют три основных фактора, сочетание которых приводит к индукции и поддержанию тахикардии: электрофизиологический субстрат неоднородного проведения в миокарде (за счет анатомических или первичных электрических изменений), модифицирующие факторы возникновения аритмии (дисбаланс автономной нервной системы, растяжение миокарда за счет перегрузки давлением или объемом и другие), а также триггер, запускающий аритмию.

Известно, что антиаритмическая лекарственная терапия оказывает влияние на автономную нервную активность. Например, эффект  $\beta$ -АБ заключается, прежде всего, в подавлении эффектов СНС. В то же время такие препараты, как лаппаконитина гидробромид и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин, оказывают холинолитический эффект, что нередко сопровождается увеличением частоты синусового ритма. Пропафенон (IC класс, блокатор натриевых каналов) и препараты III класса (соталол и амиодарон) обладают одновременно и бета-адреноблокирующим эффектом.

Дополнительный антиаритмический эффект моксонидина как подавляющего симпатическую нервную активность средства изучался у пациентов с пароксизмальной формой ФП [62], а также после катетерной абляции ФП [63]. Оба рандомизированных исследования показали значимое преимущество лечения моксонидином у лиц с АГ: у лиц с фармакологической терапией уменьшался показатель "нагрузки" ФП (отношение времени нахождения на аритмии ко времени регистрации электрокардиограммы), а также уменьшалась симптоматика ФП; после катетерной изоляции легочных вен моксонидин уменьшал количество рецидивов ФП в сравнении с плацебо.

Предполагается, что наблюдаемый эффект не зависит от антигипертензивного действия препарата.

Парадоксально, но в возникновении некоторых форм ФП значимую роль играет чрезмерная активация парасимпатической нервной системы, а иногда — одновременно и симпатического и парасимпатического нервного влияния, что подтверждено во многих экспериментальных исследованиях. Применительно к лечению ФП у пациентов, одним из дополнительных подходов к предупреждению рецидивов аритмии была предложена абляция ганглионарных сплетений предсердий, в большей степени содержащих парасимпатические ганглии [64]. При этом катетерная абляция ганглионарных сплетений ЛП предлагалась в качестве самостоятельного метода лечения ФП [65] или в дополнение к катетерной изоляции легочных вен [66]. Однако отдаленные результаты воздействия на ганглионарные сплетения для лечения ФП не оправдали больших надежд [67].

Наряду со снижением парасимпатических влияний, коррекция гиперсимпатикотонии также была предложена в качестве фактора, снижающего вероятность рецидивов ФП после катетерной изоляции легочных вен. Предлагалось выполнение ренальной денервации в дополнение к катетерной изоляции легочных вен, что в одноцентровых исследованиях было ассоциировано как со снижением АД у лиц с гипертензией, так и меньшей частотой возобновления ФП [68]. К сожалению, в недавнем многоцентровом исследовании показаны нейтральные результаты дополнительной ренальной денервации в лечении ФП [69].

Среди неинвазивных подходов к модификации автономной нервной активности для лечения ФП обещающим методом является чрескожная стимуляция ушной ветки блуждающего нерва. Очередной парадокс патофизиологии — афферентная активация вагуса вызывает эфферентную его активацию и приводит к заметным коррекциям электрофизиологических свойств миокарда предсердий, в т.ч. удлинению рефрактерных периодов [70]. В пилотных клинических исследованиях подпороговая периодическая стимуляция козелка уха приводила к снижению количества и длительности ФП у пациентов с пароксизмальной формой аритмии [71].

Для лечения возвратных желудочковых тахикардий при структурных поражениях миокарда >40 лет назад была предложена симпатическая денервация сердца. Впоследствии блокада и резекция левого звездчатого ганглия вошла в стандартные методы лечения часто рецидивирующих желудочковых тахикардий у пациентов с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [72]. В настоящее время существует несколько способов хирургической резекции звездчатого ганглия, в т.ч. наиболее широко применяемый — то-

ракоскопический. В детской популяции пациентов предложен миниинвазивный "задний" доступ для симпатической денервации — со стороны спины выполняется небольшой разрез, с частичной резекцией поперечного отростка позвонка, что открывает ретроплевральный доступ к паравerteбральным симпатическим ганглиям [73]. Фармакологическая блокада звездчатого ганглия остается способом купирования желудочковых тахикардий при электрическом шторме, когда каждая минута дорога для спасения жизни пациента. Эффект блокады звездчатого ганглия определяется по развитию синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм) на стороне блокады. Вырученное время за счет обратимой блокады ганглия и транзитного купирования желудочковых тахикардий может быть использовано для коррекции антиаритмической терапии, проведения необходимых инвазивных вмешательств.

Симпатическая денервация при рецидивирующих желудочковых тахикардиях является зарекомендовавшим себя методом, результаты представлены в большом количестве публикаций, пилотных и регистровых исследований. Однако масштабные рандомизированные исследования трудно провести ввиду особого контингента пациентов с электрическим штормом. У пациентов с тромбозом полостей левых камер сердца, когда противопоказаны эндокардиальные катетерные вмешательства, а возможности симпатической блокады, спинальной анестезии ограничены ввиду жизненно важной антикоагулянтной терапии, ренальная денервация может являться единственным методом "спасения" пациента [74].

### Заключение

По результатам экспертного обсуждения роли СНС и нейромодуляции у пациентов с АГ, СН, тахикардиями эксперты сформулировали следующие ключевые позиции и перспективные направления:

- Гиперреактивность СНС играет существенную роль в патогенезе АГ и согласуется с современными теориями развития и прогрессирования АГ. Потенциальные преимущества центрального ингибирования СНС при АГ требуют дальнейших исследований. Согласно международному исследованию STRAIGHT, препараты центрального действия — АИР широко назначаются в России на различных этапах АГТ. Исследование нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин обладает преимуществами перед некоторыми другими двухкомпонентными комбинациями при АГ и МС в достижении целевого АД, подавлении инсулинорезистентности и гиперсимпатикотонии. В лечении резистентной АГ могут применяться методики денервации почечных артерий и стимуляции вагуса, что все еще остается предметом научных исследований, а не рутинной практикой.

- С учетом персонализированной терапии и индивидуализированного подхода, а также по специальным показаниям у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями (МС, абдоминальным ожирением, СД, предиабетом) терапия препаратами центрального действия, в т.ч. АИР (моксонидином), возможна на любом этапе терапии артериальной гипертензии, в т.ч. в комбинации с блокатором РААС и антагонистом кальция; или в комбинации с блокатором РААС и тиазидоподобным/тиазидным диуретиком, т.к. помимо антигипертензивного эффекта моксонидин обладает положительным влиянием на чувствительность клеток к инсулину, показатели липидного спектра, а также имеет органопротективное действие и способствует снижению массы тела.

- Возможность дополнительного медикаментозного воздействия моксонидином на вегетативную нервную систему в условиях современной терапии у пациентов с АГ, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ, биохимические и эхокардиографические маркеры СН, является потенциальным объектом исследования, что расширит представления об эффективности и безопасности моксонидина при ХСН.

- Фармакологическая и нефармакологическая нейромодуляция при ХСН может быть более эффективна на ранних стадиях развития заболевания, а также для временной коррекции при декомпенсации ХСН, при лечении нарушений ритма сердца, таких как ФП, желудочковая тахикардия и артериальная гипотензия.

- Положительные результаты получены при применении чрескожной активации блуждающего нерва у пациентов с ХСН, а также при пароксизмальной ФП. В процессе изучения — методы физического воздействия на нервную систему при дисфункции ЛЖ. Перспективными методами являются чрескожная стимуляция спинного мозга при гипотензии и блокада висцерального нерва при декомпенсации ХСН.

- Симпатическая денервация сердца вошла в стандарт лечения пациентов с некоторыми видами жизнеугрожающих аритмий: при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, у пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией, в некоторых случаях эффективна при структурных заболеваниях сердца. Ренальная денервация может применяться в комплексном лечении рефрактерных желудочковых тахикардий при структурной патологии сердца и СН.

- Медикаментозная и немедикаментозная модуляция автономной нервной активности, современные методы механической поддержки кровообращения открывают новые перспективы улучшения прогноза у больных с ХСН и дожития до трансплантации сердца в случаях, когда она необходима.

**Отношения и деятельность.** Совещание экспертов проводилось при поддержке компании ООО "Эбботт Лэбораториз" (2021г).

# Литература/References

1. WHO. The top 10 causes of death [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 23.08.2021).
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure: O. *AME Medical Journal*. AME Publishing Company. 2020;5(0).
4. Foëx P, Sear J. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(3):71-5.
5. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322(7291):912-6.
6. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-71.
7. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2(3) Pt 2:140S-146S.
8. Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clinical Science*. 1993;84(2):225-30.
9. Konradi AO. Interaction between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. The role in increasing blood pressure. *Arterial hypertension*. 2012;18(6):577-83. (In Russ.) Конради А. О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(6):577-83. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-6-577-583.
10. Shlyakhto EV, Konradi AO. Causes and consequences of activation of the sympathetic nervous system in arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2003;9(3):81-8. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003;9(3):81-8. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-3-81-88.
11. Konradi AO. Obesity, sympathetic hyperactivity and arterial hypertension — is there a connection? *Arterial hypertension*. 2006;12(2):131-40. (In Russ.) Конради А. О. Ожирение, симпатическая гиперактивность и артериальная гипертензия — есть ли связь? *Артериальная гипертензия*. 2006;12(2):131-40. doi:10.18705/1607-419X-2006-12-2-131-140.
12. Johnson AK, Xue B. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(12):750-66.
13. Marrelli M, Gentile S, Palmieri F, et al. Correlation between Surgeon's experience, surgery complexity and the alteration of stress related physiological parameters. *PLoS One*. 2014;9(11):e112444. doi:10.1371/journal.pone.0112444.
14. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(1):20-4.
15. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:130-8; discussion 138-40.
16. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127-64.
17. Conde SV, Ribeiro MJ, Melo BF, et al. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol*. 2017;595(1):31-41. doi:10.1113/JP271684.
18. Paton JFR. Targeting autonomic imbalance in pathophysiology: is the carotid body the new nirvana? *J Physiol*. 2017;595(1):29-30.
19. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(12):1979-87.
20. Wenzel RR, Spieker L, Qui S, et al. I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension*. 1998;32(6):1022-7. doi:10.1161/01.hyp.32.6.1022.
21. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):621-9.
22. Almazov VA, Shlyakhto EV, Blagosklonnaya YV, et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine and metformin therapy. *Journal of Hypertension*. 2000;18:S12.
23. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-65. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
24. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova TL, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. *Arterial hypertension*. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Баженова Т. Л. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):351-5.
25. Demidova TYu, Ametov AS, Smagina LV. Moxonidine in the correction of metabolic disorders and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus associated with arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2004;10(2):104-9. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Аметов А. С., Смагина Л. В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(2):104-9. doi:10.18705/1607-419X-2004-10-2-104-109.
26. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive, vasoprotective and metabolic efficacy of combined pharmacotherapy in hypertensive patients with prediabetes. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(6):4908. (In Russ.) Скибицкий В. В., Гутова С. Р., Фендрикова А. В. и др. Антигипертензивная, вазопротективная и метаболическая эффективность комбинированной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией с предиабетом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(6):490-8. doi:10.17116/kardio202114061490.
27. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(2):20814. (In Russ.) Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(2):20814.
28. Nedogoda SV, Chumachenko EV, Ledyeva AA, et al. The possibilities of angioprotection in arterial hypertension and metabolic syndrome on therapy with a fixed combination of perindopril + moxonidine. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(6):499-504. (In Russ.) Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Возможности ангиопротекции при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме на терапии нефиксированной комбинацией периндоприл + моксонидин. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(6):499-504. doi:10.17116/kardio202114061499.
29. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351-8. doi:10.1093/eurheartj/ehq205.
30. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, et al. Influence of Moxonidine and Bisoprolol on Morphofunctional Condition of Arterial Wall and Telomerase Activity in Postmenopausal Women with Arterial Hypertension and Osteopenia. The Results from a Moscow Randomized Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. doi:10.1007/s10557-021-07235-6. Epub ahead of print.
31. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75.
32. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi:10.1155/2013/541689.
33. Schlaich MP, Alameed W, Arnaout S, et al. The role of selective imidazoline receptor agonists in modern hypertension management: an international real-world survey (STRAIGHT). *Curr Med Res Opin*. 2020;36(12):1939-45. doi:10.1080/03007995.2020.1835852.
34. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(4):440-8. (In Russ.) Конради А. О., Звартан Н. Э., Чазова И. Е. и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):440-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200818.
35. Carnagarin R, Matthews V, Gregory C, Schlaich MP. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):643-51. doi:10.1080/14656566.2018.1458092.
36. Suvarna VR. Real world evidence (RWE) — Are we (RWE) ready? *Perspect Clin Res*. 2018;9(2):61-3.
37. Ali A, Kanth AV, Mohanty R, et al. Real World Evidence: An Overview of its Importance in the Current Scenario. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2016;39:251-4.
38. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015;36:2219-27.
39. Kiuchi MG, Ganesan K, Keating J, et al. Combined renal and common hepatic artery denervation as a novel approach to reduce cardiometabolic risk: technical approach, feasibility and safety in a pre-clinical model. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:740-53. doi:10.1007/s00392-021-01814-1.
40. Gierthmuehlen M, Plachta DTT, Zentner J. Implant-Mediated Therapy of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):16. doi:10.1007/s11906-020-1019-7.
41. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978;41(2):233-43.
42. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73(4):615-21. doi:10.1161/01.cir.73.4.615.
43. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11. doi:10.1056/NEJM198207223070401.
44. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058-66.
45. Badrov MB, Mak S, Floras JS. Cardiovascular Autonomic Disturbances in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):609-20.

46. Stabile AM, Aceros H, Stockmeyer K, et al. Functional and molecular effects of imidazoline receptor activation in heart failure. *Life Sci.* 2011;88(11-12):493-503. doi:10.1016/j.lfs.2011.01.008.
47. Honda N, Hirooka Y, Ito K, et al. Moxonidine-induced central sympathoinhibition improves prognosis in rats with hypertensive heart failure. *J Hypertens.* 2013;31(11):2300-8; discussion 2308. doi:10.1097/HJH.0b013e328364a2a1.
48. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):659-67. doi:10.1016/s1388-9842(03)00163-6.
49. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412. doi:10.1002/ehfj.1741.
50. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
51. Tse HF, Turner S, Sanders P, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. *Heart Rhythm.* 2015;12(3):588-95. doi:10.1016/j.hrthm.2014.12.014.
52. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):129-36. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.006.
53. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy for Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(7):425-33. doi:10.1093/eurheartj/ehv345.
54. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):149-58. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.525.
55. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):487-96. doi:10.1016/j.jchf.2015.02.006.
56. Patel HC, Rosen SD, Hayward C, et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):703-12. doi:10.1002/ehfj.502.
57. Murray A, Mahadi M, Deuchars S, et al. The strange case of the ear and the heart: The auricular vagus nerve and its influence on cardiac control. *Autonomic Neuroscience.* 2016;199:48-53. doi:10.1016/j.autneu.2016.06.004.
58. Afanasiev SA, Pavliukova EN, Kuzmichkina MA. Nonpharmacological Correction of Hypersympatheticotonia in Patients with Chronic Coronary Insufficiency and Severe Left Ventricular Dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(6):548-56. doi:10.1111/anec.12349.
59. Fudim M, Jones WS, Boertz-Marx RL, et al. Splanchnic Nerve Block for Acute Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(9):951-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035260.
60. Fudim M, Boertz-Marx RL, Ganesh A, et al. Splanchnic Nerve Block for Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8(9):742-52. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.010.
61. Mikhaylov EN, Moshonkina TR, Zharova EN, et al. Acute Cardiovascular Effects of Non-Invasive Electrical Spinal Cord Stimulation: Results from a Pilot Study in Humans. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2020;13:891-3. doi:10.1007/s12265-020-10014-7.
62. Defteroos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 2013;112(5):684-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.049.
63. Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, et al. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Circulation.* 2014;130(16):1346-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010999.
64. Stavrakis S, Po S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017;6(4):186-90. doi:10.15420/aer.2017.26.1.
65. Lemery R, Birnie D, Tang ASL, et al. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(4):387-96. doi:10.1016/j.hrthm.2006.01.009.
66. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(24):2318-25. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.053.
67. Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study. *Europace.* 2011;13(3):362-70. doi:10.1093/europace/euq416.
68. Mujer MT, Abcha AA, Saleh Y, et al. Effect of combined renal denervation and pulmonary vein isolation in atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(8):866-74. doi:10.1111/pace.14009.
69. Turagam MK, Whang W, Miller MA, et al. Renal Sympathetic Denervation as Upstream Therapy During Atrial Fibrillation Ablation: Pilot HFIB Studies and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(1):109-23. doi:10.1016/j.jacep.2020.08.013.
70. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(9):867-75. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.026.
71. Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(3):282-91. doi:10.1016/j.jacep.2019.11.008.
72. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
73. Raskin JS, Liu JJ, Abrao A, et al. Minimally invasive posterior extrapleural thoracic sympathectomy in children with medically refractory arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2016;13(7):1381-5. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.041.
74. Vander MA, Fedotov PA, Lyubimtseva TA, et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(9):587-9. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.09.005.

## Инфекционный и небактериальный тромбозэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом

Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Новосадов В.М., Савина П.О., Зайцев А.Ю., Куклева А.Д., Рубцова С.Е., Кривцова С.Н., Недоступ А.В.

Возможность воспалительного поражения сердца (как мио-, так и эндокарда) спустя месяцы после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) практически не изучена, тем более не разработаны подходы к лечению миокардита в сочетании с различными формами эндокардита.

**Цель.** Изучить частоту и механизмы коронавируса (SARS-Cov-2)-ассоциированного поражения эндокарда у больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом, разработать подходы к комплексной терапии.

**Материал и методы.** В исследование включены 18 больных с тяжелым морфологически верифицированным постковидным миокардитом (9 мужчин, 51,1±9,4 лет, от 35 до 66 лет). Исключались больные с верифицированным миокардитом/инфарктом миокарда в анамнезе, ревматическими пороками сердца и системными иммунными заболеваниями. Средний срок после COVID-19 составил 6,5 [3,5; 10] мес. Диагноз миокардита подтвержден с помощью эндомикардиальной биопсии (включая иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68, к антигенам SARS-Cov-2; полимеразной цепной реакции на РНК SARS-Cov-2, ДНК кардиотропных вирусов). Уровень антикардиальных антител в крови определяли методом непрямой иммунофлюоресценции, проводили эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (n=8), мультиспиральную томографию сердца (n=1), коронарографию (n=14).

**Результаты.** По данным биопсии выявлены активный (n=12) и пограничный (n=3) лимфоцитарный миокардит, эозинофильный (n=2) и гигантоклеточный (n=1) миокардит. У 4 больных диагностирован небактериальный тромбозэндокардит (НБТЭ) с парietальным и внутрисосудистым тромбозом, у одного — инфекционный эндокардит (ИЭ) двусторчатого аортального клапана. Персистенция SARS-Cov-2 в миокарде выявлена в 72% случаев (у 3 больных с НБТЭ, 1 с ИЭ и 9 без эндокардита). Титры антикардиальных антител повышены в 3-4 раза у 94% больных. Пациенты с эндокардитом отличались большими размерами камер сердца, более низкой фракцией выброса (27,5±6,6% vs 36,0±13,4%), более выраженная легочная гипертензия и регургитация на клапанах. Внутривентрикулярного тромбоза по данным эхокардиографии/магнитно-резонансной томографии и кардиоэмболий не отмечено. Лечение у всех больных включало метилпреднизолон в средней дозе 24 мг/сут., у 10 из них результат отслежен в срок не <3 мес.: фракция выброса составила 46,0±12,7% у больных с эндокардитом и 44,3±7,3% без него.

**Заключение.** Эндокардит у больных с постковидным миокардитом выявлен в 28% (один случай ИЭ и 4 НБТЭ). Основными механизмами постковидного миокардита и НБТЭ являются длительная (до 18 мес.) персистенция SARS-Cov-2 в миокарде и развитие аутоиммунной реакции. Эндокардит диагностирован у более тяжелых больных, в т.ч. с гигантоклеточным и эозинофильным миокардитом. Требуется дальнейшего изучения эффективности стероидной терапии в сочетании с антикоагулянтами у больных с НБТЭ, при развитии ИЭ стероиды также могут рассматриваться как препараты выбора в лечении миокардита (в сочетании с антибиотиками и иммуноглобулином).

**Ключевые слова:** SARS-Cov-2, постковидный миокардит, инфекционный эндокардит, небактериальный тромбозэндокардит, эндомикардиальная биопсия, кортикостероиды.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам 52-й городской клинической больницы г. Москвы и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского В.А. Зайдену и А.Г. Куприяновой (выполнившим исследование крови на антикардиальные антитела), сотрудникам ООО "ДНК-диагностика" В.В. Кадочниковой и А.Е. Донникову, а также П.В. Никитину — сотруднику ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, проводившим исследование биоптатов миокарда на ДНК кардиотропных вирусов и РНК SARS-Cov-2.

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

Благова О.В.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Айнетдинова Д.Х. — к.м.н., врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-3333-1936, Коган Е.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Лутохина Ю.А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Новосадов В.М. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3753-9328, Савина П.О. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1854-5725, Зайцев А.Ю. — к.м.н., врач рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8935-4950, Куклева А.Д. — ассистент кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6690-3347, Рубцова С.Е. — врач отделения ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-7819-7216, Кривцова С.Н. — врач отделения ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-1096-5717, Недоступ А.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9587-6707.

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

АК — аортальный клапан, АКА — антикардиальные антитела, ИГХ — иммуногистохимическое, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НБТЭ — небактериальный тромбозэндокардит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПЖ — правый желудочек, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-Cov-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 26.12.2021

Рецензия получена 10.02.2022

Принята к публикации 23.02.2022



**Для цитирования:** Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Новосадов В.М., Савина П.О., Зайцев А.Ю., Куклева А.Д., Рубцова С.Е., Кривцова С.Н., Недоступ А.В. Инфекционный и небактериальный тромбозэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827. EDN CXFAAN

## Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis

Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Kogan E. A., Lutokhina Yu. A., Novosadov V. M., Savina P. O., Zaitsev A. Yu., Kukleva A. D., Rubtsova S. E., Krivtsova S. N., Nedostup A. V.

The possibility of heart inflammation (both myocardial and endocardial) months after a coronavirus disease 2019 (COVID-19) has not been practically studied, especially since approaches to the treatment of myocarditis in combination with various endocarditis forms have not been developed.

**Aim.** To study the prevalence and mechanisms of SARS-CoV-2-associated endocardial injury in patients with morphologically verified post-COVID-19 myocarditis, as well as to develop approaches to comprehensive therapy.

**Material and methods.** The study included 18 patients with severe morphologically verified post-COVID-19 myocarditis (men, 9; 51,1±9,4 years; 35 to 66 years). Patients with prior verified myocarditis/myocardial infarction, rheumatic heart disease, and systemic immune diseases were excluded. The average time after COVID-19 was 6,5 [3,5; 10] months. The diagnosis of myocarditis was confirmed by endomyocardial biopsy (including immunohistochemical examination with antibodies to CD3, CD20, CD45, CD68, and to SARS-CoV-2 antigens; polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 RNA, DNA of cardiotropic viruses). The blood level of anticardiac antibodies was determined by indirect immunofluorescence. In addition, echocardiography, magnetic resonance imaging (n=8), cardiac multislice tomography (n=1), and coronary angiography (n=14) were performed.

**Results.** Biopsy revealed active (n=12) and borderline (n=3) lymphocytic myocarditis, eosinophilic (n=2) and giant cell (n=1) myocarditis. In 4 patients, nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) with parietal and intravascular thrombosis was diagnosed, and in one patient — infective endocarditis (IE) of the bicuspid aortic valve. Myocardial persistence of SARS-CoV-2 was detected in 72% of cases (in 3 patients — with NBTE; in 1 — with IE; in 9 — without endocarditis). Titers of anticardiac antibodies increased by 3-4 times in 94% of patients. Patients with endocarditis were characterized by larger heart chambers, lower ejection fraction (27,5±6,6 vs 36,0±13,4%), more severe pulmonary hypertension, and valvular regurgitation. Intraventricular thrombosis according to echocardiography/magnetic resonance imaging and cardiac embolism was not observed. Treatment in all patients included methylprednisolone at an average dose of 24 mg a day. In 10 patients, the result was monitored for at least 3 months as follows: the ejection fraction was 46,0±12,7% and 44,3±7,3% in patients with and without endocarditis, respectively.

**Conclusion.** Endocarditis in patients with post-COVID-19 myocarditis was detected in 28% (1 patient — IE; 4 — NBTE). The key mechanisms of post-COVID-19 myocarditis and NBTE are long-term (up to 18 months) myocardial persistence of SARS-CoV-2 and the development of an autoimmune reaction. Endocarditis was diagnosed in more severe patients, including those with giant cell and eosinophilic

myocarditis. The effectiveness of steroid therapy in combination with anticoagulants in patients with NBTE requires further study. In case of IE, steroids can also be used in the treatment of myocarditis (in combination with antibiotics and immunoglobulin).

**Keywords:** SARS-CoV-2, post-COVID-19 myocarditis, infective endocarditis, nonbacterial thrombotic endocarditis, endomyocardial biopsy, corticosteroids.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the staff of City Clinical Hospital № 52 (Moscow) and the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute Zaidenov V. A. and Kupriyana A. G. (who performed a blood test for anticardiac antibodies), the staff of OOO DNA Diagnostics Kadochnikova V. V. and Donnikov A. E., as well as the staff of the P. K. Anokhin Institute of Normal Physiology Nikitin P. V., who assessed myocardial biopsy specimens for DNA of cardiotropic viruses and SARS-CoV-2 RNA.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Blagova O. V.\* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Ainetdinova D. Kh. ORCID: 0000-0002-3333-1936, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Lutokhina Yu. A. ORCID: 0000-0002-7154-6794, Novosadov V. M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Savina P. O. ORCID: 0000-0002-1854-5725, Zaitsev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8935-4950, Kukleva A. D. ORCID: 0000-0002-6690-3347, Rubtsova S. E. ORCID: 0000-0002-7819-7216, Krivtsova S. N. ORCID: 0000-0002-1096-5717, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707.

\*Corresponding author: blagovao@mail.ru

**Received:** 26.12.2021 **Revision Received:** 10.02.2022 **Accepted:** 23.02.2022

**For citation:** Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Kogan E. A., Lutokhina Yu. A., Novosadov V. M., Savina P. O., Zaitsev A. Yu., Kukleva A. D., Rubtsova S. E., Krivtsova S. N., Nedostup A. V. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827. EDN CXFAAN

Пандемия новой коронавирусной инфекции (Coronavirus-induced disease 2019, COVID-19) уже почти 2 года привлекает пристальное внимание к различным вариантам воспалительного поражения сердца. Если вначале возможность развития собственно миокардита, в т.ч. вследствие прямого воздействия коронавируса (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-Cov-2) на миокард, вызвала сомнения, то к настоящему времени она хорошо доказана, в т.ч. в отечественных работах [1]. Миокардит является, как правило, лимфоцитарным, имеет ряд морфологических особенностей, может сопровождаться или не сопровождаться персистенцией SARS-Cov-2 в миокарде и является по своей природе типичным инфекционно-иммунным миокардитом. При этом спектр повреждений миокарда в рамках COVID-19 выходит за рамки воспа-

ления — ведущие эксперты по болезням миокарда выделяют до 6 различных механизмов, включая воздействие цитокинового шторма и аутоантител [2].

Следует отметить, что вал публикаций на тему "миокардит и COVID-19" (>1100 в базе данных Medline) в большинстве случаев носит умозрительный и предположительный характер — у авторов отсутствуют необходимые инструменты для дифференцировки повреждений миокарда (в первую очередь эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ)). Вместе с тем применение ЭМБ говорит о возможности длительного воспалительного поражения сердца, индуцированного SARS-Cov-2. Наряду с миокардитом в рамках острой COVID-19 нами впервые описаны случаи морфологически подтвержденного постковидного миокардита с длительной (до 9 мес.) персистенцией вируса в миокарде [3]. Ранее сообщалось лишь о кра-

тковой (1 мес.) персистенции с быстрым регрессом миокардита и элиминацией вируса [4].

Публикаций касательно эндокардита при COVID-19 существенно меньше. Прежде всего, инфекционный эндокардит (ИЭ) рассматривается как одно из возможных бактериальных осложнений COVID-19. По некоторым данным, SARS-Cov-2 способен вызывать функциональное истощение CD4/CD8 лимфоцитов с развитием стойкой стафилококковой бактериемии и, как следствие, эндокардита [5]. Случаи типичного ИЭ привлекают особое внимание ввиду предполагаемого взаимного неблагоприятного влияния вирусной и бактериальной инфекции и описаны как в острый период COVID-19 [6], так и в ранние сроки после [7].

Вместе с тем важной особенностью эндокардита, ассоциированного с инфекцией SARS-Cov-2, может быть высокая частота его сочетания с повреждением миокарда (в т.ч. миокардитом). Патогенетическая связь миокардита и эндокардита при COVID-19 не ясна — одновременное или последовательное развитие этих воспалительных заболеваний сердца до сих пор определенно не описано в литературе. Это сочетание в принципе является достаточно редким и обусловлено, как правило, двумя факторами — либо прямым инфекционным поражением (бактериальным, в т.ч. туберкулезным, грибковым, вирусным) либо аутоиммунным процессом (ревматизм, системные васкулиты, системная красная волчанка, гиперэозинофильные синдромы).

При COVID-19, как уже хорошо известно, агрессивны оба фактора (вирусно-бактериальный и аутоиммунный). Однако результаты их взаимодействия на уровне сердца практически не изучены. Тем более отсутствуют в доступной литературе описания случаев успешного одномоментного лечения эндокардита и миокардита у больных с COVID-19. Подходы к терапии таких больных совершенно не разработаны.

Целью настоящего исследования было изучить частоту и механизмы SARS-Cov-2-ассоциированного поражения эндокарда у больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом, разработать подходы к комплексной терапии.

### Материал и методы

В исследование включены 18 больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом (9 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $51,1 \pm 9,4$  лет, от 35 до 66 лет). Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета.

*Критериями включения* стали перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе, появление или заметное прогрессирование хронической сердечной недостаточности после

COVID-19, наличие далласских морфологических критериев миокардита согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013г.

*Критериями исключения* были наличие верифицированного при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или ЭМБ миокардита в анамнезе, проведение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на момент биопсии или ранее, инфаркт миокарда в анамнезе, ревматические пороки сердца, диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, саркоидоз.

Острая COVID-19 у большинства пациентов протекала нетяжело и лишь у 4 больных потребовала госпитализации (двоим из них проводилась стероидная терапия); ни в одном случае не возникло потребности в неинвазивной или инвазивной вентиляции легких. Во время COVID-19 исследование назофарингеальных мазков на SARS-Cov-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведено 11 больным и дало положительный результат у 5 из них; в последующем у всех больных выявлено диагностически значимое повышение уровня IgG к SARS-Cov-2. У двоих пациенток кардиальные симптомы развились после вакцинации, проведенной вслед за перенесенной COVID-19. В первый месяц от появления симптомов COVID-19 компьютерная томография (КТ) выполнена 6 пациентам, выявлена картина двусторонней вирусной пневмонии (КТ-1 у 4 и КТ-2 у 2 больных).

У одного из пациентов в детстве был диагностирован двусторонний аортальный клапан (АК), у 3 больных до развития COVID-19 имелись нарушения ритма неясного генеза без значимой систолической дисфункции, еще у 3 выявлялась умеренная дисфункция левого желудочка (ЛЖ), которая ретроспективно могла расцениваться как дебют миокардита. После COVID-19 отмечено появление/быстрое нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности, в т.ч. бивентрикулярной у 14 больных (78%). Непосредственно во время COVID-19 диагноз миокардита не был поставлен ни разу.

Среднее время обращения в клинику после COVID-19 составило 6,5 [3,5; 10] мес., срок появления симптомов после COVID-19 — от 3 нед. до 5 мес. Длительность наблюдения после включения в исследование варьирует на сегодня от 1 до 14 мес.

**Методы обследования.** Диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ правого желудочка (ПЖ) у 17 больных и интраоперационной биопсии ПЖ у одной (в ходе операции протезирования трикуспидального клапана). Исследование биоптатов миокарда проводилось на кафедре патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова Сеченовского университета с применением окрасок гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68,

а также к антигенам SARS-Cov-2 (нуклеокапсидному и Spike-антигену). Последнее исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 20-315-90021/20.

Дополнительно проводилось исследование миокарда методом ПЦР на ДНК парвовируса B19, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, герпеса зостер, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, аденовирусов, а также РНК SARS-Cov-2. ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (РТ-ПЦР) применялась для выявления вирусной РНК в миокарде. Фиксированный в парафине материал обрабатывали RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Hilden, Германия) для выделения тотальной РНК. Для выявления SARS-Cov-2 20 мкл реакционной смеси, содержащей 2 × Master Mix и RT из набора QuantiTect probe RT-PCR (Qiagen, Hilden, Германия), набор праймеров/зондов N2 (праймер NIID\_2019-nCoV\_N\_F2, праймер NIID\_2019-nCoV\_N\_R2 и зонд NIID\_2019-nCoV\_N\_P2) и 5 мкл РНК, экстрагированной из миокарда, подвергали ПЦР в амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Scientific, США). Для проведения реакции применялись условия 50° С в течение 30 мин, 95° С в течение 15 мин, и 45 циклов 95° С в течение 15 с и 60° С в течение 1 мин. Для всех образцов, положительных по РТ-ПЦР, были получены значения Ct. Значения Ct образцов сравнивались со значениями Ct контрольных позитивных и негативных образцов. В одном случае выполнены также посев крови и ПЦР миокарда и крови на ДНК различных бактериальных возбудителей.

Всем больным определяли уровень антикардиальных антител (АКА) в крови методом непрямой иммунофлюоресценции, проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Дополнительно выполнены чреспищеводная ЭхоКГ (n=3), МРТ (n=8) и мультиспиральная КТ (МСКТ) сердца (n=1), коронарография (n=14).

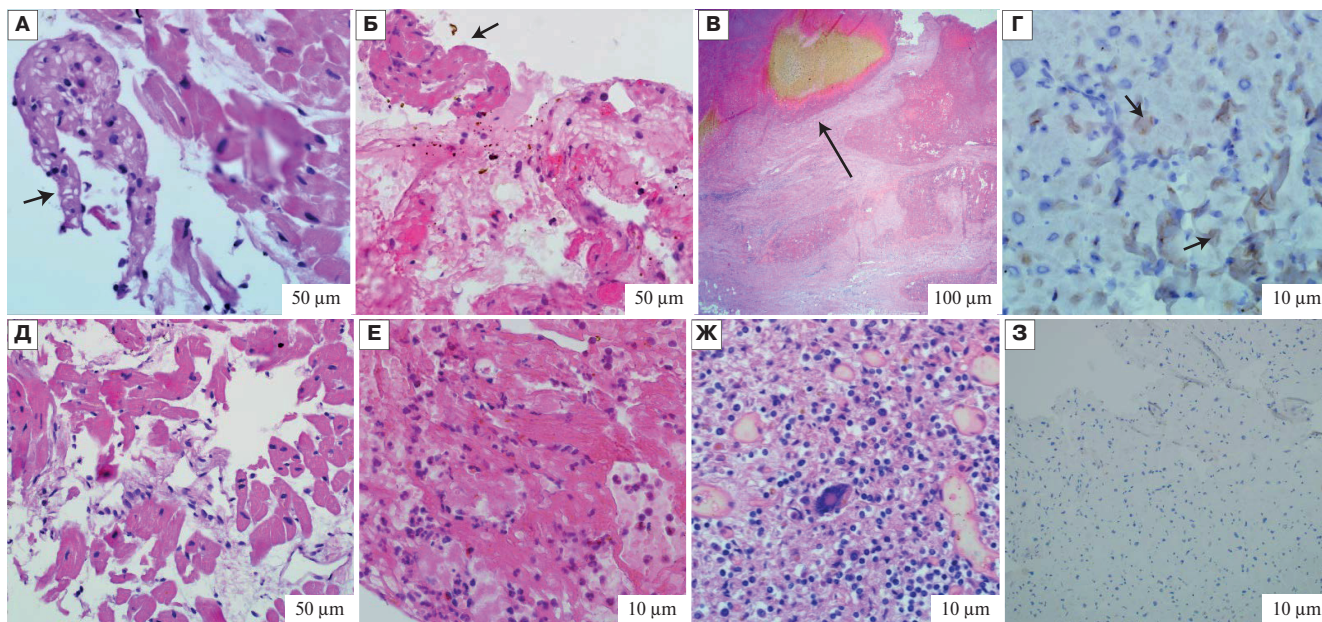
**Статистический анализ.** Анализ проведен с использованием программы IBM SPSS v.22. Дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процентов, непрерывные данные — в виде среднего арифметического ± среднеквадратичное отклонение в случае нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение отличается от нормального.

**Этический комитет.** Все пациенты подписывали формы информированного согласия на биопсию миокарда и последующую ИСТ, одобренные локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

## Результаты

### Диагноз миокардита по данным биопсии миокарда и вирусологического исследования

При анализе биоптатов миокарда диагностированы следующие формы миокардита: активный лимфоцитарный (n=12, рис. 1 г), пограничный лимфоцитарный (n=3, рис. 1 а), эозинофильный (n=2, рис. 1 б); в отсутствие значимой эозинофилии крови его активность подтверждена 2-3-кратным повы-



**Рис. 1.** Морфологическая картина НБТЭ у больных с различными формами постковидного миокардита.

**Примечание:** эндомикардиальные биоптаты правого желудочка, А-В, Д-Ж — окраска гематоксилин-эозином, Д, З — ИГХ исследование на нуклеокапсидный белок SARS-Cov-2. Прилежащие к утолщенному эндокарду тромботические массы с лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрацией у больных с лимфоцитарным (А, Д), эозинофильным (Б, Е) и гигантоклеточным (В, Ж) миокардитом (указаны стрелками). Положительная реакция на нуклеокапсидный белок SARS-Cov-2 в клетках инфильтрата, отдельных кардиомиоцитах и периваскулярно (Г, стрелки), негативный контроль (З).

**Сокращение:** ИГХ — иммуногистохимическое.

Таблица 1

## Сопоставление клинических, ЭхоКГ-параметров и результатов лечения у больных с НБТЭ и без него

| Параметр                                             | НБТЭ                 | Без НБТЭ              |
|------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Количество больных                                   | 4                    | 14                    |
| Срок после COVID-19, мес.                            | 5 [4,25; 9,5]        | 7 [2; 10]             |
| Лимфоцитарный миокардит, п                           | 2                    | 13                    |
| Эозинофильный миокардит, п                           | 1                    | 1                     |
| Гигантоклеточный миокардит, п                        | 1                    | 0                     |
| Тромбоз микрососудов в миокарде                      | 2                    | 3                     |
| Наличие SARS-Cov-2 в миокарде                        | 3 (75%)              | 10 (71%)              |
| Иные вирусы в миокарде                               | 1                    | 1                     |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                    | 8,34 [4,72; 11,83]   | 6,45 [4,78; 7,73]     |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч                  | 8 [5,25; 13,75]      | 8 [5,75; 13,75]       |
| СРБ, мг/л                                            | 7,1 [2,1; 24,0]      | 2,3 [1; 4,1]          |
| Фибриноген, г/л                                      | 3,74 [3,14; 4,64]    | 3,27 [2,98; 3,77]     |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ, см                 | 6,2 $\pm$ 1,1        | 6,0 $\pm$ 0,7         |
| Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл                  | 182,5 [91,5; 188,75] | 160,5 [120,25; 173,5] |
| Конечно-систолический объем ЛЖ, мл                   | 137,0 [63,25; 142,5] | 100,5 [83,25; 130,25] |
| ФВ ЛЖ, %                                             | 27,5 $\pm$ 6,6       | 36,0 $\pm$ 13,4       |
| Линейный интеграл кровотока (VTI), см                | 11,0 $\pm$ 1,8       | 11,7 $\pm$ 3,7        |
| dp/dt, мм рт.ст.                                     | 528 $\pm$ 30         | 722 [460; 1199]       |
| Е/А                                                  | 2,9 [2,8; 4,4]       | 1,4 [1,0; 3,2]        |
| Левое предсердие, см                                 | 4,9 [4,0; 5,9]       | 4,3 [3,9; 5,0]        |
| Левое предсердие, мл                                 | 125 [60; 195]        | 79 [66,75; 94,5]      |
| Правое предсердие, мл                                | 90 [49; 164]         | 49 [39; 78]           |
| Правый желудочек, см                                 | 3,8 $\pm$ 0,3        | 3,4 $\pm$ 0,5         |
| Митральная регургитация, степень                     | 1,75 [1,5; 2]        | 1 [1; 1,5]            |
| Трикуспидальная регургитация, степень                | 1,5 [1; 2,75]        | 1 [0,875; 1]          |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. | 50,5 $\pm$ 5,3       | 31,0 [26,5; 40,5]     |
| Внутрисердечный тромбоз, п                           | 1                    | 0                     |
| Антикоагулянты на момент биопсии, п                  | 2 (50%)              | 8 (57%)               |
| Антикоагулянты после биопсии, п                      | 3 (75%)              | 8 (57%)               |
| Метилпреднизолон, средняя доза, мг/сут.              | 24 [6; 38]           | 24 [24; 32]           |
| ФВ ЛЖ к концу наблюдения, %                          | 46,0 $\pm$ 12,7      | 44,3 $\pm$ 7,3        |
| Смерть, п                                            | 1                    | 0                     |

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, НБТЭ — небактериальный тромбоэндокардит, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-Cov-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

шением уровня эозинофильного катионного протеина в крови) и гигантоклеточный (n=1, рис. 1 в). Особенности миокардита были высокая частота лизиса цитоплазмы кардиомиоцитов (n=16), эндотелиит (n=14) с признаками тромбоза микрососудов в отдельных случаях (n=5), набухание (отек) интерстиция в 77,8% случаев при отсутствии крупноочагового и слабой выраженности периваскулярного/перимускулярного кардиосклероза (признак небольшой давности процесса). В 55,6% (n=10) случаев выявлен субэндокардиальный липоматоз разной степени выраженности.

Во всех случаях лимфоцитарный характер миокардита подтвержден с помощью ИГХ исследования: количество CD3-позитивных лимфоцитов превы-

шало 7 на 1 мм<sup>2</sup> (в среднем составило 11 клеток при увеличении  $\times 200$ ), количество CD45-позитивных лимфоцитов превышало 14 на 1 мм<sup>2</sup> (в среднем составило 27 клеток). Чисто CD68-позитивных клеток (макрофагов) было невелико и составило в среднем 11 клеток при увеличении  $\times 100$ . CD-20 позитивные клетки (В-лимфоциты) выявлены в единичном количестве у 7 больных.

В 15 случаях из 18 (83,3%) подтверждена персистенция SARS-Cov-2 в миокарде. С этой целью параллельно использовались ПЦР на РНК вируса и ИГХ исследование на белки SARS-Cov-2 (рис. 1 г); во всех случаях результаты обеих методик совпали. Отсутствие вируса в миокарде коррелировало с меньшей активностью миокардита (пограничный

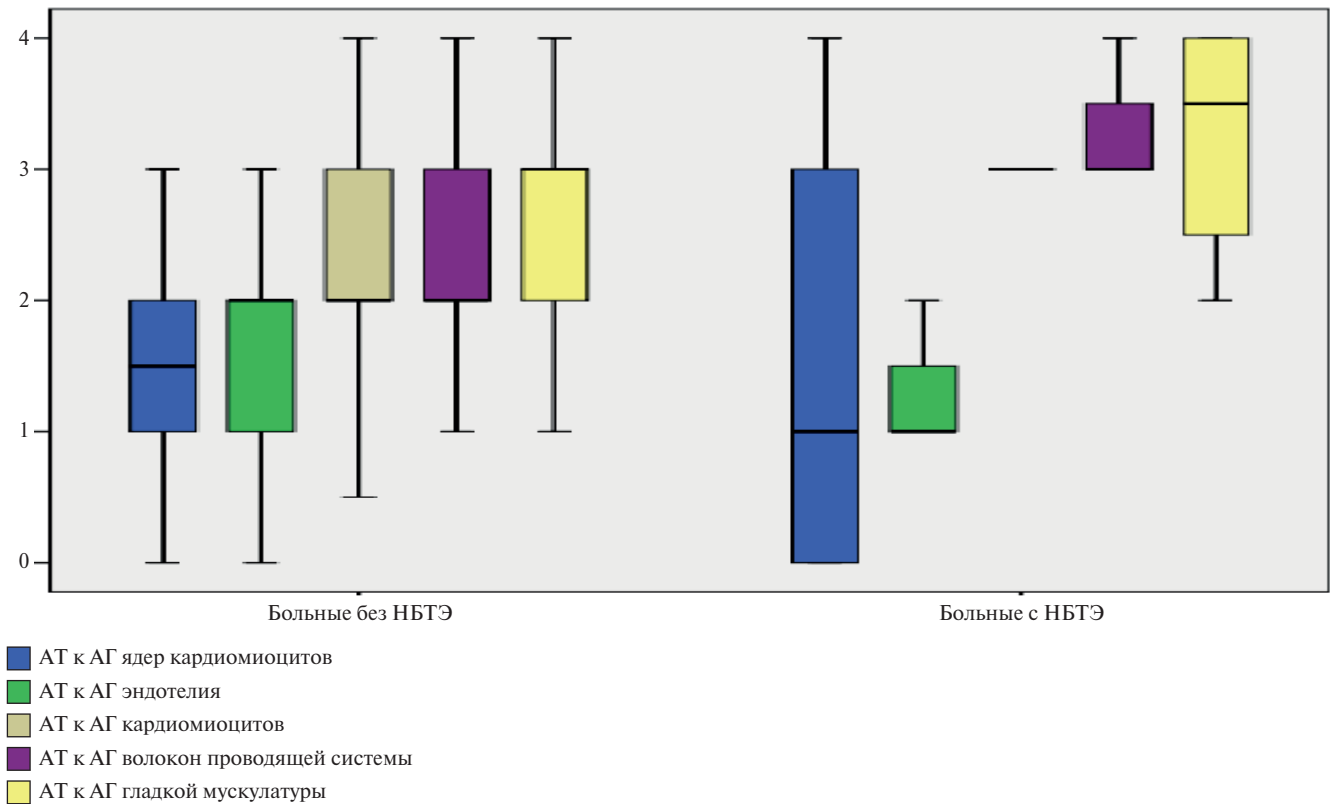


Рис. 2. Сопоставление уровня АКА у больных с НБТЭ и без него.

**Примечание:** по оси ординат отложен уровень АКА (степень повышения в разгах по отношению к норме): 1 — 1:40, 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** АГ — антигены, АКА — антикардиальные антитела, АТ — антитела.

у 2/3 вируснегативных больных). У двоих SARS-Cov-2-позитивных пациенток (с активным лимфоцитарным и гигантоклеточным миокардитом) методом ПЦР выявлена также ДНК парвовируса В19 в миокарде.

#### Небактериальный тромбоэндокардит

Диагноз небактериального тромбоэндокардита (НБТЭ) поставлен на основании морфологического исследования эндомикардиальных биоптатов ПЖ у 4 больных (22,2%). Его признаками были склероз и утолщение эндокарда в сочетании с лимфоцитарными инфильтратами в нем; в одном случае в составе инфильтрата обнаруживались также эозинофилы. Во всех 4 случаях при микроскопическом исследовании выявлены пристеночные (париетальные) тромбы (рис. 1 а-в), которые не были диагностированы при ЭхоКГ и/или МРТ сердца. Отсутствовали также очевидные клинические проявления кардиоэмболического синдрома.

С целью выявления возможных клинических особенностей постковидного миокардита, протекающего с НБТЭ, проведено сопоставление больных с наличием и отсутствием НБТЭ (табл. 1). Небольшое количество пациентов с НБТЭ не позволяет оценивать достоверность выявленных различий, однако

очевидной была более выраженная тяжесть течения болезни при наличии НБТЭ: эти больные имели больше размеры ЛЖ и всех остальных камер сердца, заметно более низкую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, более выраженную легочную гипертензию и регургитацию на митральном и трикуспидальном клапанах, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу. Единственный случай внутрипредсердного тромбоза отмечен у больного с НБТЭ и мерцательной аритмией.

При сравнении спектра АКА (рис. 2) у больных с НБТЭ обратил на себя внимание более низкий титр антител к антигенам эндотелия, что обычно отражает их активное отложение в составе иммунных комплексов. В то же время оказались выше титры антител к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы, отражающих большую тяжесть повреждения различных структур миокарда в рамках иммунного воспаления.

НБТЭ диагностирован у пациентов с наиболее тяжелыми морфологическими вариантами миокардита — гигантоклеточным и эозинофильным (при втором случае эозинофильного миокардита НБТЭ найдено не было), у половины больных он сочетался с тромбозом микрососудов в миокарде. Не отме-

чено различий по частоте обнаружения SARS-Cov-2 в миокарде, приема антикоагулянтов к моменту проведения биопсии (примерно по 50%, во всех случаях непосредственно перед процедурой они временно отменялись). Результаты ЭМБ стали основанием для назначения антикоагулянтов пациенту с эозинофильным миокардитом, ранее их не получавшему. Ни в одном случае НБТЭ новых случаев эмболии, а также ИЭ, не отмечено.

Всем пациентам (за исключением погибшей) проводилась пероральная кортикостероидная терапия метилпреднизолоном, средняя доза в обеих подгруппах составила 24 мг/сут. Результаты лечения прослежены не <3 мес. у 10 больных, у которых отмечено достоверное возрастание ФВ в соответствии с отчетливым клиническим улучшением (табл. 1). Внезапная смерть (единственная) развилась у больной с гигантоклеточным миокардитом и НБТЭ.

### ИЭ

Диагноз ИЭ поставлен на основании комплекса клинико-инструментальных данных одному пациенту. Приводим описание данного клинического случая.

Больной 39 лет поступил в клинику 05.03.2021 с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, учащенное сердцебиение, колющие боли в области сердца, выраженную слабость, ноющие боли в конечностях, которые требуют приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); потерю в весе около 20 кг в течение полугода.

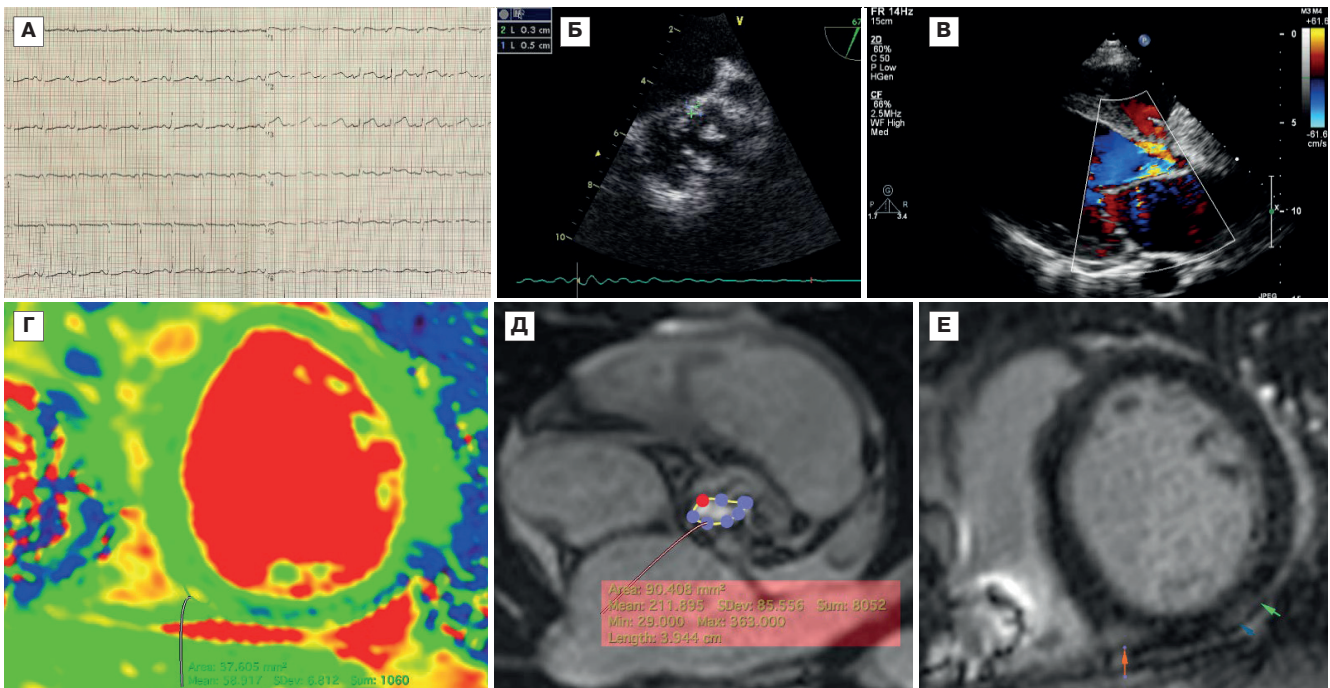
Брат страдает сахарным диабетом 1 типа, родители страдали диабетом 2 типа. Живет в Чечне, до болезни работал персональным водителем; вредных привычек нет. В детстве выявлен двусторчатый АК, физические нагрузки переносил хорошо. В июле 2020г в течение недели отмечал повышение температуры до 38° С, общую слабость, ломоту, что расценил как острую респираторную вирусную инфекцию. Не лечился, ко врачу не обращался. С конца августа — подъемы температуры до 38,5° С с ознобом, потливость, слабость, преходящие боли в крупных суставах, отечность голеней и стоп. На фоне приема парацетамола, НПВП сохранялся субфебрилитет. С октября — устойчивая лихорадка, одышка при умеренной нагрузке, мелкоочечная сыпь в области обеих голеней. Госпитализирован в Красногорскую больницу. При ЭхоКГ ФВ 60%, камеры сердца не расширены, выраженный кальциноз створок АК, регургитация 1 ст., гемоглобин 97 г/л, лейкоциты  $11 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 54 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 118 мг/л, аланинаминотрансфераза 61 ед/л, аспартатаминотрансфераза 71 ед/л, РФ 49 ед/л, антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду отр.; данных за пневмонию (КТ), эндокардит не получено. Состояние рас-

ценено как ревматоидный артрит, начата терапия сульфасалазином 1,0 г/сут., препаратами железа. В течение 2 нед. сыпь регрессировала.

С декабря самостоятельно отменил лечение из-за отсутствия эффекта; потерял в весе около 20 кг. В конце декабря с нарастанием одышки и кашлем госпитализирован в г. Грозный. При КТ-признаки интерстициального отека легких, двустороннего плеврального выпота, лимфаденопатия; проведена пункция справа, эвакуировано 1200 мл. При ЭхоКГ от 25.12.2020 ФВ 33%, полость ЛЖ расширена, на створках АК гиперэхогенные округлые наложения. В течение 2 нед. проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон, метрогил) с регрессом лихорадки, инфузии преднизолона 60 мг, далее метипред 4 мг/сут. Выписан с некоторым улучшением. В январе 2021г нарастание одышки; при повторной плевральной пункции эвакуировано 1850 мл жидкости. Проведено лечение преднизолоном 60 мг № 6, цефазолином, фуросемидом, верошпиромом, карведилолом 6,25 мг/сут. с положительной динамикой. В феврале обследован в НИИ ревматологии, данных за системное заболевание соединительной ткани не получено. Самостоятельно обратился в кардиологическое отделение ФТК им. В. Н. Виноградова, немедленно госпитализирован в клинику.

При поступлении состояние тяжелое. Температура 36,6° С. Индекс массы тела 20,07 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком. Отеков нет. Частота дыхательных движений 19 в мин, в легких дыхание жесткое, ослаблено в базальных отделах, хрипов нет. Тоны сердца ослаблены, выслушиваются систолический шум с эпицентром над аортой, диастолический шум в точке Боткина. Частота сердечных сокращений 102 в мин, ритм правильный, артериальное давление 80/60 мм рт.ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см, пальпируется нижний полюс селезенки.

На следующий день (на фоне отмены НПВП) отмечена лихорадка до 39° С с ознобом и усугублением гипотонии. В анализах крови — гипохромная анемия (гемоглобин 84-99 г/л, цветовой показатель 0,75, сывороточное железо 15,8 мкмоль/л, ферритин 1832,1 мкг/л), воспалительная диспротеинемия, нарастание нейтрофильного лейкоцитоза (12,3-19,4 тыс.), уровня СРБ (17,5-177,3 мг/л), Д-димера (1,18-3,99 мкг/л), признаков цитолиза и холестаза (аспартатаминотрансфераза до 5016 ед/л, аланинаминотрансфераза до 3993 ед/л, гамма-ГТ до 210 ед/л, щелочная фосфатаза до 591 ед/л, общий билирубин до 27,8 мкмоль/л) при отсутствии печено-клеточной и почечной недостаточности. Уровень тропонина в пределах нормы. В анализах мочи — небольшая протеинурия и лейкоцитурия. Переведен в отделение реанимации, где проводилась вазопрессорная поддержка.



**Рис. 3.** Результаты инструментального обследования больного с сочетанием постковидного миокардита и ИЭ.

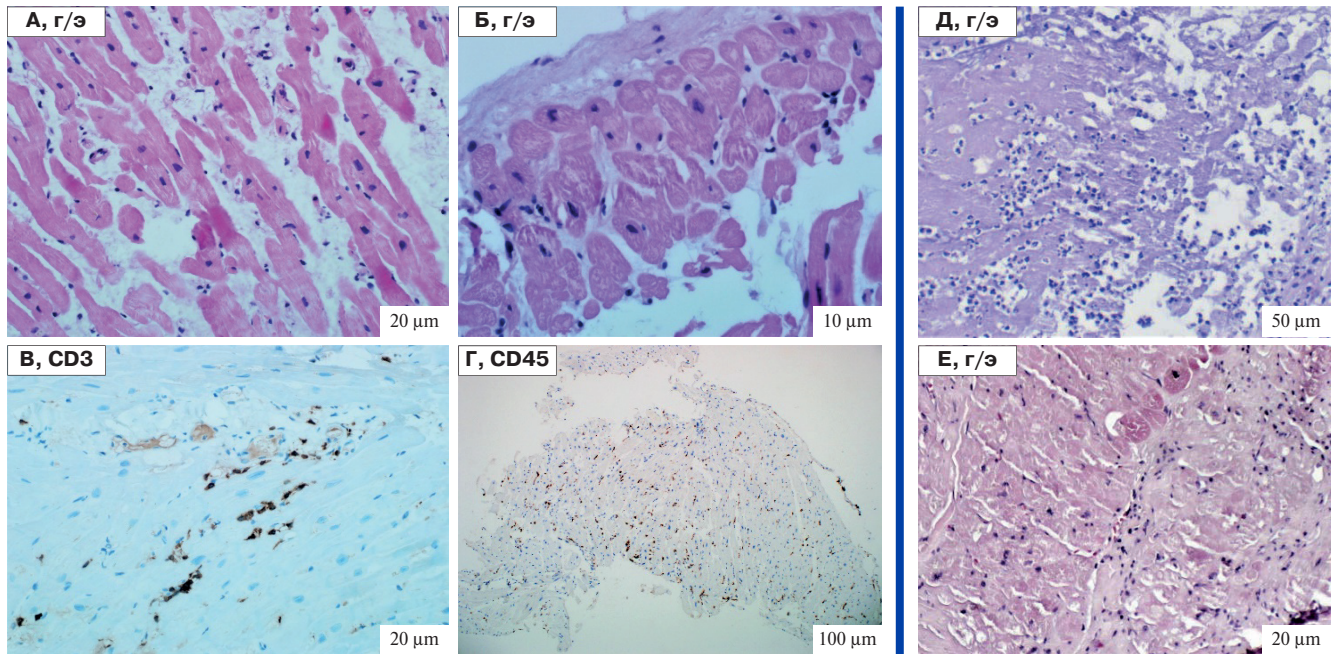
**Примечание:** А — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (синусовая тахикардия); Б, Б' — ЭхоКГ, вегетация на створке двустворчатого аортального клапана (Б), поток аортальной регургитации (Б'); Г-Е — МРТ сердца с контрастированием, отек по заднеперегородочному сегменту ЛЖ (Г, T2) и субэпикардальное отсроченное контрастирование по заднему сегменту ЛЖ на базальном уровне с распространением на средний (Е, стрелки), выраженное сужение аортального отверстия (Д).  
**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

На ЭКГ — синусовая тахикардия без признаков ишемии и гипертрофии миокарда (рис. 3 а). При Холтеровском мониторинге ЭКГ значимых нарушений ритма не выявлено. По данным ЭхоКГ левые камеры увеличены (конечно-диастолический размер ЛЖ 6,4 см, 3,72 см/м<sup>2</sup>, конечно-диастолический объем 204 мл, конечно-систолический объем 136 мл, левое предсердие 78 мл), систолическая функция резко снижена (ФВ 25%, VTI 14 см, dp/dt 909 мм рт.ст.), систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст. Створки двустворчатого АК уплотнены, аортальный стеноз, аортальная регургитация II степени (рис. 3 в), митральная и трикуспидальная I степени. При чреспищеводной ЭхоКГ площадь аортального отверстия 1,1 см<sup>2</sup>, в области правой комиссуры визуализируется эхопозитивное подвижное образование 0,3×0,5 см (рис. 2 б), скорость на АК 441 см/с, максимальный и средний градиент 77 и 42 мм рт.ст. (тяжелый аортальный стеноз с недостаточностью II степени).

При посеве крови на высоте лихорадки роста микрофлоры не получено, однако значительно повышен уровень прокальцитонина (1,94 нг/мл при норме <0,07). На основании большого и не менее 4 малых критериев (фебрильная лихорадка, гипохромная анемия, воспалительные изменения в крови, увеличение селезенки, артрит/артралгии) диагностирован

ИЭ двустворчатого АК. В течение 4 нед. проводилась в/в эмпирическая антибактериальная терапия ванкомицином 2 г/сут. и цефтриаксоном 2 г/сут., в результате которой температура тела стойко нормализовалась, уровень прокальцитонина снизился до нормы, СРБ — до 15,75 мг/л; постепенно регрессировали явления цитолиза и холестаза, однако сохранялись анемия (до 80 г/л), которая приобрела черты железодефицитной, нейтрофильный лейкоцитоз (11,5 тыс.).

Одновременно высоковероятным представлялось наличие тяжелого миокардита: в его пользу говорили, помимо анамнеза и тяжелой дисфункции миокарда, повышение уровня АКА (к антигенам ядер кардиомиоцитов и вставочных дисков 1:160, волокон проводящей системы — 1:320) и данные МРТ сердца: признаки отека миокарда по заднеперегородочному сегменту ЛЖ и субэпикардальное отсроченное накопление, удлинение времени T1 релаксации "нативного" миокарда по всем сегментам ЛЖ на среднем уровне (2 основных критерия Lake Louise 2018г, рис. 4 Г, Е). Подтверждено развитие тяжелого аортального порока (площадь отверстия 0,9 см<sup>2</sup>, рис. 4 Д), ФВ составила 26%. Маркеров ВИЧ, вирусных гепатитов, а также ДНК вирусов герпетической группы, способных индуцировать миокардит с гепатитом, в крови не выявлено. Эпизод тяжелого гепатита в клинике расценен как ишемический.



**Рис. 4.** Результаты морфологического исследования сердца по данным эндомикардиальной и интраоперационной биопсии.

**Примечание:** А–Г — эндомикардиальные биоптаты правого желудочка; дистрофия и гибель кардиомиоцитов в сочетании с лимфогистиоцитарной инфильтрацией в миокарде (А), склероз и утолщение эндокарда без признаков воспаления (Б), наличие >7 CD3-позитивных клеток (В) и >14 CD45-позитивных клеток (Г) на 1 мм<sup>2</sup> при ИГХ исследовании подтверждает диагноз лимфоцитарного миокардита; Д и Е — интраоперационные биоптаты эндокарда удаленного аортального клапана (Д, диффузная нейтрофильная инфильтрация) и миокарда левого предсердия (Е, лимфоцитарная инфильтрация); г/э — гематоксилин-эозин. Пояснения в тексте.

**Сокращение:** ИГХ — иммуногистохимическое.

Проведено в/в вливание 50 г иммуноглобулина с целью воздействия как на инфекционный, так и на иммунный компонент болезни.

Природа миокардита оставалась не вполне ясной. Несмотря на подавление активности ИЭ, тяжелая систолическая дисфункция сохранялась (ФВ 29% через 3 нед. лечения), стойкая гипотония не позволяла начать адекватную кардиотропную терапию. Сохранялась одышка на уровне 3 функционального класса. Можно было думать о миокардите в рамках ИЭ (как иммунном, так и бактериальном), COVID-19 (вирус-позитивном или аутоиммунном), а также о вирусном миокардите иной этиологии и тяжелых формах аутоиммунного миокардита (гигантоклеточном, например). При МСКТ органов грудной клетки наряду с поствоспалительными изменениями в легких отмечена внутригрудная лимфаденопатия. С целью верификации миокардита и, главным образом, уточнения его природы и показаний к лечению, выполнена ЭМБ.

При исследовании биоптатов ПЖ данных за активный эндокардит не получено (рис. 4 Б). Методом ПЦР в миокарде и крови не обнаружено ДНК кардиотропных вирусов (аденовирусов, парвовируса В19, герпетических вирусов), 26 потенциальных бактериальных возбудителей ИЭ. При посеве биоптата эндомикарда роста микрофлоры также не бы-

ло. В миокарде выявлены несомненные признаки миокардита (кардиомиоциты с фокусами лизиса цитоплазмы и ядер, интерстиций отеков, лимфогистиоцитарные элементы >14 при большом увеличении, эндотелиит и продуктивный васкулит, слабо выраженный перимускулярный склероз, рис. 4 А), подтвержденного результатами ИГХ исследования (рис. 4 В, Г). Кроме того, обнаружены спайк-белок и нуклеокапсидный белок SARS-Cov-2 преимущественно в клетках инфильтратов и эндотелия сосудов, методом ПЦР выявлена РНК SARS-Cov-2 в миокарде.

Таким образом, миокардит идентифицирован как SARS-Cov-2-позитивный активный лимфоцитарный, что в совокупности с титрами АКА свидетельствовало о высокой иммунной активности болезни. Повышения уровня антител к цитоплазме нейтрофилов не отмечено, фтизиатром не выявлено данных за активный туберкулез. С учетом этих данных, а также резистентной к лечению систолической дисфункции и невозможности хирургического лечения порока в этих условиях (как и трансплантации сердца у больного с ИЭ) с 1 апреля начата ИСТ метилпреднизолоном в стартовой дозе 32 мг/сут. В течение недели продолжена терапия цефтриаксоном, далее — линезолидом 1200 мг/сут. внутрь (отменен в связи с развитием тромбоцитопении через неделю).

Лихорадка не рецидивировала. Проводилась также терапия спиронолактоном 50 мг, фуросемидом 80 мг, карведилолом 3,125 мг (с постепенным увеличением до 12,5 мг), фебуксостатом, феринжектом, пантопразолом, флюконазолом, в связи с манифестацией сахарного диабета (гликемия после еды до 26 ммоль/л) начата терапия инсулином.

Состояние больного улучшилось, заметно уменьшилась одышка, регрессировали воспалительные изменения в крови (СРБ 0 мг/л). Через 3 мес. ФВ возросла до 42% и сохранялась на этом уровне, пациент вернулся к привычному образу жизни и умеренным нагрузкам, прибавил в весе 5 кг. В связи с сохранением тяжелого аортального порока, который препятствовал дальнейшему улучшению, 29 сентября (на фоне постепенного снижения дозы метилпреднизолона до 4 мг/сут.) в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского выполнено протезирование АК механическим протезом SJM Regent 21 (хирург Е. П. Евсеев). При ревизии АК моностворчатый (сращения между створками), фиброзирован, в области комиссур массивные конгломераты кальция, кальцинированные вегетации на створках до 5 мм, в области митрально-аортального перехода вскрывшаяся полость абсцесса с участками кальциноза. При посеве удаленного клапана роста не получено, послеоперационный период протекал без лихорадки и осложнений. В интраоперационных биоптатах — несомненные признаки бактериального эндокардита клапана (рис. 4 Д), сохраняющаяся лимфоцитарная инфильтрация в миокарде (рис. 4 Е). Методом ПЦР не выявлено РНК SARS-Cov-2 в миокарде. Продолжена терапия метилпреднизолоном 4 мг/сут. В ноябре 2021г пациент уехал из России, самочувствие полностью нормализовалось, нагрузки переносит хорошо, приступил к регулярным спортивным тренировкам (бег по пересеченной местности).

### Обсуждение

В настоящей работе впервые, насколько удалось установить, предпринята попытка анализа различного по механизмам эндокардита у больных с постковидным миокардитом. Во всех случаях диагноз как мио-, так и эндокардита был подтвержден морфологически (с помощью прижизненной ЭМБ, в одном случае — с повторной интраоперационной биопсией и в еще в одном — с аутопсией, которая сопоставлялась с данными ЭМБ).

На сегодня эти данные сами по себе уникальны. Если возможность развития миокардита в рамках острой COVID-19 неоднократно доказана с помощью ЭМБ и исследований аутопсийного материала [1, 8], то исследований морфологически верифицированного постковидного миокардита практически нет. Несмотря на широкое обсуждение в литературе последнего года таких понятий, как

long-COVID, постковидный синдром [9], частота миокардита как компонента этого синдрома оценивается лишь в единичных работах и на очень низком уровне (0,4% в течение года после болезни, вместе с перикардитом [10]), причем ни о какой морфологической диагностике речи не идет. Самый поздний срок после COVID-19, в который диагноз миокардита был подтвержден с помощью ЭМБ, составляет всего 1 мес. [4].

Ранее нами опубликован анализ первых 15 случаев постковидного миокардита, который был диагностирован на основании данных ЭМБ и/или МРТ сердца; показано, что клинически он проявляется в двух основных формах — аритмической и декомпенсированной [3]. Максимальная длительность персистенции SARS-Cov-2 в миокарде составила на тот момент 9 мес. Настоящая работа продолжает это исследование — в ней представлено 18 случаев только декомпенсированного и морфологически подтвержденного постковидного миокардита. В большинстве случаев (у 3/4 больных) он оказался SARS-Cov-2-позитивным, срок персистенции вируса в миокарде достигал 18 мес. после острой COVID-19, у 6 больных он составил 10 мес. и более (в среднем 6,5 [3,5; 10] мес.). Длительность персистенции вируса после ЭМБ нам неизвестна.

Наши данные позволяют говорить о персистенции SARS-Cov-2 в миокарде как об одном из ведущих механизмов хронического постковидного миокардита. Максимальный срок персистенции после COVID-19 (полтора года) отмечен у больной, которая в течение года после COVID-19 чувствовала себя удовлетворительно, через год была вакцинирована препаратом "Спутник V", а еще через 2 мес. развились симптомы тяжелого миокардита. Аналогичная ситуация (но при более сжатых сроках) отмечена у другой больной, которая не знала о перенесенной ранее COVID-19 (вакцинация проведена на фоне значимого повышения IgG к SARS-CoV-2). У нее также выявлена персистенция вируса в миокарде, что является неблагоприятным фоном для вакцинации и, по всей видимости, одним из важных факторов аутоиммунного ответа на последнюю.

Значение аутоиммунного механизма, наряду с персистенцией вируса, не вызывает сомнений практически у всех больных, включенных в исследование (уровень АКА был повышен в 3-4 раза у 17 из 18 больных). Единственный пациент без значимого повышения титров антител имел пограничный вируснегативный лимфоцитарный миокардит, ЭМБ проводилась через полгода после болезни. Можно предполагать, что оба механизма постковидного миокардита тесно взаимосвязаны — персистенция вируса является одним из важных условий поддержания напряженного аутоиммунного ответа, направленного против тканей сердца. В пользу этой гипотезы говорит также высокая часто-

та гипериммунных форм миокардита (гигантоклеточного и эозинофильного, суммарно в 17%), частота которых в доковидный период была существенно ниже. Считалось также, что эти формы миокардита являются исключительно аутоиммунными, вируснегативными, но SARS-Cov-2 опровергает и это устойчивое представление.

Специальным предметом настоящего исследования стали частота и механизмы эндокардита у больных с постковидным миокардитом. Основной формой эндокардита у таких пациентов стал НБТЭ, диагностированный только при биопсии миокарда — ни ЭхоКГ, ни МРТ не выявляли вегетаций на клапанах (при наличии значимой регургитации, которая клинически рассматривалась как следствие дилатации желудочков) и пристеночного тромбоза, лишь один пациент имел внутрисердечный тромбоз на фоне устойчивой мерцательной аритмии (несмотря на антикоагулянты). Подобное субклиническое течение весьма характерно для НБТЭ, который может никак себя не проявлять либо становиться фоном для развития ИЭ. Отсутствие видимых наложений на клапанах и тромбоэмболического синдрома могло быть результатом применения антикоагулянтов (у половины больных — до биопсии), которые широко используются при COVID-19 и могут сглаживать течение НБТЭ. Однако морфологически его диагноз не вызывает сомнений.

Вирусные эндокардиты тоже известны, однако их клиническая диагностика крайне затруднена. Полвека назад в эксперименте описан прямой Коксаки-вирусный эндокардит [11]; при ВИЧ-инфекции эндокардит чаще обусловлен вторичной бактериальной флорой; другие ассоциированные с иммунодефицитом вирусы (цитомегаловирус) сами могут вызывать эндокардит [12]. Вероятно, SARS-Cov-2 реализует все три механизма: прямое воздействие на эндокард с развитием лимфоцитарного воспаления, аутоиммунная реакция (с эозинофилией и тромбообразованием у ряда больных) и активация вторичной флоры вследствие иммунодефицита. Благоприятным фоном служит общий протромботический статус организма.

Тем не менее описания различных форм эндокардита, ассоциированного с инфекцией SARS-Cov-2, немногочисленны, а случаи сочетания мио- и эндокардита при COVID-19 до сих пор не описаны. Уже в начале пандемии высказывалось предположение о том, что частота ИЭ может возрасти — вследствие как истинного роста заболеваемости, так и затрудненной и запоздалой диагностики у лихорадящих больных. Однако проведенное в Дании эпидемиологическое исследование показало, что частота ИЭ в первом квартале 2020г соответствовала этому показателю за период 2018-2019гг [13]. Более поздние исследования подобного рода нам не известны.

Из отдельных описаний эндокардита у больных с COVID-19 особый интерес представляют несколько случаев, в которых можно думать об одновременном поражении эндо- и миокарда (хотя сами авторы об этом не говорят). Так, описан пациент с двусторонним АК и SARS-Cov-2 пневмонией, у которого, наряду с вегетациями на АК, выраженной аортальной регургитацией и абсцессом аортального кольца, развились атриовентрикулярная блокада I степени, депрессия сегмента ST, повышение уровня тропонина Т и выраженная систолическая дисфункция; во время проведения КТ легких возникла полная атриовентрикулярная блокада с последующей асистолией, рефрактерной к адреналину и попыткам кардиостимуляции; результаты аутопсии не сообщаются [6].

В другом случае у больного 24 лет с протезированным по поводу ревматического порока сердца митральным клапаном была диагностирована COVID-19 с пневмонией, при ЭхоКГ определялся нормально функционирующий протез, ФВ 45%; 3 нед. спустя развились лихорадка с ознобом и анорексия, при чреспищеводной ЭхоКГ выявлена типичная вегетация на задней стенке митрального протеза, из крови получен рост *Staphylococcus aureus* [7]. Исходная терапия включала, наряду с азитромицином, гидроксихлорохин и кортикостероиды. Авторы отмечают, что роль стероидов в развитии ИЭ не ясна. Наш пациент с ИЭ также длительно получал мягкую ИСТ по поводу предполагаемого ревматоидного артрита (сульфасалазин, затем 4 мг метилпреднизолона), что могло способствовать прогрессированию ИЭ, но все же не было решающим фактором в его развитии. Эта коллизия не нова: по данным клиники им. Е. М. Тареева, у 56% больных ИЭ было ошибочно диагностировано системное иммунное заболевание либо ревматизм/миокардит [14]. Однако в последний год кортикостероиды заняли прочное место в лечении самой COVID-19, и оценить влияние такого лечения на частоту развития ИЭ еще, вероятно, предстоит.

Наконец, упомянем единственный случай прижизненной диагностики эндокардита с помощью ЭМБ, показанием для которой стало подозрение на миокардит через 3 мес. после COVID-19: достоверных критериев миокардита в биоптатах выявлено не было, но обнаружены утолщение эндокарда, нейтрофильная инфильтрация (позитивное ИГХ-исследование с антителами к миелопероксидазе); состояние расценено авторами как небактериальный эндокардит. На наш взгляд, клиническая картина заболевания (значительное повышение уровня тропонина, нарушение сократимости передней стенки ЛЖ при отсутствии тромбов и вегетаций, отсроченное контрастирование той же области при МСКТ и признаки повреждения миокарда по данным сцинтиграфии) в совокупности с умеренным интерстициальным фиброзом в мио-

карде по данным ЭМБ позволяют все же думать о сочетанном миокардите. Несмотря на нейтрофильный состав инфильтратов, эндокардит в данном случае не отвечает критериям ИЭ.

Описаны и типичные случаи тяжелого НБТЭ в рамках COVID-19 — к примеру, с развитием повторных ишемических инфарктов головного мозга, инфарктов почки и селезенки у пожилой больной с вегетациями на митральном и АК при отсутствии дефектов самих клапанов, тромбоза мозговых артерий, нарушений ритма сердца, отрицательных посевах крови и тестах на гиперкоагуляцию [15]. В пользу диагноза НБТЭ говорила также эффективность терапии гепарином в отсутствие антибиотиков. У наших пациентов с НБТЭ столь яркая клиническая картина не встретила ни разу, однако стоит напомнить, что речь идет о хроническом постковидном эндокардите, давность развития которого неизвестна; к моменту его диагностики активность болезни отличалась от острой COVID-19, терапия антикоагулянтами также оказала свой эффект.

Случай истинного ИЭ у одного из наших пациентов наиболее сложен для понимания, хотя на первый взгляд соответствует всем критериям "классического" ИЭ. Ввиду негативной гемокультуры осталась неясной этиология ИЭ — можно предполагать участие особых, редких возбудителей на фоне вызванной персистирующим SARS-Cov-2 иммуносупрессии. Нельзя исключать роль прямого SARS-Cov-2 поражения эндокарда клапана (хотя нейтрофильный состав инфильтратов и формирование абсцесса составляют все же думать о бактериальной флоре), а также предшествующего инфицированию НБТЭ. Можно предполагать и двойственную природу миокардита — иммунного в рамках ИЭ и SARS-Cov-2 аутоиммунного. О значимости иммунных механизмов миокардита говорят и результаты повторной биопсии миокарда (через полгода) — отмечена элиминация SARS-Cov-2 (на фоне стероидной терапии!) с сохранением миокардита.

Миокардит как иммунокомплексное осложнение ИЭ и его лечение — особая тема, которую нет возможности подробно обсуждать в данной публикации. Отметим лишь эволюцию взглядов на применение стероидов в этой ситуации: если в монографии 1978г А.А. Демин и Ал. А. Демин говорят о том, что "примерно у 90% умерших от бактериального эндокардита можно найти умеренный или выраженный миокардит" и рекомендуют средние дозы преднизолона (20-30 мг в сут.) "во вторую, иммуновоспалительную, стадию" или "во время бактериального шока с системными реакциями на эндотоксин" на протяжении 1-2 мес. [16], через 20 лет (1997) О.М. Буткевич и Т.Л. Виноградова сообщают о 3-кратном росте числа рецидивов ИЭ после лечения кортикостероидами и рекомендуют при имму-

нологическом варианте ИЭ 15-20 мг преднизолона только после получения эффекта от антибиотиков [17], то уже в 2013г В.П. Тюрин называет стероиды при ИЭ "терапией отчаяния" и считает единственным оправданным показанием к их назначению быстро прогрессирующий гломерулонефрит с угрозой развития почечной недостаточности [18]. Отметим, что в Европейских рекомендациях 2015г эта тема вообще обходится стороной.

Постковидный эндомиокардит вновь поставил на повестку дня вопрос о применении стероидов. Когда речь идет о сочетании вирусно-иммунного миокардита с НБТЭ, назначение стероидов в сочетании с антикоагулянтами представляется логичным. Однако сочетание миокардита с ИЭ создает серьезные трудности в лечении, с которыми редко приходится сталкиваться при "классическом" ИЭ. Миокардит в рамках постковидных иммунных осложнений протекает тяжело и требует проведения активной базисной терапии, которая выглядит очень рискованной на фоне сопутствующего бактериального (по сути, септического) процесса. Тем не менее наш опыт последовательного применения антибиотиков, в/в иммуноглобулина и лечебной (но все же не максимальной) дозы кортикостероидов с продолжением антибактериальной терапии говорит о несомненной эффективности такого лечения, которому в данной ситуации практически нет альтернатив.

### Заключение

У больных, перенесших COVID-19, может развиваться тяжелый постковидный миокардит, независимо от тяжести острой COVID-19. Его основными механизмами являются длительная персистенция SARS-Cov-2 в миокарде (в среднем 6,5 [3,5; 10], до 18 мес. в настоящем исследовании) и развитие аутоиммунной реакции (повышение титров АКА отмечено у 94% больных), которая поддерживает воспаление и после элиминации вируса из миокарда. Отражением высокой иммунной активности является, по всей видимости, развитие, наряду с лимфоцитарным, таких форм миокардита, как гигантоклеточный и эозинофильный (суммарно в 17% представленных случаев, у всех 3 больных в сочетании с персистенцией вируса). Частота развития эндокардита у больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом составила 28%, в т.ч. один случай ИЭ и 4 — НБТЭ. При отсутствии ярких клинических проявлений последнего, всех больных с эндокардитом отличали существенно более выраженная дисфункция миокарда и большая частота тромбоза микрососудов в миокарде, а также большая частота наиболее тяжелых морфологических вариантов аутоиммунного миокардита (в сочетании с персистенцией SARS-Cov-2). Требуется дальнейшего изучения эффективности и безопасность

кортикостероидной терапии в сочетании с антикоагулянтами у больных с НБТЭ, и даже при развитии ИЭ стероиды могут рассматриваться как препараты выбора в лечении миокардита (в сочетании с антибиотиками и иммуноглобулином).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам 52-й городской клинической больницы г. Москвы и МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского В. А. Зайденову и А. Г. Куприяновой (выпол-

нявшим исследование крови на АКА), сотрудникам ООО "ДНК-диагностика" В. В. Кадочниковой и А. Е. Донникову, а также сотруднику ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина П. В. Никитину, проводившим исследования биоптатов миокарда на ДНК кардиотропных вирусов и РНК SARS-CoV-2.

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

## Литература/References

1. Kogan EA, Kukleva AD, Berezovsky YuS, et al. Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-associated myocarditis, confirmed by the presence of RNA and virus proteins in myocardial tissue. *Pathology Archive*. 2021;83(4):5-13. (In Russ.) Коган Е. А., Куклева А. Д., Березовский Ю. С. и др. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии*, 2021;83(4):5-13. doi:10.17116/patol2021830415.
2. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):922-5. doi:10.1002/ehf.1899.
3. Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О. В., Коган Е. А., Лутохина Ю. А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
4. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *Int J Infect Dis*. 2021;102:70-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.012.
5. Choudhury I, Han H, Manthani K, et al. COVID-19 as a Possible Cause of Functional Exhaustion of CD4 and CD8 T-cells and Persistent Cause of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Cureus*. 2020;12(7):e9000. doi:10.7759/cureus.9000.
6. Toth E, Dancy L, Amin-Youssef G, et al. Collateral implications of the COVID-19 pandemic: belated presentation of infective endocarditis in a young patient. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4365. doi:10.1093/eurheartj/ehaa633.
7. Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, Peighambari MM. Infectious endocarditis of the prosthetic mitral valve after COVID-19 infection. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4604. doi:10.1093/eurheartj/ehaa852.
8. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-7. doi:10.1002/ehf2.12805.
9. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, et al. 'The long tail of Covid-19' — The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 2020;9:1349. doi:10.12688/f1000research.27287.2.
10. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13):2945. doi:10.3390/jcm10132945.
11. Burch GE, Tsui CY. Evolution of Coxsackie viral valvular and mural endocarditis in mice. *Br J Exp Pathol*. 1971;52(4):360-4.
12. Stear TJ, Shersher D, Kim GJ, Smego DR. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):e105-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.074.
13. Havers-Borgersen E, Fosbøl EL, Butt JH, et al. Incidence of infective endocarditis during the coronavirus disease 2019 pandemic: A nationwide study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;31:100675. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100675.
14. Taranova MB, Belokrinitskaya OA, Kozlovskaya LV, Mukhin HA. "Masks" of subacute infectious endocarditis. *Therapeutic Archive*. 1999;(1):47-50. (In Russ.) Таранова М. В., Белокрыницкая О. А., Козловская Л. В., Мухин Н. А. "Маски" подострого инфекционного эндокардита. *Терапевтический архив*. 1999;(1):47-50.
15. Balata D, Mellergård J, Ekvist D, et al. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(8):001811. doi:10.12890/2020\_001811.
16. Demin AA, Demin AA. Bacterial endocarditis. M., 1978. (In Russ.) Демин А. А., Демин А. А. Бактериальные эндокардиты. М., 1978.
17. Butkevich OM, Vinogradova TL. Infectious endocarditis. M. STAR'ko, 1997, 94 p. (In Russ.) Буткевич О. М., Виноградова Т. Л. Инфекционный эндокардит. М. СТАР'Ко, 1997, 94 с.
18. Tyurin VP. Infectious endocarditis. Moscow GEOTAR-Media, 2013. 368 p. (In Russ.) Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты. Москва ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с.



## Составляющие этического взаимодействия в клинической работе

Таратухин Е. О.<sup>1</sup>, Кудинова М. А.<sup>2</sup>, Шнайдер Я. Э.<sup>1</sup>, Шайдюк О. Ю.<sup>1</sup>

Этические нормы традиционно неотъемлемы от врачебной деятельности как таковой и являются безусловной частью вообще представления о медицине и враче. Тем не менее устройство медицинской этики неоднозначно и комплексно. Она включает в себя способы принятия этически нагруженных решений, сами категории этической нагруженности и дихотомию хорошо/плохо, а также культурный контекст, который определяет данные категории. Игрет роль и психологическая составляющая: состояние психики пациента, врача, а также коммуникация вербальная и невербальная. Наконец, правовые рамки императивно внедряются в отношения врач-пациент, устанавливая нормы независимо от нюансов межличностного взаимодействия. В данной статье обсуждаются наиболее важные и явные компоненты этических отношений при оказании помощи, а также предлагается в качестве универсального решения этика добродетели (*virtue*) как не инструментальный, но сущностный подход.

**Ключевые слова:** этика, деонтология, коммуникация, психология, биоэтика, доверие, медицинское право, отношения врач-пациент, этика добродетели.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ, Москва, Россия.

Таратухин Е. О.\* — к.м.н., доцент, магистр культурологии, магистр психологии, заведующий кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0003-2925-0102, Кудинова М. А. — к.м.н., заведующая отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-3223-8457, Шнайдер Я. Э. — к.м.н., доцент кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0001-7139-560X, Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского ЛФ, ORCID: 0000-0001-8308-6302.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
cardio03@yandex.ru

Рукопись получена 27.08.2022

Рецензия получена 31.08.2022

Принята к публикации 07.09.2022



**Для цитирования:** Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шнайдер Я. Э., Шайдюк О. Ю. Составляющие этического взаимодействия в клинической работе. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5203. doi:10.15829/1560-4071-2022-5203. EDN CGHSCD



## The components of clinical interaction ethics

Taratukhin E. O.<sup>1</sup>, Kudinova M. A.<sup>2</sup>, Shnaider Ya. E.<sup>1</sup>, Shaydyuk O. Yu.<sup>1</sup>

Ethical norms are traditionally inseparable from medical work as such and are an unconditional part of the general idea of medicine and doctorhood. However, the structure of medical ethics is ambiguous and complex. It includes the ways in which ethically loaded decisions are made, the categories of ethically loaded decisions themselves and the good/bad dichotomy, as well as cultural context that defines these categories. The psychological component also plays a role: mental state of a patient, a doctor, as well as verbal and non-verbal communication. Finally, the legal framework is imperatively introduced into the doctor-patient relationship, setting norms regardless of the nuances of interpersonal interaction. This article discusses the most important and explicit components of an ethical relationship in helping, and also proposes as a universal solution the ethics of virtue neither as an instrumental, but an essential approach.

**Keywords:** ethics, deontology, communication, psychology, bioethics, confidence, medical law, patient-clinician relationship, virtue ethics.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Demikhov Clinical City Hospital of Moscow, Moscow, Russia.

Taratukhin E. O.\* ORCID: 0000-0003-2925-0102, Kudinova M. A. ORCID: 0000-0002-3223-8457, Shnaider Ya. E. ORCID: 0000-0001-7139-560X, Shaydyuk O. Yu. ORCID: 0000-0001-8308-6302.

\*Corresponding author: cardio03@yandex.ru

**Received:** 27.08.2022 **Revision Received:** 31.08.2022 **Accepted:** 07.09.2022

**For citation:** Taratukhin E. O., Kudinova M. A., Shnaider Ya. E., Shaydyuk O. Yu. The components of clinical interaction ethics. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5203. doi:10.15829/1560-4071-2022-5203. EDN CGHSCD

Медицина — одна из множества культурных практик, часть культуры, созданная для решения определённого круга задач, с которыми сталкиваются люди. Врачебная деятельность состоит в помощи при проблемах наиболее важных и переживаемых человеком как наиболее сложные. Жизнь, смерть, здоровье, болезнь, а также сопутствующие категории судьбы, неизвестности, риска, находятся в центре работы врача как помогающего специалиста. Хотя современная

медицина занимается биологической стороной вопроса, это не отменило исходной диспозиции: работа врача связана с высоким уровнем ответственности и имеет выраженную этическую составляющую [1].

Биомедицина подходит к предмету своего интереса с естественно-научной точки зрения. Организм человека рассматривается как комплекс химических реакций, протекающих по законам физики. Сложность работы состоит в том, что реакций очень

## Ключевые моменты

## Что уже известно о данной проблеме?

- Этико-деонтологические нормы профессиональной деятельности врача являются одними из важнейших, неотъемлемых, однако за рамками деклараций и императивов остаётся множество вопросов к тому, как реализовать их в реальной практике.

## Что нового?

- Врачебная этика многокомпонентна как по способам принятия решений, так и по формулированию самих норм — что хорошо/должно/правильно, а что плохо.
- Контекст этического взаимодействия включает в себя правовой, культуральный и психологический аспекты. Универсальным решением для повышения уровня этичности взаимодействия может быть этика добродетели.

## Возможный вклад в клиническую практику

- Улучшение взаимодействия в системе пациент-врач-здравоохранение способствует не только более высокой приверженности пациента и эффективности работы врача, но через психосоматические механизмы в целом создаёт салутогенную среду.

много, и преодоление такой сложности состоит в наращивании выборки, т.е. возможностей усреднить показатели.

В отличие от законов физики, социальное взаимодействие подвижно и не подчинено никаким законам: оно строго зависит от индивидуальности человека, а результат его — результат сложения действий индивидуальностей.

Врач работает и с биологической частью устройства человека, и с его социальной частью. Первая требует грамотности и знания современных представлений, достижений биомедицины, а вторая — эмоционального и социального интеллекта, внутренней психологической работы.

Если соединить потенциальную непредсказуемость биологических процессов (ввиду сложности устройства организма) с подвижностью социального взаимодействия, результатом становится ситуация, требующая совершенно особых подходов. Здесь появляется этическая компонента работы врача. Центральной частью этической составляющей следует считать необходимость вмешиваться в протекание процессов организма (патогенеза), что несёт в себе риски и требует от врача максимальной гибкости, умений, мужества, сил и иных качеств, которые легли в основу понятия *долга* врача, или де-

## Key messages

## What is already known about the subject?

- Ethical and deontological norms of a doctor's professional activity are among the most important, inalienable. However, beyond the scope of declarations and imperatives, there are many questions about how to implement them in real practice.

## What is new about the subject?

- Medical ethics is multi-component, both in terms of the way decisions are made and the formulation of the norms themselves — what is good/should be/right and what is bad.
- The context of ethical interaction includes legal, cultural and psychological aspects. Virtue ethics can be a universal solution to increase the level of ethical interaction.

## How might this impact on clinical practice?

- Improving the interaction in the system patient—doctor—healthcare contributes not only to higher patient adherence and efficiency of a doctor's work, but through psychosomatic mechanisms in general creates a salutogenic environment.

онтологического императива. Деонтология — учение о долге (не только врачебном), уравнивает власть, которую получает человек, вступающий в то или иное сообщество. *Власть* врача — право влиять на жизнь, право вмешиваться, право приговаривать к смерти или к жизни. Власть дана обществом человеку, принимающему на себя данную социальную роль, чтобы он исполнял функции, необходимые для общества. Противовесом власти является категория долга. Современный деонтологический императив в России имеет законодательно утверждённый статус. Он сформулирован в статье 71 Федерального закона 323-ФЗ от 21.11.2011 "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" в виде Клятвы врача. В целом законодательство имеет задачей фиксировать этические нормы и устанавливать ответственность за несоответствие им. Тем не менее, кроме правовых аспектов, существуют и внеправовые: принятые нормы поведения, традиции, условности.

## Доверие

Категория доверия — одна из ключевых в отношениях врач-пациент. Власть врача реализуется в т.ч. через доверие пациента. Врач принимает решения и влияет на наиболее важные и наиболее интимные стороны жизни, включая собственно работу с телом, беззащитным и обнажённым. Институт медицины создаёт априорную необходимость доверия, а также презумпцию: обращение к врачу за помощью не

предполагает недоверия. Если же таковое возникает, это существенно усложняет взаимодействие, снижает его эффективность, накладывает множество формальных требований. Право как институт государства вмешивается в отношения врач-пациент, оформляя доверие как гарантированное третьим лицом. В отличие от простого "человеческого" доверия в диаде врач-пациент, конструкция врач-пациент-государство менее пластична, громоздка, однако обязана выполнять свою функцию.

Доверие несёт в себе психологическую составляющую, зачастую определяя степень приверженности пациента рекомендациям, готовность принять то или иное решение, согласиться на вмешательство или отказаться (даже когда оно необходимо), а кроме того, определяя аффективный фон. Например, при отсутствии доверия может возникнуть страх или тревога. Учитывая, что человек биосоциален, подобное мотивационно-интенциональное состояние может иметь действительно серьёзное влияние на протекание медицинских вмешательств. Одна из ключевых компонент долга врача — быть таким, которому можно доверять.

### Коммуникация

В работе с пациентом коммуникация — основополагающее явление. В ней можно выделить информационную часть и часть интенциональную. Первая состоит в получении необходимых данных для постановки диагноза и контроля течения заболевания, результатов вмешательств. Вторая состоит в трансляции отношения к ситуации, её аффективной окрашенности. В первой преобладает вербальная семиотика, во второй — невербальная.

Коммуникация врач-пациент подчиняется законам герменевтики: следующий вопрос зависит от ответа на предыдущий, а сами субъекты коммуникации изменяются по ходу диалога, и на второй вопрос отвечает уже не тот же самый человек, что отвечал на первый вопрос [2]. Такой философский взгляд имеет важное приложение непосредственно к эффективности взаимодействия и может быть выражен в классической установке "лечить словом". В нём же прослеживается этический компонент, требующий от врача таким образом вести взаимодействие с пациентом, чтобы не навредить сказанным.

Что именно может навредить, зависит от устройства самого пациента. Безусловно, можно назвать универсальные примеры вроде фраз "анализы у тебя — туши свет", "а чего Вы хотели?", "где ж ты раньше был", "Вам стоит сходить в церковь". Они не несут в себе конструктивного посыла, но являются своего рода ударом по человеку, который обеспокоен своим состоянием. Понять, как наиболее эффективно вести диалог — коммуникативное искусство врача, требующее, во-первых, развитых навыков обще-

ния, а во-вторых, личностной целостности и зрелости. Таковы требования деонтологии. Реализация этих требований — отдельный комплексный вопрос, включающий в себя и подготовку медицинских кадров, и финансирование здравоохранения, и работу со средствами массовой информации, и ряд других вовлечённых социальных институтов.

### Роль контекста

Контекст взаимодействия врача и пациента — всё то, что окружает их, во что погружены врач и пациент во время взаимодействия. Ключевыми компонентами контекста являются культура и информация. Культурно-исторический период включает в себя множество установок, мнений, отношений и иных категорий, которые человек, живущий в этом контексте, включает вольно и невольно в свой опыт — свою систему координат. Фактически личность человека есть совокупность опыта, полученного за всю жизнь, а каждое новое событие воспринимается и осмысливается на основе имеющегося опыта, а затем становится его частью [3]. Опыт врача и пациента сильно разнится по отношению к медицинскому знанию и ролевой функции во время взаимодействия, но может практически не отличаться в остальных аспектах, если врач и пациент живут в одном населённом пункте, смотрят одни и те же телепередачи, имеют схожие интересы и схожее мировоззрение. Но, напротив, отличие может быть сильным, если врач и пациент принадлежат разным этносам, выросли в разных государствах, имеют разные политические взгляды и т.д. Именно поэтому один из деонтологических императивов — оказывать помощь всем, независимо от различий. Природа данного императива проста: никто не знает, что на самом деле правильно. Есть только суждения, установки, и нельзя отдавать экзистенциальные аспекты жизни на откуп неустойчивым смысловым конструктам.

Контекст определяет отношения. И если врач должен объективизировать, отрефлексировать свои представления, чтобы они не сказывались на качестве оказываемой им помощи, то для пациента подобного императива нет. Пациент — страдающий, пассивный, которому нужна помощь в любом его проявлении. Безусловно, элементарная вежливость требует и от пациента вести себя конструктивно, но позиция страдающего многое оправдывает. Сама среда больницы (и даже поликлиники) для пациента есть среда отчуждённая, полная запретов и реализующая самые страшные из возможных жизненных ситуаций. Врач же в этой среде — как дома.

### Психологические категории

Коммуникация врач-пациент включает в себя вербальную и невербальную составляющие. Информационная часть состоит в сборе врачом сведений,

необходимых клинически, а пациентом — нужных для осмысления новой ситуации. Даже на отстранённом сугубо инструментальном уровне в коммуникацию влетает аспект отношения, т.е. эмоциональной окрашенности выражаемых категорий. Выбор слов как таковой, не говоря уже о невербальном канале, вносит в коммуникацию элемент "между строк". Особенно важно здесь учитывать, что люди, у которых значительно отличаются опыт жизни и контекст, могут придавать совершенно разные оттенки значений одной и той же информации.

Задача помогающего специалиста, врача, создать конструктивное отношение к ситуации. В практике пациент-центрированной медицины, выросшей из понимающей психологии и человеко-центрированной психотерапии К. Роджерса, выделяется ряд навыков — инструментов эффективной коммуникации [4]. Под эффективностью, в данном случае, следует понимать конструктивное совладание пациента, объективное понимание им ситуации, повышение степени доверия врачу.

*Эмпатия* — механизм "вживания" в чувства другого человека; её просторечный эквивалент звучит как "влезть в чужую шкуру". При этом важно, что для понимания ситуации не обязательно иметь опыт такой ситуации: речь именно о переживании как таковом, что доступно практически любому человеку с сохранённой социальностью. Разные исследователи называют эмпатию навыком, врождённым свойством и даже добродетелью. Практика консультативной психологии свидетельствует, что навыки эмпатии можно развивать.

Будучи развитым в эмпатическое слушание и эпистемную (познающую) эмпатию, данный социальный навык врача поспособствует созданию доверительных отношений с пациентом, созданию более комфортной среды, повышению осознанности пациента и приверженности назначениям. В ситуациях же экзистенциально насыщенных проявление эмпатии поможет конструктивному совладанию. Эмпатическое слушание может помочь узнать не высказываемые (а нередко — неосознаваемые) пациентом оттенки значений, страхи и опасения, а также скрытый настрой пациента — надежду или безнадёжность. При информировании, подписании согласия законодательство предписывает всестороннее и понятное изложение ситуации. Понять, насколько разобрался в ситуации пациент, какая нужна ему ещё информация, поможет именно эпистемная эмпатия [5]. Это нужно для того, чтобы впоследствии пациент не выразил разочарования и претензий о том, что результат не соответствует ожиданиям.

*Безоценочность* — второй необходимый навык или личностное свойство помогающего специалиста. По природе своей деятельности врач вынужден быть оценочным, разделять норму и патологию. Но

если по отношению к биомедицинским явлениям такая категоризация органична, оценочность к личности пациента и к её проявлениям должна рефлексироваться врачом, о ней нужно отдавать себе отчёт. Пациент не может просто "нравиться" или "не нравиться". Деонтологический императив требует оказания помощи всем вне зависимости от их особенностей. Тем не менее оценочность присуща человеку социальному. Это в природе человека, однако культура как рукотворный мир, в данном случае, контекстуализирует взаимодействие, снимая необходимость многих предпосылок, презюмируя жанры коммуникации. Другими словами, в ситуации отношений врач-пациент сама ролевая функция состоит в том, что один из них — пациент, которому нужна помощь, а другой — врач, задача которого эту помощь оказывать.

Чтобы быть абсолютно безоценочным, а также проявляющим безусловное позитивное принятие пациента, нужно обладать личностным ресурсом. Безоценочность в ещё большей степени, чем эмпатия, можно назвать добродетелью.

Учитывая преобладание в современной модели медицины доказательного знания, т.е. биомедицинского, обязательности алгоритмов, рекомендаций и иных регламентирующих действия врача документов, психологический запрос нередко остаётся в стороне и практически не удовлетворяется. Такой ситуации способствует отсутствие у врачей навыков психологического взаимодействия, отсутствие у них эмоционального ресурса, формализация и регламентация работы, дефицит времени.

### **Информированное добровольное согласие**

Информированное добровольное согласие реализует этические императивы на уровне государственного регулирования. Согласно ст. 20 Федерального закона 323-ФЗ от 21.11.2011, к информированному добровольному согласию предъявляются следующие требования: предварительность подписания (до начала вмешательства), доступность изложения информации, экспликация предполагаемых результатов и рисков. Такие требования переводят ситуацию подписания согласия из правовой ситуации в этическо-психологическую.

*Предварительность* подписания согласия предполагает, что оно даётся до каких-либо процедур и манипуляций. Тем не менее информация, которая должна быть озвучена рамках подписания, зачастую не может быть предоставлена без понимания медицинским работником специфики конкретного запроса. Именно поэтому согласие на то или иное вмешательство не может равняться согласию на оказание помощи вообще. Последнее в себя может включать ряд обязательных действий (таких как осмотр, сбор образцов для лабораторного исследова-

ния, некоторые инструментальные методы), однако в случае расширения спектра вмешательств каждое должно быть оговорено отдельно [6].

*Доступность* предоставления информации предполагает не просто перевод терминов с "медицинского" языка при помощи метафор и образов, но адресование непосредственно к запросу пациента, т.е. к пониманию пациентом не патофизиологии и патоморфологии процесса, но возможных рисков, ограничений, перспектив развития, сопряжённых ощущений, включая ощущения при обследовании и лечении. В случае, если пациент относится к уязвимым категориям и меньшинствам (этническим, религиозным, половым, гендерным), деликатность тем более высока. При этом требование полноты информации накладывает необходимость создать полноценное впечатление. Задача информирования пациента — воссоздание целостного представления о ситуации, которое может никак не повторять собственно биомедицинскую составляющую знания врача об этой ситуации.

*Предполагаемые результаты* оказания помощи зависят от ожиданий пациента и от возможностей медицины. Часть такой информации может иметь непосредственный чувственный опыт (например, "перестанет болеть"), часть — выглядеть тем или иным образом (уйдёт отёчность, изменится форма или контур части тела). Однако значительная часть концептов медицины имеет сложное свойство так называемых "историй", т.е. знания предпосылок и развития во времени. Пациенту такое знание недоступно и ему нужно специально объяснить, что окончательный результат может не ощущаться сразу и даже, напротив, сразу может быть хуже, но по объективным признакам это оптимальный вариант развития событий.

### Врачебная тайна

Категория врачебной тайны напрямую проистекает из базовых прав человека и статьи 23 Конституции РФ. В профильном законе 323-ФЗ от 21.11.2011 данная категория регулируется статьёй 13. Но следует понимать, что в эпоху информационного общества, с переходом здравоохранения в онлайн-форму, категория врачебной тайны существенно усложняется и в т.ч. входит в понятие персональных данных, регулированию которых посвящён закон 152-ФЗ от 27.07.2006 ("О персональных данных").

Российское законодательство устанавливает случаи, когда врачебная тайна может быть нарушена (часть 4 упомянутой статьи 13). Закон, будучи выражением определённой формы этики — этики государства, — устанавливает этически допустимыми перечисленные варианты нарушения врачебной тайны. Но очевидно, что в повседневной жизни и практике возникает разнообразие ситуаций, не всегда учитываемых правом.

Одной из важных этических категорий является отличие в оценке значимости сведений, составляющих врачебную тайну, самим пациентом, врачом и на основе обычного "здорового смысла". К примеру, если пациент является публичным лицом, уже сам факт того, что кто-то услышал его имя при обращении за медицинской помощью, может оказаться нарушением тайны. При этом категория публичности в интернет-эпоху значительно расширяется.

### Ответственность

Медицина — исторически сложившаяся культурная практика, имеющая совершенно определённые задачи: повышение уровня здоровья, лечение и предотвращение болезней. Объект медицины — человеческий организм, сложность биохимического устройства которого усиливается биосоциальным компонентом и психосоматическими механизмами ауторегуляции. Сложность устройства делает предсказуемость любого произвольного (целенаправленного) воздействия относительной. Статистические пороги устанавливаются в качестве компромисса неизвестности и предсказуемости. Пороги условны и устанавливаются с учётом достаточности в тех или иных внешних условиях. В условиях острой необходимости (например, для быстрой разработки вакцины) порог может быть снижен, тогда как в спокойных условиях порог повышается. Тем не менее риски остаются при любом пороге, т.к. даже наращивание выборки вплоть до генеральной совокупности теоретически не даст стопроцентной уверенности в получаемых результатах: каждый человек уникален не только с точки зрения биологии, но и психосоциально. В практике обычно принимается достоверность, достаточная чтобы с уверенностью совершать медицинские вмешательства. При этом риск сохраняется и может быть снижен за счёт своевременного контроля, а также осведомлённости врача о возможных вариантах нежелательного течения процесса.

*Юридическая ответственность* применительно к медицинской практике подразделяется на дисциплинарную, гражданско-правовую, административно-правовую и уголовную. В правовой системе России нет специального законодательства, посвящённого врачебной ответственности, поэтому квалификация деяний, совершённых врачами и повлекших за собой ущерб, происходит на общих основаниях. Интерпретация категорий права (например, небрежность или косвенный умысел) происходит с позиций, в которых мало учитывается описанная выше природа медицинских рисков.

Дисциплинарная ответственность возможна на рабочем месте и помимо нарушения трудовой дисциплины может быть установлена за несоответствие этическим требованиям, предъявляемым к профессионалу здравоохранения. Например, работник ме-

дицинской организации может быть наказан в случае нарушения врачебной тайны, если это деяние не повлекло за собой последствий и не нанесло ущерба, подлежащего квалификации в других категориях вплоть до уголовно-правовых [7].

Гражданско-правовая ответственность устанавливается, как правило, в случае, если пострадавшее лицо (пациент, законные представители) считает, что ему нанесён ущерб (материальный или моральный), который может быть компенсирован финансово.

Административно-правовая ответственность наступает в случае, если деяние, повлекшее ущерб, может быть квалифицировано с точки зрения одной из статей Кодекса об административных правонарушениях.

Уголовная ответственность наступает в случае наиболее серьёзного ущерба — как правило, смерть или тяжкий вред здоровью — квалифицируемого с точки зрения одной из статей Уголовного кодекса.

Важно понимать, что процессуальные требования к следствию и судебному разбирательству предполагают доказывание вины. Презумпция невиновности, напрямую происходящая из статьи 49 Конституции РФ, требует доказывания вины. Обвиняемый не обязан доказывать свою невиновность, однако должен опровергать доводы обвинения. Категории рисков и непредсказуемости в медицине являются фактором, в равной степени позволяющим считать причинно-следственные связи доказанными и недоказуемыми. Потому акцент при оценке вины медицинского работника может быть сделан на факторах

действий: всё ли было предусмотрено, что должно было; обо всём ли был информирован пациент и т.д. Это значит, что формальная сторона вопроса при оказании помощи оказывается решающей в случае необходимости оценки вины.

### Заключение

Безусловно присутствующая в медицине категория *этического* весьма многообразна. Начиная общепринятым здравым смыслом, заканчивая столь разными аспектами, как психосоматические и правовые, этика сопутствует работе врача. Дальнейшие пути повышения значимости этических категорий лежат в потенцировании этики добродетели (*virtue*) как универсального подхода к решению любых моральных дилемм и в биоэтике, и в медицинской этике [8, 9]. Особенность *virtue*, в данном случае, состоит в том, что в центр ставится личность помогающего специалиста, тогда как правовые и моральные категории оказываются контекстом и инструментализируются. Безусловно, концептуальная простота оборачивается большой, почти непреодолимой сложностью внедрения такого подхода в образование медиков. И тем не менее даже включение такого подхода как одного из ориентиров сможет повысить качество оказания медицинской помощи.

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

### Литература/References

1. Taratukhin EO. Patient-centered medicine. A new reality. Russian Journal of Cardiology, 2016; 9:79-83 (In Russ.) Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность. Российский кардиологический журнал. 2016;9:79-8. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-79-83.
2. Perlov AM. History of Science. URSS: Lenand. 2016. (In Russ.) Перлов А.М. История науки. 2016. URSS: Ленанд. ISBN: 978-5-9710-2234-3.
3. Kryuchkov KS, Orlov AB. Rogers' Triad: personal qualities or communicative processes? Voprosy Psichologii. 2018; 1:78-89. (In Russ.) Крючков К.С., Орлов А.Б. "Триада Роджерса": качества личности или коммуникативные процессы? Вопросы психологии. 2018;1:78-89. EDN: YVAYIE.
4. Kolpachnikov VV. Psychotechnical system of teaching person-centered approach to students. Cultural-Historical Psychology. 2015;3(11):135-46. (In Russ.) Колпачников В.В. Психотехническая система обучения человекоцентрированному подходу. Культурно-историческая психология. 2015;3(11):135-46. doi:10.17759/chp.2015110312.
5. Ayrapetian MA, Luchinkina EE, Gordeev IG, et al. Life quality of patients according to gender and the form of non-ST-elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):31-5. (In Russ.) Айрапетян М.А., Лучинкина Е.Е., Гордеев И.Г. и др. Качество жизни пациентов в зависимости от пола и формы острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2017;(8):31-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-31-35.
6. Alekseeva SS, Starodubtsev ME. Informed consent to medical intervention: the figure and role of a doctor. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4677. (In Russ.) Алексеева С.С., Стародубцев М.Э. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство: фигура и роль врача. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4677. doi:10.15829/1560-4071-2021-4677.
7. Efremov IA. Observance of the Hippocratic Oath is mandatory. Medical Law. 2022;2:19-24. (In Russ.) Ефремов И.А. Клятва врача обязательна для исполнения. Медицинское право. 2022;2:19-24. EDN: OHFTOO.
8. Shnaider YE, Pavlova EK, Seleznev EA, et al. Communicative competence of a cardiologist: ethical and psychological analysis. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4679. (In Russ.) Шнайдер Я.Э., Павлова Е.К., Селезнёв Е.В. и др. Коммуникативная компетентность врача-кардиолога: этическое-психологический анализ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4679. doi:10.15829/1560-4071-2021-4679.
9. Taratukhin EO, Miroshnichenko MD, Chasovskikh GA, Pavlova EK. Foundations of Patient-Clinician relationship. Silitea-Poligraph. 2021. (In Russ.) Таратухин Е.О., Мирошников М.Д., Часовских Г.А., Павлова Е.К. Основы отношений врач-пациент. Силица-Полиграф. 2021. ISBN: 978-5-990-7556-4-2.



## Конституционное право лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на медицинскую помощь: особенности правового регулирования и гарантии реализации

Алебастрова И. А.

**Цель.** Выявить наиболее значимые содержательные элементы и особенности права лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на охрану здоровья; оценить степень его гарантированности и охарактеризовать его наиболее распространенные нарушения, известные судебной практике.

**Материал и методы.** При подготовке статьи были использованы документы международного права, положения Конституции Российской Федерации, законов и подзаконных актов федерального уровня, действующие в России, а также материалы судебной практики. Для их анализа применялись диалектический, системно-структурный, формально-юридический, сравнительно-правовой методы исследования.

**Результаты.** Установлено, что в Российской Федерации существует весьма разветвленная правовая база регулирования права на охрану здоровья и медицинскую помощь. При этом соответствующие правовые акты устанавливают как общие (адресованные всем физическим лицам), так и специальные (имеющие значение только для лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями) гарантии на медицинскую помощь в сфере кардиологии. Объем и содержание правового регулирования гарантий права на медицинскую кардиологическую помощь следует в целом считать достаточными для охраны и защиты данного права. Однако судебная практика свидетельствует о фактах нарушения прав граждан при оказании кардиологической помощи.

**Заключение.** Наиболее заметными, резонансными и часто встречающимися в судебной практике в силу тяжести последствий являются нарушения права на охрану здоровья лиц при остром коронарном синдроме.

**Ключевые слова:** конституционное право на охрану здоровья и медицинскую помощь, права лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, право на кардиологическую медицинскую помощь, правовое регули-

рование кардиологической медицинской помощи, гарантии права на охрану здоровья.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Всероссийский государственный университет юстиции, Москва, Россия.

Алебастрова И. А. — д.ю.н., доцент, зав. кафедрой конституционного и международного права, ORCID: нет.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
stanleyfort91@mail.ru

ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФЗ — Федеральный закон.

Рукопись получена 25.01.2022

Рецензия получена 22.02.2022

Принята к публикации 23.02.2022



**Для цитирования:** Алебастрова И. А. Конституционное право лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на медицинскую помощь: особенности правового регулирования и гарантии реализации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4863. doi:10.15829/1560-4071-2022-4863. EDN CEVPWB



## Constitutional right of cardiovascular patients to health care: legal regulation and guarantees of implementation

Alebastrava I. A.

**Aim.** To identify the most significant aspects and features of the right of cardiovascular patients to health care, as well as to assess its guarantee and characterize most common legal precedents with violations.

**Material and methods.** In preparing the article, documents of international law, Constitution of the Russian Federation, primary and secondary federal legislation in Russia, as well as judicial practice materials were used. For their analysis, dialectical, system structural, technical legal, comparative legal research methods were used.

**Results.** We established that in the Russian Federation there is a very extensive legal framework for regulating the right to health protection and health care. At the same time, the relevant legal acts establish both general (addressed to all individuals) and special (relevant only to cardiovascular patients) guarantees for cardiovascular health care. The scope and content of the legal regulation of guarantees of the right to cardiology healthcare should be generally considered sufficient for the protection of this right. However, judicial practice testifies to the facts of violation of the personal rights in the cardiac care provision.

**Conclusion.** The most resonant and often reported violations of personal right to health protection in a cardiology are the ones of persons with acute coronary syndrome because of their very dangerous consequences.

**Keywords:** constitutional right to health protection and healthcare, rights of cardiovascular patients, right to cardiac care, legal regulation of cardiac care, guarantees of the right to health protection.

**Relationships and Activities:** none.

Russian State University of Justice, Moscow, Russia.

Alebastrava I. A. ORCID: none.

Corresponding author:  
stanleyfort91@mail.ru

Received: 25.01.2022 Revision Received: 22.02.2022 Accepted: 23.02.2022

**For citation:** Alebastrava I. A. Constitutional right of cardiovascular patients to health care: legal regulation and guarantees of implementation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4863. doi:10.15829/1560-4071-2022-4863. EDN CEVPWB

Одним из важнейших прав человека является право на охрану здоровья и медицинскую помощь. В силу чрезвычайно высокой значимости данное право получило отражение как в международном Билле о правах<sup>1</sup>, так и в Конституции Российской Федерации (РФ) (далее также — Конституция РФ, Конституция), конституциях и уставах субъектов РФ (далее также — субъектов РФ) [1]. О важности права на охрану здоровья и медицинскую помощь свидетельствует и то, что его защите посвящен целый ряд решений Конституционного Суда РФ, в которых сформулировано немало правовых позиций, направленных на повышение уровня конституционной защищенности данного права<sup>2</sup>.

В свою очередь, чрезвычайно значимым аспектом содержания права на охрану здоровья является право на медицинскую помощь кардиологического профиля (кардиологическую медицинскую помощь). Значимость права на кардиологическую медицинскую помощь обусловлено тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее опасными и распространенными заболеваниями в современном социуме, занимая первое место среди причин смерти<sup>3</sup>, их развитие нередко характеризуется быстрой динамикой, что требует особой оперативности при оказании медицинской помощи.

Цель настоящего исследования заключается в выявлении юридических гарантий права граждан, страдающих кардиологическими заболеваниями, на медицинскую помощь, и анализе его наиболее распространенных нарушений.

### **Система юридических гарантий права граждан на кардиологическую медицинскую помощь**

Правовые гарантии права граждан на кардиологическую медицинскую помощь включают общие и специальные гарантии. Общие гарантии содержатся в документах международного права, в Конституции РФ, конституциях и уставах субъектов РФ, и Федеральном законе (ФЗ) от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (далее также — ФЗ об основах охраны здоровья)<sup>4</sup>. Они распространяются на всех физических лиц независимо от вида заболева-

ния, в т.ч. — на лиц, нуждающихся в кардиологической помощи. Специализированные гарантии права на медицинскую помощь кардиологического профиля адресованы только лицам, страдающим ССЗ. Они установлены в ряде подзаконных актов, принятых во исполнение положений упомянутого ФЗ (ст. 37), прежде всего — в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями"<sup>5</sup>.

### **Общие юридические гарантии права граждан на медицинскую помощь**

Всеобщая декларация прав человека 1948г провозглашает, что каждый человек имеет право на такой жизненный уровень, включая пищу, одежду, жилище, медицинский уход и необходимое социальное обслуживание, который необходим для поддержания здоровья (ст. 25). Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах 1966г обязывает государства-участников Пакта признавать "право каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья". В качестве гарантий данного права государства-участники, в частности, должны создавать условия, "которые обеспечивали бы всем медицинскую помощь и медицинский уход в случае болезни" (ст. 12). Европейская социальная хартия 1996г предусматривает право каждого на использование любых средств, позволяющих ему поддерживать свое здоровье в наилучшем возможном состоянии, а также устанавливает обязанность государств-участников принимать меры, направленные на устранение, насколько это возможно, причин нарушения здоровья; предоставление услуг консультационного и просветительского характера, направленных на укрепление здоровья и поощрение личной ответственности за свое здоровье; предотвращение, насколько это возможно, эпидемических, эндемических и других заболеваний, а также несчастных случаев (ст. 11).

Конституция РФ провозглашает право каждого на охрану здоровья и медицинскую помощь (ст. 41). Основными конституционными гарантиями данного права являются бесплатное оказание медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения; финансирование программ охраны и укрепления здоровья населения; содействие государством развитию государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения; поощрение деятельности, способствующей укреплению здоровья человека, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию. При

<sup>1</sup> Совокупность важнейших международно-правовых документах о правах человека.

<sup>2</sup> Постановления Конституционного Суда Российской Федерации от 9 февраля 2012г. № 2-П и от 24 декабря 2013г № 30-П, Определения Конституционного Суда Российской Федерации от 6 июня 2002г № 115-О, от 8 апреля 2003г № 131-О, от 19 января 2005г № 16-О, от 2 июля 2013г № 1054-О. СПС "Гарант" (дата обращения: 18.01.2022).

<sup>3</sup> см.: Убийцы человечества. Всемирная организация здравоохранения назвала главные причины смертности в мире за последние 20 лет. <https://www.bbc.com/russian/news-55239393> (дата обращения: 18.01.2022).

<sup>4</sup> Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Собрание законодательства Российской Федерации. 2011. № 48. Ст. 6724.

<sup>5</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Российская газета от 25 апреля 2013г № 90/1.

этом установление единых правовых основ системы здравоохранения отнесено Конституцией к исключительному ведению России (п. "е" ст. 71), а координация вопросов здравоохранения, в т.ч. обеспечение оказания доступной и качественной медицинской помощи, сохранение и укрепление общественного здоровья, создание условий для ведения здорового образа жизни, формирование культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью; осуществление мер по борьбе с эпидемиями — к совместному ведению РФ и субъектов Федерации (пп. "ж" и "з" ст. 72). Наконец, Конституция обязывает Правительство РФ обеспечивать проведение в России единой социально ориентированной политики в области здравоохранения (ст. 114).

Общие конституционные гарантии реализации права граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь конкретизированы в ФЗ об основах охраны здоровья. Закон, в частности, провозглашает принципы предоставления медицинской помощи; устанавливает полномочия и ответственность органов публичной власти в сфере охраны здоровья, права и обязанности медицинских организаций, медицинских и фармацевтических работников (ст. 1).

В число **принципов оказания медицинской помощи** Закон об основах охраны здоровья включает следующие: *приоритет интересов пациента, приоритет охраны здоровья детей, недопустимость отказа в оказании медицинской помощи, соблюдение врачебной тайны, доступность и качество медицинской помощи* [2].

В качестве гарантий права на медицинскую помощь Закон устанавливает ряд прав пациентов (ст. 19). Пациент, в частности, имеет право на:

- выбор врача и медицинской организации в соответствии с Законом;
- профилактику, диагностику, лечение, медицинскую реабилитацию в медицинских организациях в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
- получение консультаций врачей-специалистов;
- облегчение боли;
- получение информации о своих правах и обязанностях, состоянии своего здоровья (являющееся необходимым предварительным условием медицинского вмешательства), выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья, в т.ч. после его смерти;
- получение лечебного питания в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях;
- защиту сведений, составляющих врачебную тайну;
- отказ от медицинского вмешательства;
- возмещение вреда, причиненного здоровью при оказании ему медицинской помощи;
- допуск адвоката или законного представителя для защиты своих прав;

— допуск священнослужителя, а в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях — на предоставление условий для отправления религиозных обрядов.

Кроме того, лицо имеет право на получение в соответствующих случаях медицинской помощи в установленных Законом (ст. 32) видах (первичная, в т.ч. первичная специализированная; специализированная, в т.ч. высокотехнологическая; паллиативная) и формах (экстренная, неотложная, плановая). При этом медицинская помощь должна оказываться в медицинских организациях, а вне их — по месту вызова бригады скорой, в т.ч. скорой специализированной, медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации.

Правам лиц, нуждающихся в медицинской помощи, корреспондируют установленные ФЗ об основах охраны здоровья обязанности медицинских работников и учреждений.

Медицинские работники согласно Закону (ст. 73), в частности, обязаны:

- оказывать медицинскую помощь в соответствии со своей квалификацией, должностными инструкциями, служебными и должностными обязанностями;
- соблюдать врачебную тайну;
- совершенствовать профессиональные знания и навыки;
- назначать лекарственные препараты в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Обязанностями же медицинских организаций, согласно Закону (ст. 79), являются, в частности, следующие:

- оказывать гражданам медицинскую помощь в экстренной форме;
- создавать условия, обеспечивающие соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи;
- информировать граждан о возможности получения медицинской помощи в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- соблюдать врачебную тайну, в т.ч. конфиденциальность персональных данных, используемых в медицинских информационных системах;
- обеспечивать применение разрешенных к применению в Российской Федерации лекарственных препаратов и медицинских изделий;
- предоставлять пациентам достоверную информацию об оказываемой медицинской помощи, эффективности методов лечения, используемых лекарственных препаратах и о медицинских изделиях;
- информировать граждан об осуществляемой медицинской деятельности и о медицинских работниках медицинских организаций, об уровне их образования и об их квалификации;

- обеспечивать профессиональную подготовку, переподготовку и повышение квалификации медицинских работников;

- осуществлять страхование на случай причинения вреда жизни и/или здоровью пациента при оказании медицинской помощи в соответствии с ФЗ;

- обеспечивать защиту от травмирования элементами медицинских изделий;

- обеспечивать условия для проведения независимой оценки качества условий оказания услуг;

- предоставлять возможность родственникам и иным членам семьи или законным представителям пациента посещать его в медицинской организации, в т.ч. в ее структурном подразделении, предназначенном для проведения интенсивной терапии и реанимационных мероприятий.

В качестве гарантий прав граждан на охрану здоровья, качественную и доступную медицинскую помощь Закон предусматривает осуществление всестороннего государственного и внутреннего контроля и надзора [3] в данной сфере (ст. 85), а также указывает, что медицинские организации, медицинские работники и фармацевтические работники несут юридическую ответственность за нарушение прав в сфере охраны здоровья, причинение вреда жизни и/или здоровью при оказании гражданам медицинской помощи (ст. 98).

#### **Специальные юридические гарантии права граждан на кардиологическую медицинскую помощь**

Охарактеризованные общие гарантии права на охрану здоровья и медицинскую помощь, установленные ФЗ об основах охраны здоровья, в полной мере распространяются на лиц, нуждающихся в кардиологической медицинской помощи. Вместе с тем данные гарантии конкретизированы в упомянутом Приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н (далее также — Приказ, Порядок).

В соответствии с Приказом медицинская кардиологическая помощь оказывается в виде первичной, скорой и специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи (п. 2). Медицинская кардиологическая помощь может быть оказана *экстренно* (при внезапных острых заболеваниях (состояниях), обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента); *неотложно* (при внезапных острых заболеваниях (состояниях), обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента); а также *планово* (когда отсрочка оказания медицинской помощи на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью (п. 4).

Важной гарантией права на охрану здоровья лиц, страдающих ССЗ, является требование Приказа о том, что больные, получившие специализирован-

ную, в т.ч. высокотехнологичную, медицинскую помощь, направляются для медицинской реабилитации в специализированные медицинские и санаторно-курортные организации (п. 29).

Особые гарантии права на медицинскую кардиологическую помощь при оказании скорой медицинской помощи Порядок предусматривает для больных при остром коронарном синдроме (ОКС) (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) и других угрожающих жизни состояниях, при наличии которых фельдшерами и врачами бригад скорой медицинской помощи должно быть обеспечено проведение мероприятий по устранению угрожающих жизни состояний, в т.ч. с проведением тромболизиса (при наличии медицинских показаний). При этом больной в максимально короткие сроки должен быть доставлен в региональный сосудистый центр для больных с ОКС или другую ближайшую медицинскую организацию, имеющую в своей структуре отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, отделение анестезиологии-реанимации и оказывающую специализированную медицинскую помощь. При отсутствии на ближайшем расстоянии медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь больным с неотложными и экстренными заболеваниями, больной транспортируется в ближайшую медицинскую организацию, имеющую в своей структуре кардиологическое отделение с палатами реанимации и интенсивной терапии, в штатную численность которого входят врачи-кардиологи или врачи-анестезиологи-реаниматологи (пп. 32, 33).

При оказании скорой медицинской помощи кардиологическим больным в случае необходимости осуществляется медицинская эвакуация больного, в т.ч. санитарно-авиационная (п. 34).

#### **Нарушения права граждан на кардиологическую медицинскую помощь**

Следует отметить, что на практике имеют место случаи нарушения требований Порядка, являющихся гарантиями права на кардиологическую медицинскую помощь. Об этом свидетельствуют как аналитические медицинские исследования, так и судебная практика [4]. Особенно опасными являются нарушения гарантий надлежащей медицинской кардиологической помощи больным при ОКС. Между тем такие нарушения являются нередкими и достаточно разветвленными [5].

Исследователи обращают внимание на то, что наиболее распространенными нарушениями гарантий права на кардиологическую помощь являются [6]:

- недооценка тяжести состояния больного, наличия множества противопоказаний к хирургическому вмешательству;

- ненадлежащий сбор анамнеза жизни и заболевания;
- непроведение необходимых и требуемых законодательством лабораторных и инструментальных исследований;
- нарушение установленного порядка получения информированного согласия больного на медицинское вмешательство;
- несвоевременное установление диагноза;
- неправильное медикаментозное лечение;
- ненадлежащий уход за тяжелобольным [7].

Например, судебной практике известны случаи нарушения требования Порядка о транспортировке больных с неотложными и экстренными заболеваниями сердечно-сосудистой системы в ближайшую медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь больным с неотложными и экстренными ССЗ (ст. 32, 33). Причинами таких нарушений могут быть непредоставление больным точной информации о заболевании, ошибочный диагноз или неадекватная оценка состояния больного. Данные нарушения имели место в гражданском деле по иску Карпова М. И. к КГБУЗ "Канская станция скорой медицинской помощи", КГБУЗ "Канская межрайонная больница" о возмещении расходов на погребение и компенсации морального вреда. Как было установлено Канским городским судом, ввиду плохо собранных симптомов и неправильной интерпретации кардиограммы состояние супруги истца Карповой В. Г. не было оценено адекватно, больная не была госпитализирована на стационарное лечение в специализированное медицинское учреждение, что являлось обязательным при ежедневных кризах и жжении за грудиной. Это привело к прогрессированию заболевания с летальным исходом<sup>6</sup>.

Выявлены в судебной практике и случаи нарушения ст. 20 Порядка, а именно обязанности оказания специализированной кардиологической медицинской помощи медицинскими организациями, имеющими в своей штатной численности врачей-специалистов по профилю "кардиология", "сердечно-сосудистая хирургия". Например, в ходе судебного разбирательства Верхнепышминского городского суда по делу об административном правонарушении, предусмотренном ч. 3 ст. 19.20 Кодекса РФ об административных правонарушениях, было установлено, что медицинскими работниками кардиологического отделения ГБУЗ СО "Верхнепышминская ЦГБ им. П. Д. Бородина", куда больной Н. был доставлен бригадой скорой медицинской помощи, Н. было отказано в медицинской помощи со ссылкой на отсутствие мест в кардиологическом отделении. Н. был перего-

спитализирован в терапевтическое отделение той же больницы, несмотря на возобновление ангинозного приступа при перевозке бригадой скорой медицинской помощи и отсутствие специалистов по профилю "кардиология", "сердечно-сосудистая хирургия" в терапевтическом отделении. Нарушения порядка оказания медицинской помощи пациенту Н. повлекли последствия в виде возникновения угрозы причинения вреда жизни, здоровью Н.<sup>7</sup>

Как явствует из судебной практики, имеются и случаи нарушения требований Порядка о проведении при оказании специализированной медицинской кардиологической помощи необходимых диагностических процедур. Так, при рассмотрении гражданского дела по иску Дьяконовой С. А. к бюджетному учреждению здравоохранения "Балезинская районная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики" о компенсации морального вреда Балезинским районным судом было установлено, что в процессе оказания специализированной медицинской помощи супругу истицы Дьяконову С. Т. на амбулаторном этапе работниками ответчика был нарушен ряд требований законодательства, в частности — при наличии жалоб на сердцебиение, отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии (операция на сердце) не проведено электрокардиографии; в информированном согласии не конкретизировано, от каких диагностических мероприятий пациент отказался<sup>8</sup>.

Целый ряд нарушений Порядка, начавшихся с неполного и несвоевременного проведения диагностических процедур (урезанный объем сбора анамнеза, отсутствие физикального обследования, непроведение электрокардиографии) при оказании скорой и специализированной медицинской помощи, был выявлен Биробиджанским районным судом. Нарушение требований законодательства о проведении необходимых диагностических процедур послужило причиной несвоевременной госпитализации, неправильного и несвоевременно проведенного лечения М. А. Савина. Госпитализация М. А. Савина с диагнозом "инфаркт миокарда" была произведена в ОГБУЗ "Теплоозёрская ЦРБ", откуда — в кардиологическое отделение ОГБУЗ "Областная больница", где он скончался в этот же день. Судом были выявлены следующие дефекты оказания медицинской помощи: больной должен был получать лечение только в условиях реанимации и интенсивной терапии, однако был госпитализирован в кардиологическое отделение, где лечение проводилось неправильно; при наличии транспортабельного состояния больного

<sup>6</sup> Апелляционное определение СК по гражданским делам Красноярского краевого суда от 20 октября 2014г по делу № 33-10038/2014. СПС "Гарант" (дата обращения: 18.01.2022).

<sup>7</sup> Решение Свердловского областного суда от 07 февраля 2017г по делу № 71-56/2017. СПС "Гарант" (дата обращения: 18.01.2022).

<sup>8</sup> Определение СК по гражданским делам Шестого кассационного суда общей юрисдикции от 30 ноября 2021г по делу № 8Г-24163/2021[88-24051/2021]. СПС "Гарант" (дата обращения: 18.01.2022).

не была осуществлена его транспортировка в ККБ № 2 г. Хабаровска, в связи с отсутствием необходимого транспорта. Таким образом, имели место организационные дефекты и дефекты диагностики и лечения<sup>9</sup>.

### Заключение

Итак, в РФ существует весьма разветвленная правовая база регулирования права на охрану здоровья и медицинскую помощь. При этом соответствующие правовые акты устанавливают как общие (адресованные всем физическим лицам), так и специальные (имеющие значение только для лиц, страдающих ССЗ) гарантии на медицинскую помощь в сфере кар-

диологии. Объем и качество правового регулирования гарантий права на медицинскую кардиологическую помощь следует в целом считать достаточными для охраны и защиты данного права. Однако судебная практика свидетельствует о фактах нарушения прав граждан при оказании кардиологической помощи.

Наиболее заметными, резонансными и часто встречающимися в судебной практике в силу тяжести последствий являются нарушения права на охрану здоровья лиц с ОКС. С учетом опасности последствий таких нарушений они должны подвергаться объективному анализу и оценке медицинского и юридического сообществ.

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

<sup>9</sup> Определение СК по гражданским делам Девятого кассационного суда общей юрисдикции от 24 июня 2021г по делу № 8Г-3515/2021[88-4412/2021]. СПС "Гарант" (дата обращения: 18.01.2022).

### Литература/References

1. Litovkina MI, Kolesnikov EV. The right to health care and medical care in the Russian Federation as a constitutional value. Law and politics. 2016;2:167-77. (In Russ.) Литовкина М.И., Колесников Е.В. Право на охрану здоровья и медицинскую помощь в Российской Федерации как конституционная ценность. Право и политика. 2016;2:167-77. doi:10.7256/1811-9018.2016.2.15513.
2. Timofeev IV. Medical care availability and quality: Constitutional and legal evaluations. SPb.: DIK. 2019. p. 77-164. (In Russ.) Тимофеев И.В. Доступность и качество медицинской помощи: конституционно-правовое измерение. СПб.: ДИК. 2019. с.77-164. ISBN: 978-5-9939-0015-5.
3. Shkitin SO, Berseneva EA, Shkitin VA, et al. Analysis of implementation effectiveness of the system of the medical care quality management in acute cardiovascular disease. Bulletin of Roszdravnadzor. 2018;(2):74-9. (In Russ.) Шкитин С.О., Берсенева Е.А., Шкитин В.А. и др. Анализ эффективности внедрения системы менеджмента качества медицинской помощи при острой сердечно-сосудистой патологии. Вестник Росздравнадзора. 2018;(2):74-9.
4. Sergeev YuD, Bisyuk YuV, Verikovskiy VA. Defects in the provision of medical care to patients with acute coronary syndrome (medical and legal aspects of the problem). Medical Law. 2019(3):31-8. (In Russ.) Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В., Вериковский В.А. Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (медико-правовые аспекты проблемы). Медицинское право. 2019;(3):31-8.
5. Kushch OV, Makarov SA, Artamonova GV. Management of defects in medical care in acute coronary syndrome. Bulletin of Roszdravnadzor. 2019;(1):41-6. (In Russ.) Куш О.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В. Управление дефектами медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Вестник Росздравнадзора. 2019;(1):41-6.
6. Florya VN. On the issue of improper provision of cardiological (cardiosurgical) care. Medical Law. 2011;(1):43-6. (In Russ.) Флорья В.Н. К вопросу о ненадлежащем оказании кардиологической (кардиохирургической) помощи. Медицинское право. 2011;(1):43-6.
7. Sergeev YuD, Bisyuk YuV. Improper provision of medical care. M.: Author's Academy. 2008. p. 418-23. (In Russ.) Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В. Ненадлежащее оказание медицинской помощи. М.: Авторская академия. 2008. с. 418-23. ISBN: 978-5-87317-459-1.

## Кожные проявления вторичной дислипидемии: клинический случай

Ким З. Ф.<sup>1,2</sup>, Галявич А. С.<sup>1</sup>, Нуриева Л. М.<sup>1,2</sup>, Баязова Н. И.<sup>2</sup>

В представленном клиническом случае пациентка обратилась к дерматологу и врачу-липидологу в связи с появлением мелких красных пятен на кожном покрове тела. На этапе обследования в липидном центре у пациентки был выявлен сахарный диабет.

При дообследовании в отделении эндокринологии был поставлен диагноз: "Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный. Целевой гликированный гемоглобин 6,5%. Вторичная дислипидемия. Ксантоматоз кожи". После начала комплексной терапии наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей и уменьшение количества эруптивных ксантом. Эруптивный ксантоматоз кожи в клинической практике встречается нечасто и требует особой настороженности врачей различных специальностей. Своевременное выявление нарушений липидного обмена позволяет рекомендовать пациентам не только рациональные меры профилактики развития и прогрессирования атеросклероза, но и диагностировать причины вторичных дислипидемий.

**Ключевые слова:** дислипидемия, гипертриглицеридемия, ксантомы, сахарный диабет.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия.

Ким З. Ф. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зам. главного врача по медицинской части, главный внештатный кардиолог Минздрава

Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, главный внештатный кардиолог Поволжского федерального округа, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Нуриева Л. М.\* — ординатор 2-ого года кафедры кардиологии ФПК и ППС, врач-терапевт отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0002-1762-9492, Баязова Н. И. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-4193-8834.

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

ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 25.06.2022

Рецензия получена 21.07.2022

Принята к публикации 18.08.2022



**Для цитирования:** Ким З. Ф., Галявич А. С., Нуриева Л. М., Баязова Н. И. Кожные проявления вторичной дислипидемии: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5133. doi:10.15829/1560-4071-2022-5133. EDN CNPRUJ



## Skin manifestations of secondary dyslipidemia: a case report

Kim Z. F.<sup>1,2</sup>, Galyavich A. S.<sup>1</sup>, Nurieva L. M.<sup>1,2</sup>, Bayazova N. I.<sup>2</sup>

In the presented case report, 27-year-old female patient consulted a dermatologist and a lipidologist due to the appearance of small red spots on the skin. At the stage of examination in the lipid center, the patient was diagnosed with diabetes.

During additional examination in the department of endocrinology, the following diagnosis was made: "Newly-diagnosed type 1 diabetes. Target glycated hemoglobin level 6,5%. Secondary dyslipidemia. Skin xanthomatosis". After the start of therapy, laboratory parameters improved and the number of eruptive xanthomas decreased. Eruptive xanthomatosis in clinical practice is rare, and requires apprehensive attitude of doctors of various specialties. Timely detection of lipid metabolism disorders allows patients to recommend not only rational measures to prevent the development and progression of atherosclerosis, but also to diagnose the causes of secondary dyslipidemia.

**Keywords:** dyslipidemia, hypertriglyceridemia, xanthomas, diabetes.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia.

Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Nurieva L. M.\* ORCID: 0000-0002-1762-9492, Bayazova N. I. ORCID: 0000-0002-4193-8834.

\*Corresponding author: profz@yandex.ru

**Received:** 25.06.2022 **Revision Received:** 21.07.2022 **Accepted:** 18.08.2022

**For citation:** Kim Z. F., Galyavich A. S., Nurieva L. M., Bayazova N. I. Skin manifestations of secondary dyslipidemia: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5133. doi:10.15829/1560-4071-2022-5133. EDN CNPRUJ

### 1. Введение

Дислипидемии — нарушения липидного обмена с изменением уровней холестерина (ХС) и/или триглицеридов (ТГ). К внешним признакам нарушений липидного обмена относятся липоидная дуга роговицы и кожные проявления — очаговые отложения ХС и/или ТГ (ксантелазмы, ксантомы) [1, 2]. Различают несколько видов ксантом: плоские, туберозные (бу-

горчатые), сухожильные и эруптивные (узелковые). Описаны редко встречающиеся формы — ювенильная ксантогранулёма и ксантоматоз слизистых оболочек [3]. Различные варианты ксантом нередко сочетаются между собой и с ксантелазмами век и могут сопровождать как первичные, так и вторичные нарушения липидного обмена. Наиболее атерогенные формы дислипидемий чаще всего проявляются ксантелазмами,

### Ключевые моменты

- Девушка 27 лет отметила появление сыпи на кожном покрове тела.
- Врачом дерматовенерологом выявлено нарушение липидного обмена, пациентка направлена на консультацию к врачу-липидологу.
- Выявлен сахарный диабет, как причина вторичной дислипидемии.
- Коррекция углеводного и липидного обмена привели к регрессу ксантом.

### Key messages

- A 27-year-old girl noted the appearance of skin rashes.
- A dermatologist revealed lipid metabolism disorder, in connection with which the patient was referred for a lipidologist consultation.
- Diabetes was revealed as the cause of secondary dyslipidemia.
- Correction of carbohydrate and lipid metabolism led to regression of xanthomas.

сухожильными и туберозными ксантомами; в случае формирования их в возрасте до 45 лет следует исключить семейную гиперхолестеринемию [4].

## 2. Клинический случай

### 2.1. Информация о пациенте

Пациентка Г., 27 лет обратилась к дерматовенерологу в связи с появлением мелких красных пятен на передней поверхности бедер, которые в течение месяца распространились на поверхности спины, ягодиц, живота и плеч. На фоне самостоятельно назначенного пациенткой курса местной терапии элементы увеличивались по размеру, стали возвышенными над поверхностью кожи, увеличилась площадь их распространенности (рис. 1). По рекомендации дер-

матовенеролога была направлена на консультацию к врачу-липидологу.

Анамнез: хронические заболевания отрицает. Амбулаторный прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок отрицает. Венерические заболевания отрицает. Эпидемиологический анамнез не отягощен. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не отягощена; у матери сахарный диабет (СД) 2 типа с 47 лет, у отца СД 2 типа с 45-46 лет, у бабушки со стороны матери СД в пожилом возрасте. Вредные привычки отрицает. Работает, профессиональные вредности отрицает.

### 2.2. Результаты физикального осмотра

Состояние удовлетворительное. Рост — 167 см, вес — 57 кг, индекс массы тела — 20,4 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы физиологической окраски. На кожных покровах туловища, шеи, пояса верхних конечностей, пояса нижних конечностей определяются множественные узелки желто-оранжевого цвета. Узелки возвышаются над поверхностью кожи, при пальпации плотной консистенции, спаяны с кожей, безболезненные (рис. 1). Ксантелазмы не обнаружены, липоидной дуги роговицы, туберозных, сухожильных ксантом нет.

### 2.3. Предварительный диагноз

Дислипидемия 3 типа по Фредриксону. Вторичная дислипидемия?

### 2.4. Временная шкала

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Конец января        | Пациентка отметила появление мелких красных пятен на передней поверхности бедер.                                                                                                                                                                                          |
| Конец февраля       | Пациентка обратилась к дерматовенерологу. Сданы анализы крови на холестерин и триглицериды, направлена на консультацию в Липидный центр.                                                                                                                                  |
| 02.03.22 — 23.03.22 | Получены лабораторные данные (табл. 1). Выявлен сахарный диабет. Пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение для обследования и подбора сахароснижающей терапии. Проводится коррекция дислипидемии согласно действующим клиническим рекомендациям [4, 5]. |
| 05.04.2022          | Контроль терапии, лабораторные данные в динамике представлены в таблице 1.                                                                                                                                                                                                |



**Рис. 1.** Эруптивные ксантомы пациентки Г., 27 лет (сверху), на фоне коррекции липидного и углеводного обмена (снизу).

Таблица 1

## Динамика лабораторных показателей пациентки Г., 27 лет

|                                | До обращения в Центр липидологии взрослых | 02.03.22 | 10.03.22 | 05.04.22 | 25.05.22 |
|--------------------------------|-------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Общий ХС, ммоль/л              | 16,3                                      | 13,31    | 7,91     | 3,6      | 3,9      |
| ТГ, ммоль/л                    | 15,7                                      | 28,64    | 17,75    | 3,32     | 1,96     |
| ХС ЛНП, ммоль/л                |                                           | 0,4      | 3,83     | 2,19     | 2,48     |
| ХС ЛВП, ммоль/л                |                                           | 3,41     | 0,49     |          | 1,18     |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л |                                           | 15,6     | 11,3     | 10,64    | 6,0      |
| Гликированный гемоглобин, %    |                                           | 12,1     |          |          |          |
| Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл   |                                           | 1,65     |          |          |          |

**Сокращения:** ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

## 2.5. Диагностическая оценка

Результаты лабораторного обследования пациентки Г. представлены в таблице 1. Обращает внимание гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия с сохранным уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Для расчета ХС ЛНП применяется формула Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС липопротеидов высокой плотности} - \text{ТГ}/2,2)$ . Однако при концентрации ТГ  $>4,5$  ммоль/л расчетный метод не применяется [4], а метод прямого определения ХС ЛНП также имеет ряд ограничений (возможность систематической ошибки и неточность при использовании у пациентов с дислипидемиями, особенно при наличии высокого уровня ТГ) [5]. Таким образом, уровень ХС ЛНП 0,4 ммоль/л можно считать неточным, т.к. сыворотка крови пациентки была богата ТГ.

Электрокардиограмма — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 91 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: изменений не выявлено.

Заключение эхокардиографии: размеры полостей сердца в пределах нормы. Незначительная митральная, трехстворчатая, легочная регургитация.

Ультразвуковое исследование печени, почек, надпочечников, щитовидной железы — патологии не выявлено.

Цветное дуплексное сканирование брюшного отдела аорты и артерий почек — гемодинамически значимых препятствий кровотоку в устьях основных ветвей брюшного отдела аорты и признаков артериолонефросклероза не выявлено. Незначительное снижение индексов периферического сопротивления в дуговых артериях правой почки и интерлобулярных артериях левой почки.

## 2.6. Клинический диагноз

Сахарный диабет, впервые выявленный. Вторичная дислипидемия. Ксантоматоз кожи.

## 2.7. Дифференциальная диагностика

В данном клиническом случае проводилась дифференциальная диагностика между первичной и вто-

ричной формой дислипидемии. В пользу первичной формы — высокие цифры общего ХС и ТГ, ксантоматоз кожи. О возможной вторичной дислипидемии свидетельствуют дебют кожных проявлений в возрасте 27 лет, отсутствие отягощенной наследственности по ССЗ, высокие уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина.

## 2.8. Медицинские вмешательства

В связи с выраженной гипергликемией пациентка была госпитализирована в эндокринологическое отделение, откуда после подбора терапии выписана с диагнозом: "Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный. Целевой гликированный гемоглобин 6,5%. Вторичная дислипидемия. Ксантоматоз кожи". Рекомендации при выписке: диета с исключением простых углеводов, умеренные и интенсивные аэробные физические нагрузки, ограничение животного белка до 1,0 г/сут., ограничение поваренной соли до 3 г/сут., комбинированная инсулинотерапия под контролем гликемии.

Коррекция дислипидемии проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям [4, 5]. Сердечно-сосудистый риск (ССР) пациентки Г. трактован как умеренный с целевым значением ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л. К лечению добавлены питавастатин 1 мг (от приема аторвастатина или розувастатина пациентка категорически отказалась), фенофибрат 145 мг 1 раз/сут.

## 2.9. Динамика и исходы

Через месяц от начала комплексной терапии (модификация образа жизни, коррекция уровня глюкозы крови, комбинированная липидснижающая терапия) наблюдалась не только положительная динамика лабораторных показателей (табл. 1), но и уменьшение количества эруптивных ксантом — на коже груди, живота и спины они исчезли, остались менее яркие единичные элементы на коже предплечий (рис. 1).

## 3. Обсуждение

Важная роль в диагностике причин и прогностической значимости дислипидемий принадлежит уровню ТГ. Высокий уровень ТГ является фактором

риска развития ССЗ. В соответствии с Консенсусом Европейского общества атеросклероза, уровень ТГ >10 ммоль/л определяется как тяжелая гипертриглицеридемия [5], а в соответствии с Консенсусом Американской коллегии кардиологов при выявлении уровня ТГ >11,2 ммоль/л выставляется крайне тяжелая степень [6].

В настоящей статье мы привели клиническое наблюдение за пациенткой с эруптивным ксантоматозом кожи и вторичной дислипидемией с гипертриглицеридемией, обусловленной СД 1 типа. У пациентки не выявлено факторов высокого или очень высокого ССР: молодой возраст, продолжительность СД <10 лет без поражения органов-мишеней и факторов риска, а также отсутствие атеросклеротических изменений. Поводом для обращения за медицинской помощью послужило появление на коже эруптивных ксантом — одного из внешних проявлений дислипидемии. Коррекция липидного профиля в случае вторичных дислипидемий во многом зависит от степени компенсации основного заболевания, в данном случае — СД.

Рекомендации пациенту с дислипидемией должны носить характер комплексного воздействия. Расширение физической активности (регулярные аэробные физические нагрузки) позволит улучшить углеводный и липидный обмен. Коррекция диеты должна быть направлена на уменьшение общей калорийности пищи, употребления жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом, ограничение употребления спиртных напитков. В случаях тяжелой гиперхиломикронемии рекомендуется снизить потребление жиров в общем объеме пищи до 10-15% с ограничением насыщенных, ненасыщенных и комбинированных жиров.

Следует помнить, что гипертриглицеридемия является причиной ~10% всех случаев панкреатита, а панкреатит может развиваться у пациента даже при

уровне ТГ 5-10 ммоль/л [5], поэтому строгое соблюдение диеты должно сочетаться с медикаментозной терапией, направленной на снижение риска его развития (фибраты, n-3 жирные кислоты, ломитапид, плазмаферез) [5]. В связи с этим пациентке даже с умеренным ССР была рекомендована комбинированная липидснижающая терапия, что в комплексе с диетой и инсулинотерапией ожидаемо привело к улучшению показателей липидного профиля, а также обратному развитию эруптивного ксантоматоза.

#### 4. Заключение

Эруптивный ксантоматоз кожи в клинической практике встречается нечасто и требует особой настороженности врачей различных специальностей — дерматовенеролога, хирурга, эндокринолога, косметолога, терапевта, кардиолога. Своевременное выявление нарушений липидного обмена, которые могут быть высокоатерогенными, позволит рекомендовать пациенту не только рациональные меры профилактики развития и прогрессирования атеросклероза, но и диагностировать причины вторичных дислипидемий.

#### 5. Прогноз для пациента

Пациентка из данного клинического случая имеет благоприятный прогноз при условии соблюдения рекомендаций врача липидного центра и эндокринолога.

**Информированное согласие.** От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 24.02.2022).

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

#### Литература/References

1. Ishevskaia OP, Namitokov AM, Kruchinova SV, et al. Familial hypercholesterolemia: case series of a rare condition. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4610. (In Russ.) Ишевская О.П., Намиток А.М., Кручинова С.В. и др. Серия редких клинических случаев наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4610. doi:10.15829/1560-4071-2021-4610.
2. Surkichin SI, Gryazeva NV. Eyelid xanthelasma and its management. Medical alphabet. 2019;1(7):63-4. (In Russ.) Суркичин С.И., Грязева Н.В. Ксантелазма век: тактика ведения. Медицинский алфавит. 2019;1(7):63-4. doi:10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-63-64.
3. Pankratov VG. Xanthomatosis of the skin and mucous membranes as a manifestation of dyslipidemia. Meditsinskie novosti. 2014;6:15-20. (In Russ.) Панкратов В.Г. Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявление дислипидемий. Мед. Новости. 2014;6:15-20.
4. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-41. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-41. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
6. Virani S, Morris P, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):960-93. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.011.



## Эффективность основанных на майндфулнес методов психотерапии, релаксации и редукции стресса при артериальной гипертензии и регипертензивных состояниях: систематический обзор

Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н., Замятин К. А.

**Цель.** Собрать и проанализировать имеющиеся на данный момент клинические исследования по вопросу эффективности нефармакологических методов снижения стресса, а именно практики майндфулнес (mindfulness-based stress reduction, MBSR) для снижения артериального давления (АД) у лиц с нормальным, высоким нормальным АД и с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Систематический обзор подготовлен в соответствии с алгоритмом PRISMA с незначительными модификациями. Поисковый алгоритм включал статьи на русском и английском языках, индексируемые в базах данных Pubmed/MEDLINE и Cochrane Library. В исследование включались работы, посвященные влиянию майндфулнес-интервенций на уровень АД у лиц возрастом  $\geq 18$  лет с установленным диагнозом АГ, с нормальным (120-129/80-84 мм рт.ст.) и высоким нормальным офисным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.)

**Результаты.** Всего было идентифицировано и включено в исследование 4785 публикаций в указанных базах данных, из них после многоступенчатого отбора, включающего скрининг статей, 6 исследований включено в качественный синтез систематического обзора.

**Заключение.** На основании проведенного качественного синтеза результатов клинических исследований мы можем заключить, что имеющиеся на данный момент доказательства свидетельствуют о возможном позитивном влиянии практик майндфулнес на уровень АД у лиц с нормальным, высоким нормальным АД и с АГ. При этом требуются дальнейшие исследования с более крупным выборками и измерением большего числа первичных и вторичных конечных точек.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, медитация, майндфулнес, стресс, психокардиология.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ноздрачев Д. И.\* — врач-терапевт, преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0003-3269-7917, Соловьева М. Н. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-3319-1846, Замятин К. А. — врач-терапевт, старший лаборант кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0001-6271-228X.

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

dm.nozdrachev@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ФР — фактор риска, MBSR — mindfulness-based stress reduction/основанные на майндфулнес методы снижения стресса.

Рукопись получена 15.08.2022

Рецензия получена 26.08.2022

Принята к публикации 31.08.2022



**Для цитирования:** Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н., Замятин К. А. Эффективность основанных на майндфулнес методов психотерапии, релаксации и редукции стресса при артериальной гипертензии и регипертензивных состояниях: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5189. doi:10.15829/1560-4071-2022-5189. EDN CLBZVP



## Effectiveness of mindfulness-based therapy, stress reduction in hypertension and prehypertension: a systematic review

Nozdrachev D. I., Solovieva M. N., Zamyatin K. A.

**Aim.** To collect and analyze currently available clinical studies on the effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for lowering blood pressure in individuals with normal, high normal blood pressure and hypertension.

**Material and methods.** The systematic review was prepared according to the PRISMA algorithm with minor modifications. The search algorithm included articles in Russian and English, indexed in the Pubmed/MEDLINE and Cochrane Library databases. The study included studies on the impact of mindfulness interventions on blood pressure levels in individuals aged  $\geq 18$  years with an established diagnosis of hypertension, with normal (120-129/80-84 mm Hg) and high normal office blood pressure (130-139/85-89 mm Hg).

**Results.** A total of 4785 publications were identified and included in the study, of which, after a multistage sampling, including screening of articles, 6 studies were included in a qualitative systematic review.

**Conclusion.** Qualitative synthesis of the results of clinical studies revealed that the evidence currently available indicates a possible positive effect of mindfulness interventions on blood pressure levels in individuals with normal, high normal blood pressure and hypertension. However, further studies with larger samples and measurement of more primary and secondary endpoints are required.

**Keywords:** hypertension, meditation, mindfulness, stress, psychocardiology.

**Relationships and Activities:** none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Nozdrachev D. I.\* ORCID: 0000-0003-3269-7917, Solovieva M. N. ORCID: 0000-0003-3319-1846, Zamyatin K. A. ORCID: 0000-0001-6271-228X.

\*Corresponding author: dm.nozdrachev@gmail.com

**Received:** 15.08.2022 **Revision Received:** 26.08.2022 **Accepted:** 31.08.2022

**For citation:** Nozdrachev D. I., Solovieva M. N., Zamyatin K. A. Effectiveness of mindfulness-based therapy, stress reduction in hypertension and prehypertension: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5189. doi:10.15829/1560-4071-2022-5189. EDN CLBZVP

## Ключевые моменты

- Нефармакологические методы снижения артериального давления могут использоваться как для первичной профилактики, так для лечения и вторичной профилактики артериальной гипертензии.
- Клинические исследования показывают определённый положительный эффект майндфулнес для снижения артериального давления как у лиц с нормальным уровнем давления, так и при артериальной гипертензии.
- Требуется дальнейшие детальные исследования кардиоваскулярных эффектов майндфулнес и других методов релаксации.

## Key messages

- Non-pharmacological methods of lowering blood pressure can be used both for primary prevention and for the treatment and secondary prevention of hypertension.
- Clinical studies show a definite beneficial effect of mindfulness therapy in lowering blood pressure in both normal and hypertensive individuals.
- Further detailed studies are needed on the cardiovascular effects of mindfulness and related techniques.

Артериальная гипертензия (АГ) является как самостоятельным фактором, приводящим к снижению качества жизни и кардиоваскулярной смертности, так и фактором риска (ФР) развития других патологий, в т.ч. ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Именно борьба с АГ позволяет значительно снизить вероятность развития множества фатальных сердечно-сосудистых событий [1, 2].

Хорошо известно, что психосоциальные ФР имеют большое значение в этиопатогенезе сердечно-сосудистой патологии, в частности, АГ. Это обусловлено наличием сложных, двусторонних взаимосвязей центральной нервной и сердечно-сосудистой системы. Психосоциальный стресс вызывает как прямую активацию симпатической нервной системы, что является одной из нейрогуморальных подоплёк АГ, так и поведенческие изменения, в частности, изменения стереотипов питания и сна, что также способствует развитию кардиоваскулярной патологии [3].

Психосоциальные и поведенческие ФР многосторонне связаны с факторами биологической природы и в ещё здоровом, и в больном организме. Различные ФР по-разному воздействуют на организм, двигающийся по сердечно-сосудистому континууму, хорошей моделью чему служит концепция иерархии ФР [4]. Как повышенный уровень стресса, так и большинство психических расстройств ассоциированы с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью; и наоборот, течение сердечно-сосудистой патологии может осложняться ментальными патологиями. Фундаментальные и клинические проблемы этой двусторонней взаимосвязи находятся в фокусе особой отрасли знания — психокardiологии [5].

Психокardiологические интервенции включают медикаментозную коррекцию психопатологических состояний (в частности, применение антидепрессан-

тов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) и психотерапевтические методы, направленные в т.ч. на снижение уровня стресса [2]. При этом стоит отметить, что психофармакологические методы лечения зачастую повышают сердечно-сосудистые риски и поэтому не всегда применимы к психически больным с кардиоваскулярной коморбидностью. Нефармакологические методы снижения стресса лишены этого недостатка.

К способам снижения стресса и релаксации относятся когнитивно-поведенческая терапия, медитативные практики, йога, прогрессивная мышечная релаксация, биообратная связь [5, 6]. Одним из способов снижения уровня стресса является медитация майндфулнес. Сущность майндфулнес заключается в выработке способности к безоценочному восприятию телесных ощущений, мыслей и эмоций, сохраняя при этом открытость, любопытство и принятие [7]. При этом концентрация внимания возможна как на конкретном объекте или цели, так и на ощущениях текущего момента времени [8].

Примером клинически ориентированной майндфулнес-практики является mindfulness-based stress reduction (MBSR). MBSR представляет собой стандартизированную формализованную интервенцию, в классическом виде разработанную Джоном Кабат-Зинном и включающую 8-нед. программу еженедельных (а в последние 2 нед. — ежедневных) двухчасовых групповых упражнений: медитации сидя и при ходьбе, концентрацию внимания на ощущениях тела и осознанные движения, практики концентрации внимания на дыхании. Возможны и модификации программы, в т.ч. с более короткими сессиями, меньшей продолжительностью курса. Следует также отметить, что несмотря на культуральные истоки концепции в буддистских и йогических практиках, майндфулнес свободна от религиозных элементов и ориентирована в первую очередь на психофизиологические стороны практики [7, 9].

Эффективность майндфулнес при АГ опосредуется через снижение стресса. Выше приводились

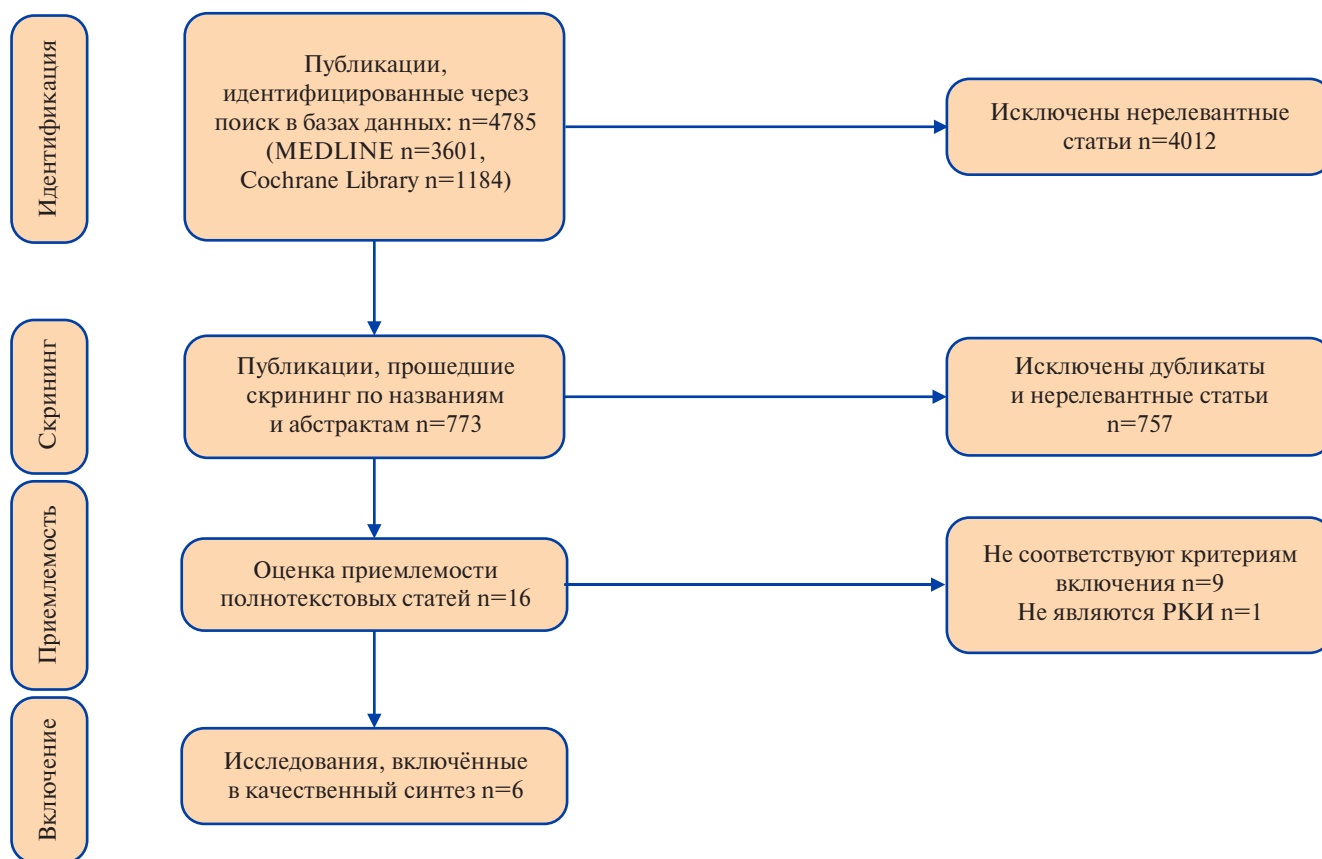


Рис. 1. Алгоритм поиска.

данные о кардиоваскулярных эффектах психосоциального стресса; майндфулнес позволяет развить навыки психологической саморегуляции и адаптивного поведения, что и приводит к редукции стресса [10]. В частности, майндфулнес позволяет повысить метакогнитивные способности, т.е. осознание собственных чувств и переживаний, что позволяет снизить эмоциональную реактивность, а также повышает способность к выработке копинг-стратегий, что также повышает толерантность к стрессу [6].

Теме эффективности майндфулнес при кардиоваскулярной патологии посвящено значительное количество как эмпирических исследований, так и обзоров. Метаанализы свидетельствуют о заметном улучшении психологического здоровья и понижении систолического артериального давления (АД) у лиц, страдающих сердечно-сосудистой патологией и практикующих майндфулнес [6]. Показано, что майндфулнес-практики способны существенно понижать как систолическое, так и диастолическое АД [8], и могут быть использованы в комплексном лечении больных с АГ [11, 12]. Ещё один систематический обзор показывает, что методы снижения уровня стресса, основанные на майндфулнес, могут быть эффективны при гипертензии, особенно благоприятно влияя на диастолическое АД [13]. В ряде про-

цитированных выше обзоров также установлено благоприятное влияние майндфулнес на качество жизни больных с сердечно-сосудистой патологией, что может быть опосредовано благоприятным влиянием как на физическое, так и на психосоциальное здоровье, т.е. на ключевые компоненты качества жизни [14]. При этом в большинстве существующих на данный момент систематических обзоров не учитываются данные последних клинических исследований кардиоваскулярных эффектов майндфулнес; недостаточно внимания уделяется и поиску русскоязычных исследований. Данные пробелы мы постарались закрыть в настоящем исследовании.

Цель: собрать и проанализировать имеющиеся на данный момент клинические исследования по вопросу эффективности нефармакологических методов снижения стресса, а именно практики майндфулнес (mindfulness-based stress reduction, MBSR) для снижения АД у лиц с нормальным АД, высоким нормальным АД и с АГ.

### Материал и методы

Систематический обзор подготовлен в соответствии с алгоритмом PRISMA<sup>1</sup> с незначительны-

<sup>1</sup> <http://www.prisma-statement.org>.

Таблица 1

## Ключевые данные исследований, включенных в систематический обзор (n=6)

| Исследование        | Hughes, et al. 2013                                                                                                                                                                                               | Ahmadpanah 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Blom, et al. 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nejati 2015                                                                                                                                                                                         | Ponte Márquez 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | An 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Страна              | США, Канада                                                                                                                                                                                                       | Иран                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Канада                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Иран                                                                                                                                                                                                | Испания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | США                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Дизайн исследования | РКИ                                                                                                                                                                                                               | РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | РКИ                                                                                                                                                                                                 | РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Критерии включения  | 30-60 лет<br>Прегипертензия: АД 120-139/80-89 мм рт.ст.<br>Нет АГ<br>Не занимались медитацией<br>Не курят<br>Не страдают заболеваниями, требующими приёма препаратов, влияющих на АД (например, ИМ, ХСН, СД, ХБП) | Женщины<br>30-55 лет<br>ГБ по крайней мере 5-8 лет;<br>САД 140-160, ДАД 90-110 мм рт.ст.<br>Высшее образование<br>Симптомы депрессии (10-17 баллов по Шкале депрессии Бека) и симптомы беспокойства (8-15 баллов по Шкале тревоги Бека)                                                                                    | 20-75 лет<br>АГ 1 ст. (по данным скрининга офисного АД)<br>Амбулаторное АД в состоянии бодрствования $\geq 135/85$ или 24-ч мониторинг амбулаторного АД $\geq 130/80$<br>АД должно было быть $< 160/100$ при офисном и амбулаторном измерениях<br>Участники не принимали АГТ по крайней мере 6 мес. (до первоначального визита) | 30-55 лет<br>Гипертензия: АД $> 130/80$ мм рт.ст.<br>Не получали психотерапию на момент постановки диагноза<br>Имели диплом о среднем образовании или более высокую квалификацию<br>Стандартная АГТ | 18-70 лет<br>Высокое нормальное АД или АГ 1 ст.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Лица с повышенным АД ( $> 120/80$ мм рт.ст.), независимо от АГТ                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Критерии исключения | Не удовлетворяют критериям включения                                                                                                                                                                              | Не удовлетворяют критериям включения<br>Известные физические или психологические заболевания, препятствующие участию в исследовании<br>Недостаточный комплаенс<br>После ЭКГ — возможные заболевания сердца<br>Подозрение на психиатрические заболевания после короткого психиатрического интервью по M.I.N.I.<br>Прием ПАВ | Не отвечают критериям включения                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Психические заболевания<br>СД<br>Болезни почек<br>Болезни печени<br>ИМ в анамнезе<br>Беременность<br>Пропуск $> 2$ сеансов                                                                          | Симптомная ХСН (2-4 класс по NYHA) или ФВ ЛЖ $< 60\%$<br>Пациенты с ИБС, ЦВБ и др. состояниями, которые могли привести к смерти до завершения исследования<br>Пациенты, принимающие препараты, модифицирующие АД (циклоспорин, НПВС, стероиды, деконгестанты и т.д.)<br>Беременность<br>Участие в другом исследовании<br>Пациенты с предыдущим опытом осознанности, медитации, йога, тай-чи, цигун или аналогичные техники | Беременность или лактация<br>Злоупотребление ПАВ<br>Химиотерапия<br>Лица, в настоящее время практикующие медитацию или йогу, участвующие в программах по снижению веса и др., неспособные выдержать продолжительность исследования, а также лица с декомпенсированными психическими патологиями и неспособностью говорить или читать по-английски |
| Рандомизация        | +                                                                                                                                                                                                                 | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | +                                                                                                                                                                                                   | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ослепление          | Одностороннее (исследователей)                                                                                                                                                                                    | Без ослепления                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Одностороннее (исследователей); координатор исследования не ослеплён                                                                                                                                                                                                                                                            | н/д                                                                                                                                                                                                 | Одностороннее                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | н/д                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Таблица 1. Продолжение

| Исследование                                                             | Hughes, et al. 2013                                                                                                                  | Ahmadpanah 2014                                                          | Blom, et al. 2014                                                                                            | Nejati 2015                                                                                  | Ponte Márquez 2018                                                                                                                                                                                                             | An 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Страна                                                                   | США, Канада                                                                                                                          | Иран                                                                     | Канада                                                                                                       | Иран                                                                                         | Испания                                                                                                                                                                                                                        | США                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Дизайн исследования                                                      | РКИ                                                                                                                                  | РКИ                                                                      | РКИ                                                                                                          | РКИ                                                                                          | РКИ                                                                                                                                                                                                                            | РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Длительность исследования                                                | 8 нед.                                                                                                                               | 16 нед.                                                                  | 24 нед.                                                                                                      | 16 нед.                                                                                      | 28 нед.                                                                                                                                                                                                                        | 13 нед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Начальное количество участников (вмешательство/контроль)                 | 56 (28/28)                                                                                                                           | 30 (15/15)                                                               | 87 (46/41)                                                                                                   | 30 (15/15)                                                                                   | 42 (24/18)                                                                                                                                                                                                                     | 37 (20/17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Количество участников, завершивших исследование (вмешательство/контроль) | 38 (21/17)                                                                                                                           | 30 (15/15)                                                               | 71 (36/35)                                                                                                   | 30 (15/15)                                                                                   | 36 (20/16)                                                                                                                                                                                                                     | 36 (20/16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Демографическая характеристика пациентов (±σ)                            | М 43%<br>Ж 57%<br>50,3±6,5 лет<br>91% белых<br>ИМТ 30±5,9 кг/м <sup>2</sup>                                                          | Ж 100%<br>Майндфулнес:<br>46,33±2,97 лет;<br>Контроль:<br>46,49±3,53 лет | М 38%<br>Ж 62%                                                                                               | Майндфулнес:<br>Ж 40%, М 60%,<br>43,66±5,14 лет;<br>Контроль: Ж 53%,<br>М 47% 43,13±5,04 лет | Ж 57%<br>М 43%<br>56,5±7,77 лет<br>73,8%<br>трудоустроены,<br>52,4%<br>с дислипидемией,<br>14,3% с СД,<br>19% курят,<br>2,4% страдают ХБП.<br>61,9% и 21,4%<br>имели в анамнезе<br>тревогу<br>или депрессию,<br>соответственно | Майндфулнес:<br>Ж 70%<br>М 30%<br>58±12,6 лет<br>75% на АГТ<br>ИМТ 26±3,7 кг/м <sup>2</sup><br>35% азиаты, 20% черные,<br>20% латиноамериканцы,<br>35% белые<br>нелатиноамериканского<br>происхождения<br>Контроль:<br>Ж 81%<br>М 19%<br>64±9,0 лет<br>81% на АГТ<br>ИМТ 30±6,4 кг/м <sup>2</sup><br>6% азиаты, 56% черные,<br>0% латиноамериканцы,<br>38% белые<br>нелатиноамериканского<br>происхождения |
| Характеристика вмешательства                                             | MBSR<br>по 2,5 ч 1 раз/нед.<br>8 нед.<br>Домашняя работа —<br>не <45 мин/день<br>осознанности<br>6 дней/нед.                         | MBSR 1 раз/нед.<br>8 нед.                                                | MBSR 1 раз/нед.<br>по 2,5 ч 8 нед.<br>Домашняя<br>работа — не<br><45 мин/день<br>осознанности<br>6 дней/нед. | MBSR и йога<br>1 раз/нед. по 1,5 ч<br>8 нед.                                                 | MBSR 1 раз/нед.<br>по 2 ч 8 нед.                                                                                                                                                                                               | Майндфулнес 1 раз/нед.<br>по 2 ч 6 нед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Интервенции в группе сравнения                                           | Прогрессивная<br>мышечная релаксация<br>2,5 ч 1 раз/нед. 8 нед.<br>Домашняя<br>работа — не <45<br>мин/день релаксации<br>6 дней/нед. | Обычная АГТ                                                              | СМАД на 12, 16,<br>24 нед.                                                                                   | После<br>исследования<br>розданы учебные<br>материалы<br>по йоге                             | Просветительские<br>занятия<br>по профилактике<br>неинфекционной<br>патологии<br>1 раз/нед. 8 нед.                                                                                                                             | Просвещение о здоровом<br>образе жизни 1 раз/нед.<br>по 1 ч 6 нед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| САД <sub>контроль</sub> в начале (±σ), мм рт.ст.                         | Офисное САД<br>128,8±6,3; дневное<br>амбулаторное САД<br>139,9±11,6                                                                  | САД 162,07±18,66                                                         | САД по СМАД<br>134±7,4                                                                                       | САД 154,82±5,80                                                                              | САД 131,34±3,06                                                                                                                                                                                                                | САД 134±18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ДАД <sub>контроль</sub> в начале (±σ), мм рт.ст.                         | Офисное ДАД<br>в начале 78,3±6,1;<br>дневное амбулаторное<br>ДАД 85,7±8,1                                                            | ДАД 105,61±9,17                                                          | ДАД по СМАД<br>82±5,3                                                                                        | ДАД 90,34±5,23                                                                               | ДАД 85,09±1,92                                                                                                                                                                                                                 | ДАД 81±16,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Таблица 1. Продолжение

| Исследование                                        | Hughes, et al. 2013                                                                                                                                           | Ahmadpanah 2014                                                   | Blom, et al. 2014                                                                                                                                                                 | Nejati 2015                                                      | Ponte Márquez 2018                                                                 | An 2021                                                        |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Страна                                              | США, Канада                                                                                                                                                   | Иран                                                              | Канада                                                                                                                                                                            | Иран                                                             | Испания                                                                            | США                                                            |
| Дизайн исследования                                 | РКИ                                                                                                                                                           | РКИ                                                               | РКИ                                                                                                                                                                               | РКИ                                                              | РКИ                                                                                | РКИ                                                            |
| Изменение АД в контрольной группе, мм рт.ст.        | Офисное САД: -1,1; ДАД: +2,0; Дневное амбулаторное САД: -1,5; ДАД: 2,2                                                                                        | САД: +9,53; через 8 нед. +8,9; ДАД: +9,69; через 8 нед. +9,64     | САД: -0,4±7,8; ДАД: -0,4±4,6                                                                                                                                                      | САД: +2,34, через 16 нед. +0,39; ДАД: +1,97; через 16 нед. +2,26 | САД: +1,87; через 20 нед. -1,6; ДАД: +2,02; через 20 нед. -3,41                    | САД: -7; ДАД: -1                                               |
| САД <sub>интервенция</sub> в начале (±σ), мм рт.ст. | Офисное САД 130,2±6,3; дневное амбулаторное САД 134,4±9,3                                                                                                     | САД 156,54                                                        | САД по СМАД 135±8,4                                                                                                                                                               | САД 154,67±7,54                                                  | САД 136,41±2,80                                                                    | САД 138±14,6                                                   |
| ДАД <sub>интервенция</sub> в начале (±σ), мм рт.ст. | Офисное ДАД в начале 77,3±4,8; дневное амбулаторное ДАД 79,9±5,6                                                                                              | ДАД 109,05±12,41                                                  | ДАД по СМАД 83±6,2                                                                                                                                                                | ДАД 90,58±5,25                                                   | ДАД 87,88±1,74                                                                     | ДАД 89±11,2                                                    |
| Изменение АД в группе интервенции, мм рт.ст.        | Офисное САД: 6,5; ДАД: 2,6; Дневное амбулаторное САД: -3,1; ДАД: 1,4                                                                                          | САД: -36,33, через 8 нед. 47,31; ДАД: -21,48, через 8 нед. -20,84 | САД: -0,4±6,7; ДАД: 0,0±4,8                                                                                                                                                       | САД: -16,56, через 16 нед. 19; ДАД: -4,44, через 16 нед. 4,08    | САД: -5,87, через 20 нед. -13,03; ДАД: -3,63, через 20 нед. -13,52                 | САД: -19; ДАД: -12                                             |
| Выводы                                              | Майндфулнес эффективно снижает офисное и амбулаторное АД, при этом эффективность релаксации и майндфулнес в отношении амбулаторного АД значимо не различается | Майндфулнес эффективен для снижения АД у женщин с ГБ              | Майндфулнес не был эффективен для снижения АД; при последующих измерениях было найдено небольшое значимое снижение АД; т.о. вопрос об эффективности майндфулнес остаётся открытым | Майндфулнес значительно снижает САД и ДАД у больных гипертонией  | Майндфулнес достоверно снижает САД у больных с высоким нормальным АД и гипертонией | Майндфулнес достоверно снижает САД и ДАД у лиц с повышенным АД |

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, Ж — женщины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, н/д — нет данных, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПАВ — психоактивные вещества, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиография, MBSR — mindfulness-based stress reduction (практики снижения стресса, основанные на майндфулнес), σ — среднее квадратичное отклонение.

ми модификациями. Поисковый алгоритм включал статьи на русском и английском языках, индексированные в базах данных Pubmed/MEDLINE и Cochrane Library. В исследование включались работы, посвященные влиянию майндфулнес-интервенций на уровень АД у лиц возрастом ≥18 лет с установленным диагнозом АГ, с нормальным АД (120-129/80-84 мм рт.ст.) и высоким нормальным офисным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.). Выбор порогового уровня АД в 120/80 мм рт.ст. обусловлен во многом тем, что при первичном анализе литературы установлено, что именно этот уровень используется многими исследователями в качестве порога высокого нормального АД и/или прегипертензии.

Из обзора исключались исследования, посвящённые вторичным и симптоматическим системным гипертензиям (например, гипертензии при заболеваниях почек). В качестве результатов во включённых исследованиях оценивался уровень АД после интервенции. Рассматривались только статьи, для которых доступен полный текст. Расширенный поиск был выполнен по запросам <mindfulness AND hypertension>, <meditation AND hypertension>, <stress reduction AND hypertension>, запросы были сделаны в период с 18.07.2022 по 05.08.2022. Все найденные записи в приведённых базах подверглись скринингу по заголовку и аннотации, были отобраны потенциально подходящие исследования для включения

в полнотекстовый анализ. Тексты включённых исследований оценивались двумя авторами, основные данные экстрагировались в специальную форму, при возникновении разногласий относительно включения отдельных исследований решение принималось коллегиально.

### Результаты

Всего было идентифицировано и включено в исследование 4785 публикаций в указанных базах данных, из них после многоступенчатого отбора, включающего скрининг статей, 6 исследований [15-20] включено в качественный синтез систематического обзора (см. блок-схему алгоритма поиска на рис. 1). Характеристики включённых исследований приведены в таблице (табл. 1). Интерпретация результатов исследований, в соответствии с алгоритмом PRISMA, велась по схеме PICO (P — пациенты, I — интервенции, C — сравнения, O — исходы) [21].

Исследования проводились в четырёх странах (США, Канада, Испания, Иран), их результаты были опубликованы в 2012-2021 гг. По дизайну все исследования относились к рандомизированным, ослепление проводилось в 3 случаях, в 2 случаях нет данных об ослеплении. В одном из исследований участвовали только женщины; в остальных пяти гендерный состав был сбалансированным. Диапазон возрастных ограничений включения колебался в пределах 18-75 лет, в одном исследовании не было ограничений по возрасту. В трёх исследованиях охватывалась популяция среднего возраста (30-55/60 лет).

Критерии уровня АД, необходимого для включения в исследование, как и методы его измерения, отличались. Отчасти это связано с различными взглядами кардиологических ассоциаций, в т.ч. Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, на необходимый для установления диагноза АГ уровень АД. После предварительного исследования было установлено, что для большинства исследований приемлем нижний порог давления в 120/80 мм рт.ст. В одном из исследований приём антигипертензивной терапии прямо исключал участие в исследовании; в другом — приём стандартной терапии был критерием включения. В трёх исследованиях исключались участники, которые имеют опыт стресс-редуцирующих интервенций, включая майндфулнес, йогу и психотерапию. В 2 исследованиях исключались пациенты с тяжёлой патологией почек, в 2 — с установленным диагнозом психических заболеваний. Общий размер выборок составлял от 30 до 87 человек, с примерно равными размерами группы интервенции и контроля.

Все интервенции, применявшиеся к пациентам в рассмотренных исследованиях, представляли со-

бой вариации майндфулнес. Чаще всего (в 5 работах из 6) применялась классическая 8-нед. программа по Кабат-Зинну; в одной работе применялась укороченная 6-нед. версия программы. Групповые занятия с тренером проводились во всех случаях 1 раз в нед. В одном случае занятия майндфулнес сочетались с йогой.

Контрольные группы в 1 исследовании занимались прогрессивной мышечной релаксацией (ещё одним методом нефармакологической коррекции АГ), в двух случаях велась просветительская профилактическая работа, в остальных 3 случаях к контрольной группе никаких мероприятий, кроме измерения АД, не применялось.

В 5 из 6 исследований было установлено наличие достоверного снижения АД под воздействием майндфулнес, в 1 исследовании результаты оказались статистически незначимыми; при этом в 1 исследовании было показано, что эффект майндфулнес достоверно неотличим от эффекта прогрессивной мышечной релаксации.

### Заключение

На основании проведённого качественного синтеза результатов клинических исследований мы можем заключить, что имеющиеся на данный момент доказательства свидетельствуют о возможном позитивном влиянии практик майндфулнес на уровень как систолического, так и диастолического АД у лиц с нормальным АД, высоким нормальным АД и АГ. При этом требуются дальнейшие исследования с более крупными выборками и измерением большего числа первичных и вторичных конечных точек. На данный момент можно установить, что майндфулнес может применяться в комплексной терапии АГ наряду с другими нефармакологическими методами.

В числе ограничений нашего исследования можно отметить недостаток анализа материала, опубликованного на ряде распространённых языков, такие как китайский, испанский и португальский, а также невозможность включения в систематический обзор результатов ряда исследований, которые были доложены на конференциях и опубликованы в виде тезисов.

Перспективным направлением исследований, на наш взгляд, будет психофизиологическая объективизация исследований практик майндфулнес, что позволит точнее дозировать интервенции и повысить качество исследований влияния майндфулнес как на АД и сердечно-сосудистую систему в целом, так и на психическое здоровье пациентов.

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

## Литература/References

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;10296(398): 249-61. doi:10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;34(42):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*. 2018;15(4):215-29. doi:10.1038/nrcardio.2017.189.
4. Taratukhin EO. Risk factors hierarchy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.
5. Kahl KG, Stapel B, Correll CU. Psychological and Psychopharmacological Interventions in Psychocardiology. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:831359. doi:10.3389/fpsy.2022.831359.
6. Scott-Sheldon LAJ, Gathright EC, Donahue ML, et al. Mindfulness-Based Interventions for Adults with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2020;(54):67-73. doi:10.1093/abm/kaz020.
7. de Vibe M, Bjørndal A, Tipton E, et al. Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) for Improving Health, Quality of Life, and Social Functioning in Adults. *Campbell Systematic Reviews*. 2012;8(3):1-127. doi:10.4073/csr.2012.3.
8. Solano López AL. Effectiveness of the Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Blood Pressure: A Systematic Review of Literature. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 2018;5(15):1-9. doi:10.1111/wvn.12319.
9. Choe EY, Jorgensen A, Sheffield D. Does a natural environment enhance the effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)? Examining the mental health and wellbeing, and nature connectedness benefits. *Landscape and Urban Planning*. 2020;202:103886. doi:10.1016/j.landurbplan.2020.103886.
10. Nardi WR, Harrison A, Saadeh FB, et al. Mindfulness and cardiovascular health: Qualitative findings on mechanisms from the mindfulness-based blood pressure reduction (MB-BP) study. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239533. doi:10.1371/journal.pone.0239533.
11. Lee EKP, Yeung NCY, Xu Z, et al. Effect and Acceptability of Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Patients With Elevated Blood Pressure or Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2020;76(6):1992-2001. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16160.
12. Zhang F, Zhang Y, Jiang N, et al. Influence of Mindfulness and Relaxation on Treatment of Essential Hypertension: Meta-Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021;2021:2272469. doi:10.1155/2021/2272469.
13. Conversano C, Orrù G, Pozza A, et al. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18:2882. doi:10.3390/ijerph18062882.
14. Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life quality in one year after myocardial infarction with incomplete revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):102-5. (In Russ.) Семиохина А.С., Таратухин Е.О., Баяндин Н.Л. и др. Качество жизни у пациентов через год после перенесенного инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105.
15. Hughes JW, Fresco DM, Myerscough R, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension. *Psychosomatic medicine*. 2013;75(8):721-8. doi:10.1097/PSY.0b013e3182a3e4e5.
16. Ahmadpanah M, Paghale SJ, Bakhtyari A, et al. Effects of psychotherapy in combination with pharmacotherapy, when compared to pharmacotherapy only on blood pressure, depression, and anxiety in female patients with hypertension. *Journal of health psychology*. 2016;21(7):1216-27. doi:10.1177/1359105314550350.
17. Blom K, Baker B, How M, et al. Hypertension analysis of stress reduction using mindfulness meditation and yoga: results from the HARMONY randomized controlled trial. *American journal of hypertension*. 2014;27(1):122-9. doi:10.1093/ajh/hpt134.
18. Nejati S, Zahiroddin A, Afrookhteh G, et al. Effect of Group Mindfulness-Based Stress-Reduction Program and Conscious Yoga on Lifestyle, Coping Strategies, and Systolic and Diastolic Blood Pressures in Patients with Hypertension. *The journal of Tehran Heart Center*. 2015;10(3):140-8.
19. Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJ, et al. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. *Journal of human hypertension*. 2019;33(3):237-47. doi:10.1038/s41371-018-0130-6.
20. An E, Irwin MR, Doering LV, et al. Mindfulness effects on lifestyle behavior and blood pressure: A randomized controlled trial. *Health science reports*. 2021;4(2):e296. doi:10.1002/hsr2.296.
21. Schiavenato M, Chu F. PICO: What it is and what it is not. *Nurse education in practice*. 2021;56:103194. doi:10.1016/j.nepr.2021.103194.



## Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты

Григорьева И. Н.

Дисбиоз микробиоты кишечника может содействовать развитию атеросклероза. Тип *Firmicutes* содержит триметиламин-генерирующий кластер генов. Цель обзора — проанализировать данные о потенциальной роли триметиламин-N-оксида (ТМАО), метаболита кишечной микробиоты, в патогенезе атеросклероза, и новые терапевтические подходы для снижения ТМАО. Несколько исследователей считают ТМАО не медиатором, а маркером сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не подтвердили связи между повышенными уровнями ТМАО, дислипидемией, С-реактивным белком, эндотоксином и сердечно-сосудистой смертностью. Но большинство исследований признают ТМАО независимым фактором риска серьезных сердечно-сосудистых событий. ТМАО ингибирует обратный транспорт холестерина, усиливает образование пенных клеток и гиперреактивность тромбоцитов. Неблагоприятные эффекты ТМАО положительно коррелировали с кишечным энтеротипом III. Терапевтические воздействия на ТМАО при атеросклерозе (пробиотики, полифенолы, включая ресвератрол, берберин, ингибиторы три-метиламин-лиазы, фосфолипазы D, способствующие сокращению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, обогащению потенциально полезными родами *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*), привлекательны для профилактической стратегии.

**Ключевые слова:** триметиламин-N-оксид, триметиламин, атеросклероз, микробиота кишечника.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУН Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Григорьева И. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0003-0069-7744.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [igrigorieva@ngs.ru](mailto:igrigorieva@ngs.ru)

СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид.

Рукопись получена 28.04.2022

Рецензия получена 31.05.2022

Принята к публикации 23.06.2022



**Для цитирования:** Григорьева И. Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038. EDN BYWBPL 

## Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential

Grigorieva I. N.

Gut dysbiosis contribute to the development of atherosclerosis. *Firmicutes* contain a trimethylamine-producing gene cluster. The aim was to analyze potential role of trimethylamine-N-oxide (TMAO), gut microbiota metabolite, in the pathogenesis of atherosclerosis and novel therapeutic approaches to reduce TMAO. Some researchers consider TMAO not a mediator but a marker of cardiovascular disease because they have not confirmed associations between elevated TMAO levels, dyslipidemia, C-reactive protein, endotoxin, and cardiovascular mortality. But most studies recognize TMAO as an independent risk factor for serious cardiovascular events. TMAO inhibits reverse cholesterol transport, enhances foam cell formation and platelet hyperreactivity. The adverse effects of TMAO were positively correlated with gut enterotype III. Therapeutic effects on TMAO in atherosclerosis (probiotics, polyphenols, including resveratrol, berberine, trimethylamine lyase inhibitors, phospholipase D inhibitors, reducing the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, enriching potentially beneficial genera *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*) are attractive for a preventive strategy.

**Keywords:** trimethylamine-N-oxide, trimethylamine, atherosclerosis, gut microbiota.

**Relationships and Activities:** none.

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Grigorieva I. N. ORCID: 0000-0003-0069-7744.

Corresponding author: [igrigorieva@ngs.ru](mailto:igrigorieva@ngs.ru)

**Received:** 28.04.2022 **Revision Received:** 31.05.2022 **Accepted:** 23.06.2022

**For citation:** Grigorieva I. N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038. EDN BYWBPL

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности в мире, обуславливая >17,5 млн смертей в год [1], и хотя за период с 2000 по 2018гг доля сердечно-сосудистой смертности в структуре общей смертности уменьшилась с 55,3 до 46,3%, она продолжает стойко доминировать над другими причинами [1]. Поэтому Федеральный проект МЗ РФ "Борьба

с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (2018) определяет задачу — снизить смертность от ССЗ до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Passport of the national project "Healthcare". (In Russ.) "Паспорт национального проекта "Здравоохранение", (утв. Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 No16), <http://consultant.ru> (19 Aug 2019).

Ведущей причиной ССЗ является атеросклероз. В исследовании ЭССЕ-РФ показана высокая распространенность нарушений липидного обмена: 23% лиц имели повышение уровня общего холестерина ( $>6,2$  ммоль/л), а 20,6% лиц — уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ( $>4,2$  ммоль/л) [2]. Существующие методы антиатеросклеротической терапии не всегда помогают достигать целевых метаболических показателей и при этом сопряжены со значительными побочными эффектами [3]. Потому в последние десятилетия внимание исследователей привлекает микробная теория развития атеросклероза [4-20]. Цель обзора — проанализировать данные о потенциальной роли метаболита кишечной микробиоты триметиламин-N-оксида (ТМАО) в патогенезе атеросклероза и новые терапевтические подходы для снижения циркулирующего ТМАО.

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", рег. № 122031700094-5.

#### Краткие сведения о микробиоте кишечника

Еще в 1907г И. И. Мечников обосновал преимущества "болгарской палочки" (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) в борьбе с болезнями, обусловленными преждевременной старостью человека<sup>2</sup>, в перечень которых входит атеросклероз как возраст-ассоциированная патология [1, 3, 21]. Однако подлинный расцвет исследований микробиоты приходится на ХХIв с появлением высокотехнологичных методов ее анализа — секвенирования гена *16S* рибосомальной РНК [22]. Микробиота человека, как совокупность микроорганизмов, присутствующих в определенной среде, содержит  $>1$  тыс. видов и состоит из бактерий, архей, вирусов и эукариот [23]. Доминирующими микробными типами кишечника являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причем первые два типа составляют 90% кишечной микробиоты, но относительные пропорции этих типов различаются между популяциями: *Firmicutes* — диапазон количественных данных от 20% до 80%, *Bacteroidetes* — от 13% до 75% [23]. Многие исследования показали, что у людей ожирение связано с повышенным соотношением *Firmicutes*/*Bacteroidetes* по сравнению с худощавыми или "здоровыми тучными" людьми [23, 24]. У здоровых взрослых компоненты микробиоты кишечника могут быть стабильными в течение многих лет [23], тогда как структура сообщества очень динамична.

Микробиом кишечника выполняет множество биологических функций: помимо своей роли в пищеварении, защите от патогенов и регулировании иммунитета хозяина [4-6, 16, 18, 21, 23, 24], микробиота влияет на энергетический обмен: у людей с ожирением продемонстрировали повышенную способность к извлечению энергии, что происходит на фоне снижения популяции *Bacteroides* и повышения доли *Firmicutes* [23]. А ожирение является общеизвестным фактором риска атеросклероза [1-5].

#### Микробная экология при атеросклерозе

Хорошо известно присутствие микроорганизмов в бляшке атеромы, что может коррелировать с холестерином, общим воспалением и стабильностью бляшки [10]. Микробиом кишечника больных с атеросклеротическими ССЗ характеризуется уменьшением количества кишечных комменсалов *Bacteroidetes* и обогащением *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [15, 16]. У больных атеросклерозом снижено количество предположительно полезных бактерий *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих бутират, и наоборот, обогащено семейства *Enterobacteriaceae*, зачастую связанное с дисбиозом кишечника и развитием метаболических заболеваний [16].

#### Синтез ТМАО

Как избыток, так и недостаток холина отрицательно сказывается на функционировании печени, нервной системы, состоянии клеточной мембраны [25].

Генерация ТМАО зависит от микробиоты кишечника, которая сначала метаболизирует пищевые нутриенты, содержащие холин, фосфатидилхолин, бетаин и L-карнитин, в триметиламин (ТМА), который окисляется в печени до ТМАО под действием флавиномонаooksигеназы-3 [7, 12, 13]. Однако возможна метаболическая ретроконверсия ТМАО в ТМА микробиотой (преимущественно *Enterobacteriaceae*), что характерно для триметиламинурии, также называемой синдромом рыбного запаха [26]. Обычно повышенный уровень ТМАО в сыворотке крови связывают с возрастающим риском ССЗ, но к настоящему времени описан широкий диапазон эффектов ТМАО. Так, ТМАО действует как осмолит, который позволяет адаптироваться к изменениям солености и гидростатического давления [25], обеспечивает стабильность структуры белков и нуклеиновых кислот [8], обладает иммуностимулирующим действием [27] и другими свойствами, что некоторыми авторами расценивается как благоприятное действие ТМАО [28]. ТМАО в основном выводится из кровотока почками, поэтому функцию почек также важно учитывать при оценке уровня ТМАО в системном кровотоке [12]. Источниками ТМАО являются морская рыба, красное мясо, яйца, печень и другие продукты животного происхождения [12, 29].

<sup>2</sup> О диетическом значении "кислого молока" проф. Мечникова. Клиническая наблюдения из СПб морского госпиталя доктора Г.А. Макарова. Издание К.Л. Риккерса, Невский пр. 14. 1907 г.

Определены бактерии, синтезирующие ТМАО: тип *Firmicutes* (роды *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio*, *Eubacterium*), тип *Proteobacteria* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Actinobacter*, *Citrobacter*), тип *Actinobacteria* (*Mobiluncus*, *Olsenella*) и тип *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) [16, 27]. Напротив, у метаболически здоровых взрослых первый терциль концентрации ТМАО в плазме крови натошак был обогащен родами *Roseburia*, *Butyrivibrio*, *Coprobacillus* и *Catenibacterium* по сравнению с третьим терцилем [30]. *Firmicutes*, как правило, содержат ТМА-генерирующий кластер генов, утилизирующих холин [16], что идентифицировали метагеномные скрининги [30].

#### Потенциальное значение ТМАО в патогенезе атеросклероза: за и против

Ассоциацию между ТМАО и ССЗ впервые показали Wang Z, et al. в 2011г [9]. Повышенный уровень ТМАО в крови может способствовать ССЗ [31], активируя воспаление и окислительный стресс посредством механизмов:

- ингибирования обратного транспорта холестерина [9, 13] и синтеза желчных кислот [13], ответственных за гомеостаз глюкозы и липидов;
- активации скэвинджер-рецепторов в макрофагах, включая CD36 [9, 17] и SRA [9, 13, 17], что изменяет фенотип макрофагов и приводит к образованию пенистых клеток;
- геномного эффекта: ТМАО может регулировать экспрессию/репрессию некоторых генов в эндотелии и клетках воспаления [17, 27];
- активации сигнального пути MAPK/NF-κB, белков адгезии и активации инфламмосом NLRP3 в сочетании со снижением продукции оксида азота, усугубляя повреждение эндотелия [17, 32];
- гиперреактивности тромбоцитов за счет повышенного высвобождения ионов кальция из внутриклеточных запасов [33].

ТМАО активирует атеросклероз на моделях мышей [32–38], и в целом ряде исследований было показано, что уровни ТМАО в плазме коррелируют с частотой ССЗ у людей [7, 9–11, 13, 14, 16, 18, 33]. Независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска перенесшие плановую коронарографию пациенты из четвертого квартиля уровней циркулирующего ТМАО по сравнению с первым квартилем демонстрировали повышенный риск развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) в 2,54 раза [12]. В нескольких работах была подтверждена ассоциация между концентрацией ТМАО в плазме крови, развитием сердечной недостаточности (СН) и плохим прогнозом у пациентов с СН [9, 12, 19, 20, 31]. Доказана положительная корреляция показателей ТМАО в плазме крови с размерами атеросклеротической бляшки [9].

Однако другие исследования не подтвердили тот факт, что ТМАО сам по себе является причинным фактором ССЗ [38, 39]. Повышенные уровни ТМАО не вызывали увеличения С-реактивного белка или липопротеинов низкой плотности ни в плазме мышей, ни в плазме человека [38]. Уровень ТМАО в плазме не был связан с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска и с эндотелиальной функцией в здоровой когорте [30]. Концентрация ТМАО в плазме обратно пропорциональна смертности среди тяжелобольных септических пациентов без ССЗ, что можно охарактеризовать как парадокс ТМАО [40]. Положительные эффекты ТМАО зависят от контекста, например, в условиях стресса в моделях переиздания ТМАО может проявлять антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, наблюдаемые на тканевом уровне, особенно в гепатоцитах, адипоцитах, мышечной ткани и β-клетках поджелудочной железы, а также влияние ТМАО на толерантность к глюкозе различается между здоровыми условиями и патогенными состояниями [28]. В экспериментальной модели правожелудочковой СН у крыс длительное введение ТМАО предотвращало нарушение митохондриального энергетического метаболизма с тенденцией к восстановлению функции правого желудочка [41]. Альтернативное объяснение связанного с ССЗ высокого уровня ТМАО заключается в том, что его концентрации указывают на дисфункции в другом звене, и что ТМАО является не медиатором, а маркером ССЗ. Кроме того, на уровни ТМАО в плазме влияют многие факторы — раса, возраст пациентов, диета и прием лекарств, что может вызывать изменения в составе микробиоты кишечника и изменять ассоциации между ТМАО и атеросклерозом. Таким образом, до сих пор не ясно, является ли ТМАО вредоносным соединением, компонентом адаптивной реакции или только конфаундером.

Было обнаружено, что антибиотики могут ослаблять атеросклероз, вызванный ТМАО, путем снижения синтеза ТМАО, регулируемого микробиотой кишечника [9, 12, 13]. Однако полезность антибиотиков ограничивают их побочные эффекты и резистентность.

#### Представленность ТМАО-продуцентов в энтеротипах

Микробиота кишечника каждого человека характеризуется тремя доминирующими кластерами бактерий, называемыми энтеротипами: *Bacteroides* (энтеротип I), *Prevotella* (энтеротип II) или *Ruminococcus* (энтеротип III) [42]. Предполагают, что носители I энтеротипа будут реже страдать атеросклерозом, или он проявится в более поздние сроки [43]. В III энтеротипе наибольшим было представительство больных симптоматическим атеросклерозом [11], больных

ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля [15]. Обилие *Ruminococcaceae* (энтеротип III) положительно коррелировало с концентрациями ТМАО в плазме крови у мышей, получавших холин [32], у метаболически здоровых взрослых [30], у больных с хронической СН [18].

#### ТМАО при эндотоксинемии

Здоровая микробиота предотвращает нарушение целостности кишечного барьера, поскольку "дырявый" кишечник ("leaky gut") может привести к увеличению утечки эндотоксина, представляющего собой липополисахарид, который играет важную роль в атерогенезе [6, 21, 25, 29]. У больных инсультом [19] и хронической СН [20] повышается проницаемость кишечного барьера и усиливается транслокация липополисахарида и ТМАО в кровоток, причем у последних увеличивалось количество микробных генов биосинтеза липополисахаридов и холин-ТМА-лиазы [18].

Однако в другом исследовании не было корреляции между уровнями липополисахарида и ТМАО у больных ишемической болезнью сердца с СН, несмотря на повышение уровня ТМАО у этих больных по сравнению с контролем [14]. Кроме того, достаточно высокие концентрации ТМАО, влияющие на воспаление, скэвинджер-рецепторы и обратный транспорт холестерина ( $\geq 100$  мкМ), достигаются только при прогрессирующей СН или при хронической болезни почек [31].

#### Терапевтические подходы к снижению уровня ТМАО

Положительный гиполипидемический эффект отмечен у штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. faecium*, *Streptococcus* и др. [44]. Альтернативным подходом к снижению уровня ТМАО в сыворотке также может быть использование пробиотиков. Лактобациллы могут ингибировать кишечные микробы, которые производят ключевые ферменты, катализирующие выработку ТМА. Так, при лечении *L. casei* в перинатальном периоде не только уменьшались уровни ТМАО в плазме крови, но и снижалось соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и обогащались роды *Lactobacillus* и *Akkermansia* [45]. Штамм *L. rhamnosus* GG снижал уровень ТМАО в крови у крыс за счет модулирования дисбаланса цитокинов Th1/Th2 и подавления уровней фосфорилирования ERK1/2, Akt и mTOR [46]. Уровни ТМАО в сыворотке и ТМА в слепой кишке были значительно снижены у мышей на холиновой диете, получавших пробиотики *L. plantarum* ZDY04 [36], *L. amylovorus* LAM1345 и *Lactiplantibacillus plantarum* LP1145 [37], *B. breve* Bb4 *B. longum* BL1 и BL7 [32], *Enterobacter aerogenes* ZDY01 [35] или архебиотик *Methanomassiliicoccus luminyensis* B10 [47]. Некоторые (но не все) виды архей среди

*Methanomassiliicoccales* могут уменьшить неблагоприятное воздействие ТМА за счет истощения ТМА, поскольку обладают способностью использовать ТМА для роста [48].

Однако другие исследования не подтвердили влияния на холестерин пробиотиков *L. rhamnosus* LC705 или *L. acidophilus* [4]. Также в клинических испытаниях на людях не снижало уровни ТМАО в крови добавление пробиотиков с одним или несколькими штаммами: *VSL#3* [49], *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, *B. animalis* и *B. longum* [50] и *Limosilactobacillus fermentum* LF1143 [37].

Предлагаются альтернативные диетические стратегии с целью ограничения или повышения выведения субстрата, необходимого для производства ТМАО — гипокалорийные диеты, физические упражнения, различные варианты голодания [51]. Хотя субстраты для ферментов, продуцирующих ТМА, в основном пищевые, включая холин, в эндогенных желчных кислотах также присутствует холиновая составляющая [28]. Следовательно, присутствие в микробиоте видов, продуцирующих ТМА, может быть важнее для общего производства и накопления ТМАО, чем состав рациона [52]. Вероятно, диетические вмешательства, направленные на сокращение потребления мяса, молока и яиц, не всегда эффективны для снижения уровня ТМАО в сыворотке крови [28].

Иная ситуация с морепродуктами. Несмотря на доказанную связь между потреблением рыбы и повышенной экскрецией ТМАО с мочой [53], именно рыбий жир снижает уровень ТМАО и защищает сердце, что может быть опосредовано омега-3 жирными кислотами, которые могут перевешивать любые неблагоприятные эффекты ТМАО, накапливающегося при потреблении рыбы [53]. А также рыбий жир эффективен в стимулировании роста бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, снижении микробного образования липополисахарида и уменьшении ТМАО-индуцированного атерогенеза [54]. Поэтому потребление ТМАО-богатых морепродуктов считается полезным для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [55].

Различные пищевые фенолы, полиметоксифлавоны, ресвератрол, гингкоид В, берберин, изохинолиновый алкалоид, значительно снижали уровень ТМАО в плазме крови наряду с увеличением относительного содержания *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Blautia*, *Allobaculum*, *Alistipes* [27, 34, 56]. Избирательно накапливающийся внутри кишечных микроорганизмов аналог холина 3,3-диметил-1-бутанол ингибировал активность ТМА-лиазы, снижал уровни ТМА и ТМАО в плазме, сокращал образование пенистых клеток и развитие атеросклероза корня аорты у мышей на холиновой

диете [52]. Ингибирование бактериального фермента фосфолипазы D, который высвобождает холин из фосфатидилхолиновых липидов и превращает его в ТМА, также может представлять терапевтический интерес [57]. Прием статинов может способствовать восстановлению баланса про- и противовоспалительной микробиоты, в т.ч. колонизирующей бляшку [58]. Лечение мелдонием значительно снижало зависимую от микробиоты кишечника выработку ТМА/ТМАО из L-карнитина, но не из холина [59], а основной источник ТМАО — холин [9]. Лечение мышей ингибитором холин-ТМА-лиазы йодометилхолином приводит к полезной реорганизации кишечного микробного сообщества, метаболизма холестерина и желчных кислот хозяина, обращая вспять изменения, вызванные диетой с добавлением холина [60].

### Заключение

В мире растет число функциональных исследований метаболической активности микробиоты как

одного из основных игроков, влияющих на здоровье и участвующих в патогенезе большинства заболеваний человека. Доказательства того, что ТМАО, как значимый функциональный метаболит микробиоты кишечника, может влиять на прогрессирование атеросклероза, противоречивы, и есть исследования за и против. Но подавляющее большинство исследований подтвердили, что ТМАО усугубляет атеросклероз у мышей и положительно коррелирует с тяжестью этого заболевания у людей. Модуляция микробиоты кишечника является перспективным, комплексным и безопасным подходом к профилактике и терапии не только ТМАО-ассоциированных заболеваний (помимо атеросклероза, также и нейродегенеративной патологии), но и многих других "атерогенных" метаболических расстройств.

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

### Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian heart journal. 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
- Tkacheva ON, Kashtanova DA, Bojcov SA. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 3. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):83-6. (In Russ.) Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(6):83-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-83-86.
- Kashtanova DA, Tkacheva ON, Popenko AS, et al. Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):56-61. (In Russ.) Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Попенко А.С. и др. Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):56-61. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-56-61.
- Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, et al. Prognostic Importance of the Indicators of Systemic Endotoxemia in Atherogenesis. Human Physiology 2019;45(5):99-101. (In Russ.) Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. Прогностическая значимость системной эндотоксемии в атерогенезе. Физиология человека. 2019;45(5):99-101. doi:10.1134/S0131164619050138.
- Ivashkin VT, Kashukh YeA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite ТМАО production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. Problems of Nutrition. 2019;88(4):25-33. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита
- триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вопросы питания. 2019;88(4):2533. doi:10.24411/00428833-201910038.
- Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):3014. (In Russ.) Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):3014. doi:10.15829/1728-8800-2021-3014.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. doi:10.1038/nature09922.
- Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4592-8. doi:10.1073/pnas.1011383107.
- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun. 2012;3:1245. doi:10.1038/ncomms2266.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-85. doi:10.1038/nm.3145.
- Trøseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. J Intern Med. 2015;277(6):717-26. doi:10.1111/joim.12328.
- Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb. 2016;23(8):908-21. doi:10.5551/jat.32672.
- Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Commun. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1.
- Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. Biomed Pharmacother. 2018;97:941-7. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.016.
- Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. Sci Rep. 2018;8(1):635. doi:10.1038/s41598-017-18756-2.
- Chidambaram SB, Rathipriya AG, Mahalakshmi AM, et al. The Influence of Gut Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Ischemic Stroke. Cells. 2022;11(7):1239. doi:10.3390/cells11071239.
- Drapala A, Szudzik M, Chabowski D, et al. Heart Failure Disturbs Gut-Blood Barrier and Increases Plasma Trimethylamine, a Toxic Bacterial Metabolite. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6161. doi:10.3390/ijms21176161.
- Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle. Obesity and metabolism. 2015;12(2):3-9. (In Russ.) Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И. и др. Изменения кишечной микро-

- флоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни. Ожирение и метаболизм. 2015;12(2):3-9. doi:10.14341/omet201523-9.
22. Volkova RA, Skolotneva ES, Elbert EV, et al. Genotyping problems of microorganisms. Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2016;16(3):139-44. (In Russ.) Волкова Р.А., Сколотнева Е.С., Эльберт Е.В. и др. Проблемы генотипирования микроорганизмов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016;16(3):139-44.
  23. Grigor'eva IN. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. J Pers Med. 2020;11(1):13. doi:10.3390/jpm11010013.
  24. Grigor'eva I, Romanova T, Naumova N, et al. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. J Pers Med. 2021;11(4):294. doi:10.3390/jpm11040294.
  25. Afineevskaya AyU, Mal'kov OA, Govorukhina AA. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). Journal of Medical and Biological Research 2020;8(2):184-93. (In Russ.) Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорукина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). Журн. мед.-биол. исследований. 2020;8(2):184-93. doi:10.37482/2542-1298-2009.
  26. Hoyles L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. Microbiome. 2018;6(1):73. doi:10.1186/s40168-018-0461-0.
  27. Eremenko I. Trimethylamineoxide (TMAO) as a risk predictor and a target for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular and central nervous system Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. 2021;2:126-34. (In Russ.) Еременко И.И. Триметиламиноксид (ТМАО) как предиктор риска и мишень для профилактики и терапии заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. 2021;2:126-34. doi:10.37882/2223-2966.2021.02.11.
  28. Krueger ES, Lloyd TS, Tessem JS. The Accumulation and Molecular Effects of Trimethylamine N-Oxide on Metabolic Tissues: It's Not All Bad. Nutrients. 2021;13(8):2873. doi:10.3390/nu13082873.
  29. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):56774. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):56774. doi:10.20996/181964462018144567574.
  30. James KL, Gertz ER, Cervantes E, et al. Diet, Fecal Microbiome, and Trimethylamine N-Oxide in a Cohort of Metabolically Healthy United States Adults. Nutrients. 2022;14(7):1376. doi:10.3390/nu14071376.
  31. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, et al. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? Nutr Res Rev. 2021;34(1):125-46. doi:10.1017/S0954422420000177.
  32. Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* Attenuate Choline-Induced Plasma Trimethylamine N-Oxide Production by Modulating Gut Microbiota in Mice. Nutrients. 2022;14(6):1222. doi:10.3390/nu14061222.
  33. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell. 2016;165(1):111-24. doi:10.1016/j.cell.2016.02.011.
  34. Wu M, Yang S, Wang S, et al. Effect of Berberine on Atherosclerosis and Gut Microbiota Modulation and Their Correlation in High-Fat Diet-Fed ApoE<sup>-/-</sup> Mice. Front Pharmacol. 2020;11:223. doi:10.3389/fphar.2020.00223.
  35. Qiu L, Yang D, Tao X, et al. *Enterobacter aerogenes* ZDY01 Attenuates Choline-Induced Trimethylamine N-Oxide Levels by Remodeling Gut Microbiota in Mice. J Microbiol Biotechnol. 2017;27(8):1491-9. doi:10.4014/jmb.1703.03039.
  36. Qiu L, Tao X, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice. Food Funct. 2018;9(8):4299-309. doi:10.1039/c8fo00349a.
  37. Ramireddy L, Tsen HY, Chiang YC, et al. Molecular Identification and Selection of Probiotic Strains Able to Reduce the Serum TMAO Level in Mice Challenged with Choline. Foods. 2021;10(12):2931. doi:10.3390/foods10122931.
  38. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. Am J Clin Nutr. 2014;100(3):778-86. doi:10.3945/ajcn.114.087692.
  39. Mueller DM, Allenspach M, Othman A, et al. Plasma levels of trimethylamine N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. Atherosclerosis. 2015;243(2):638-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091.
  40. Chou RH, Wu PS, Wang SC, et al. Paradox of trimethylamine N-oxide, the impact of malnutrition on microbiota-derived metabolites and septic patients. J Intensive Care. 2021;9(1):65. doi:10.1186/s40560-021-00581-5.
  41. Videja M, Vilskersts R, Korzh S, et al. Microbiota-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects Mitochondrial Energy Metabolism and Cardiac Functionality in a Rat Model of Right Ventricle Heart Failure. Front Cell Dev Biol. 2021;8:622741. doi:10.3389/fcell.2020.622741.
  42. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-80. doi:10.1038/nature09944.
  43. Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016;61(10):723-6. (In Russ.) Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):723-6. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726.
  44. Oynotkinova OS, Nikonov EL, Demidova TY, et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. Therapeutic Archive. 2020;92(9):94-101. (In Russ.) Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. Терапевтический архив. 2020;92(9):94-101. doi:10.26442/00403660.2020.09.000784.
  45. Hsu CN, Hou CY, Chan JYH, et al. Hypertension Programmed by Perinatal High-Fat Diet: Effect of Maternal Gut Microbiota-Targeted Therapy. Nutrients. 2019;11(12):2908. doi:10.3390/nu11122908.
  46. Liu J, Li T, Wu H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4<sup>+</sup> T cell induced-type I inflammation. Biomed Pharmacother. 2019;112:108580. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.041.
  47. Brugère JF, Borrel G, Gaci N, et al. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. Gut Microbes. 2014;5(1):5-10. doi:10.4161/gmic.26749.
  48. Borrel G, McCann A, Deane J, et al. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. ISME J. 2017;11(9):2059-74. doi:10.1038/ismej.2017.72.
  49. Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. Obesity (Silver Spring). 2015;23(12):2357-63. doi:10.1002/oby.21212.
  50. Chen S, Jiang PP, Yu D, et al. Effects of probiotic supplementation on serum trimethylamine-N-oxide level and gut microbiota composition in young males: a double-blinded randomized controlled trial. Eur J Nutr. 2021;60(2):747-58. doi:10.1007/s00394-020-02278-1.
  51. Erickson ML, Malin SK, Wang Z, et al. Effects of Lifestyle Intervention on Plasma Trimethylamine N-Oxide in Obese Adults. Nutrients. 2019;11(1):179. doi:10.3390/nu11010179.
  52. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. Nat Med. 2018;24(9):1407-17. doi:10.1038/s41591-018-0128-1.
  53. Wang B, Qiu J, Lian J, et al. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. Front Cardiovasc Med. 2021;8:723886. doi:10.3389/fcvm.2021.723886.
  54. He Z, Hao W, Kwek E, et al. Fish Oil Is More Potent than Flaxseed Oil in Modulating Gut Microbiota and Reducing Trimethylamine-N-oxide-Exacerbated Atherogenesis. J Agric Food Chem. 2019;67(49):13635-47. doi:10.1021/acs.jafc.9b06753.
  55. Ussher JR, Lopschuch GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2013;231(2):456-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.013.
  56. Iglesias-Carres L, Krueger ES, Herring JA, et al. Potential of Phenolic Compounds and Their Gut Microbiota-Derived Metabolites to Reduce TMA Formation. J Agric Food Chem. 2022;70(10):3207-18. doi:10.1021/acs.jafc.2c00247.
  57. Chittim CL, Martinez Del Campo A, Balskus EP. Gut bacterial phospholipase Ds support disease-associated metabolism by generating choline. Nat Microbiol. 2019;4(1):155-63. doi:10.1038/s41564-018-0294-4.
  58. Karpunina NS, Karpunina TI. Gut microbiota in cardiologic patients: aggressive or defensive factor? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8):4-9. (In Russ.) Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8):4-9. doi:10.31146/1682-8658-ecg-156-8-4-9.
  59. Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. Life Sci. 2014;117(2):84-92. doi:10.1016/j.lfs.2014.09.028.
  60. Pathak P, Helsley RN, Brown AL, et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(6):H1474-H1486. doi:10.1152/ajpheart.00584.2019.



Российское  
кардиологическое  
общество

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

Новый образовательный проект РКО

# NEXUS

## АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт [nexusacademy.ru](https://nexusacademy.ru)  
для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт