



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Резолюции Совета экспертов:

Применение антикоагулянтов в профилактике  
ВТЭО у беременных системными и ССЗ

Терапия верицигуатом у пациентов с СНнФВ

Ферменты метаболизма церамидов при ССЗ

Управление риском диастолической дисфункции  
левого желудочка у больных с ожирением

Гендерные особенности ожирения и гипертонии

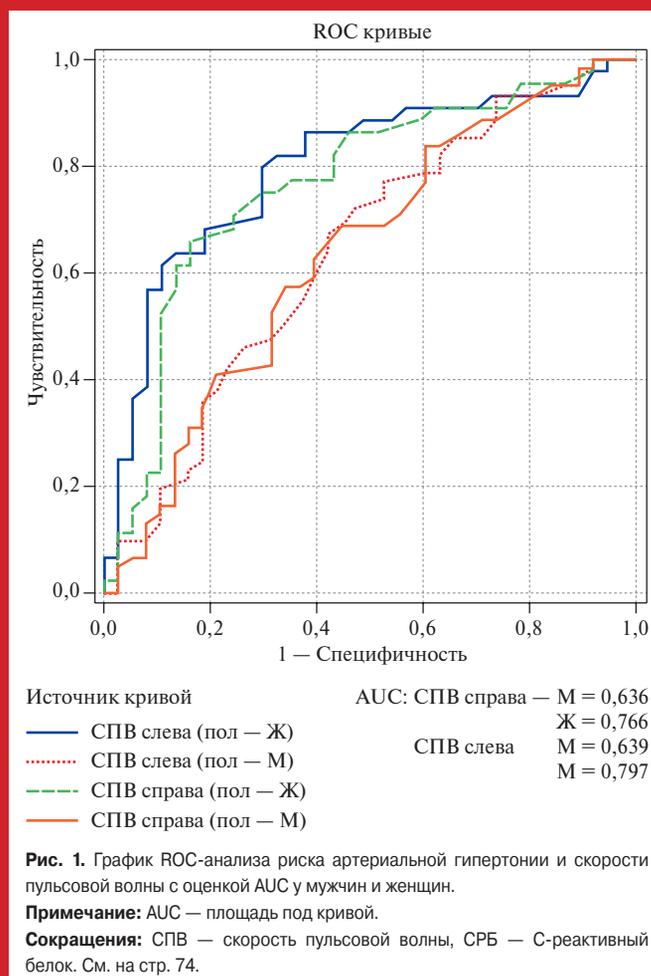
Прогностическая роль липокалина у больных  
ИБС и абдоминальным ожирением

Взаимосвязь жесткости артерий с маркерами  
воспаления и метаболическими ФР при АГ

АГ и тревожно-депрессивные расстройства  
в андро- и менопаузальном периодах

Многоликость АГ при ожирении

Вновь диагностированные заболевания  
и их частота у пациентов после COVID-19  
(12 месяцев наблюдения) АКТИВ SARS-CoV-2



В ФОКУСЕ:

Ожирение. Артериальная гипертония

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



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, DOAJ  
РИНЦ (ядро), RSCI**

**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

Подписано в печать: 28.04.2023

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 28 (4) 2023**

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

*Капиталан 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)

*Ревизивили 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)

## 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 "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комажда* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Попович* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)

*Адам 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.*

**Научные редакторы** *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**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)

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamiatin@yandex.ru](mailto:kazamiatin@yandex.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,  
DOAJ, Russian Science Citation Index

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

**Instructions for authors:**

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

**Submit a manuscript:**

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

**Subscription:**

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

**Open Access**

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (4) 2023

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)

**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](mailto:cardiodrug@yandex.ru)

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*

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

**Assistant Managing Editors** *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

**Scientific Editors** *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

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

**Distribution department** *Anna Guseva*

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

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

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

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Иртыга О. Б., Шмаков Р. Г., Вавилова Т. В.,  
Зазерская И. Е., Ходжаева З. С., Лебедева В. К.,  
Стрюк Р. И.  
Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов  
в профилактике венозных тромбоэмболических  
осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми  
и системными заболеваниями. Резолюция Совета  
экспертов

Бойцов С. А., Терещенко С. Н., Виллевалде С. В.,  
Галявич А. С., Гарганеева А. А., Глезер М. Г.,  
Дупляков Д. В., Жиров И. В., Кобалава Ж. Д.,  
Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Тарловская Е. И.  
Практические аспекты терапии верицигуатом у пациентов  
с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией  
выброса. Резолюция Совета экспертов

### ОЖИРЕНИЕ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Груздева О. В., Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г.,  
Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Маркова В. Е.,  
Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В.,  
Стасев А. Н., Зинец М. Г., Слесарева Т. А., Барбараш О. Л.  
Особенности экспрессии генов ферментов метаболизма  
церамидов в жировых депо различной локализации  
при сердечно-сосудистых заболеваниях

Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В.,  
Субботин Е. А.  
Возможности управления риском развития  
диастолической дисфункции левого желудочка у больных  
с ожирением

Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А.,  
Драпкина О. М.  
Выявление гендерных особенностей ожирения  
и гипертонии во взрослой популяции  
Владимирской области

Сваровская А. В., Астанин П. А., Тепляков А. Т., Вендэ А. Д.,  
Огуркова О. Н., Гарганеева А. А.  
Прогностическая роль липокалина, ассоциированного  
с желатиназой нейтрофилов у больных ишемической  
болезнью сердца и абдоминальным ожирением

Медведева Е. А., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П.  
Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт  
применения инклисирана в Республике Беларусь

#### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А.  
Многоликость артериальной гипертензии при ожирении

### EXPERT CONSENSUS

7 Irtyuga O. B., Shmakov R. G., Vavilova T. V.,  
Zazerskaya I. E., Khodzhaeva Z. S., Lebedeva V. K.,  
Stryuk R. I.  
Debating points of anticoagulation in the prevention  
of venous thromboembolism in pregnant women  
with cardiovascular and systemic diseases.  
Expert council resolution

15 Boytsov S. A., Tereshchenko S. N., Villevalde S. V.,  
Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Glezer M. G.,  
Duplyakov D. V., Zhiron I. V., Kobalava Zh. D.,  
Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Tarlovskaya E. I.  
Practical aspects of vericiguat therapy in patients  
with heart failure with reduced ejection fraction.  
Expert council resolution

### OBESITY

#### ORIGINAL ARTICLES

23 Gruzdeva O. V., Belik E. V., Dyleva Yu. A., Uchasova E. G.,  
Ponassenko A. V., Kutikhin A. G., Markova V. E.,  
Gorbatovskaya E. E., Fanaskova E. V., Ivanov S. V.,  
Stasev A. N., Zinets M. G., Slesareva T. A., Barbarash O. L.  
Gene expression of ceramide metabolism enzymes in fat  
depos of different localization in cardiovascular diseases

32 Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V.,  
Subbotin E. A.  
Possibilities for managing the left ventricular diastolic  
dysfunction risk in obese patients

38 Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V., Kutsenko V. A.,  
Drapkina O. M.  
Identification of sex characteristics of obesity  
and hypertension in the adult population  
of the Vladimir region

46 Svarovskaya A. V., Astanin P. A., Teplyakov A. T., Vende A. D.,  
Ogurkova O. N., Garganeeva A. A.  
Prognostic role of neutrophil gelatinase-associated  
lipocalin in patients with coronary artery disease  
and abdominal obesity

53 Medvedeva E. A., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P.  
Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran  
use in the Republic of Belarus

#### LITERATURE REVIEW

62 Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A.  
Diversity of hypertension in obesity

---

---

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

## ARTERIAL HYPERTENSION

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.

69

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A.

Артериальная гипертензия в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска

Hypertension in individuals working in the Arctic on a rotating basis: relationship of arterial stiffness with inflammatory markers and some metabolic risk factors

Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В.

79

Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Skibitsky A. V.

Особенности параметров сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах

Vascular stiffness, 24-hour blood pressure profile in patients with hypertension and anxiety-depressive disorders in andro- and menopausal periods

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Домжалов И. Г., Циванюк М. М., Шекунова О. И.  
Фенотипирование факторов риска и прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на основе методов объяснимого искусственного интеллекта

85

Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Rublev V. Yu., Domzhalov I. G., Tsivanyuk M. M., Shekunova O. I.  
Phenotyping of risk factors and prediction of in-hospital mortality in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting based on explainable artificial intelligence methods

Самородская И. В., Старинская М. А., Бойцов С. А.  
Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивные нарушения в России 2019-2021 годах

94

Samorodskaya I. V., Starinskaya M. A., Boytsov S. A.  
Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019-2021

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н., и т.д.  
Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения) 

102

Gregory P. Arutyunov, Ekaterina I. Tarlovskaya, Alexander G. Arutyunov, Dmitry S. Polyakov, Yuri N. Belenkov, et al.  
Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up) 

 текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

---

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

---



## Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов

Иртыга О. Б.<sup>1</sup>, Шмаков Р. Г.<sup>2</sup>, Вавилова Т. В.<sup>1</sup>, Зазерская И. Е.<sup>1</sup>, Ходжаева З. С.<sup>2</sup>, Лебедева В. К.<sup>1</sup>, Стрюк Р. И.<sup>3</sup>

В Санкт-Петербурге 18 декабря 2022г состоялся междисциплинарный Совет экспертов, посвященный дискуссионным вопросам применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями, на котором были приняты ряд предложений и рекомендаций, а также рассмотрены результаты международного клинического исследования Highlow. В Совете экспертов приняли участие ведущие эксперты Российского общества кардиологов, Российского общества акушеров-гинекологов, Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, беременность, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, дозы низкомолекулярных гепаринов.

**Отношения и деятельность.** Совет экспертов проходил при поддержке ООО "Аспен Хэлс". Компания не поддерживает и не одобряет применение препаратов вне инструкции по медицинскому применению.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Иртыга О. Б.\* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Шмаков Р. Г. — д.м.н., профессор, директор Института акушерства, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2206-1002, Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Зазерская И. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гине-

кологии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-4431-3917, Ходжаева З. С. — д.м.н., профессор, зам. директора института акушерства, ORCID: 0000-0001-8684-4391, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии, профессор кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0507-096X, Стрюк Р. И. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2848-046X.

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

olgir@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, АФС — антифосфолипидный синдром, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ГСД — гестационный сахарный диабет, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гемоглобин, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКВ — системная красная волчанка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.04.2022

Принята к публикации 07.04.2023



**Для цитирования:** Иртыга О. Б., Шмаков Р. Г., Вавилова Т. В., Зазерская И. Е., Ходжаева З. С., Лебедева В. К., Стрюк Р. И. Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5421. doi:10.15829/1560-4071-2023-5421. EDN ZZIOV

## Debating points of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with cardiovascular and systemic diseases. Expert council resolution

Irtuga O. B.<sup>1</sup>, Shmakov R. G.<sup>2</sup>, Vavilova T. V.<sup>1</sup>, Zazerskaya I. E.<sup>1</sup>, Khodzhaeva Z. S.<sup>2</sup>, Lebedeva V. K.<sup>1</sup>, Stryuk R. I.<sup>3</sup>

On December 18, 2022, an interdisciplinary Expert Council was held in St. Petersburg, dedicated to the debatable issues of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with cardiovascular and systemic diseases, at which a number of proposals and guidelines were adopted, and the results of the Highlow study were considered. Leading experts from the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostaseology and Hemorheology took part in the Expert Council.

**Keywords:** cardiovascular diseases, pregnancy, prevention of venous thromboembolism, low molecular weight heparins.

**Relationship and Activities.** The Expert Council was supported by ООО Aspen Health. The company does not support the use of drugs beyond the instructions.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; <sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Irtuga O. B.\* ORCID: 0000-0002-8656-3191, Shmakov R. G. ORCID: 0000-0002-2206-1002, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Zazerskaya I. E. ORCID: 0000-0003-4431-3917, Khodzhaeva Z. S. ORCID: 0000-0001-8684-4391, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0002-0507-096X, Stryuk R. I. ORCID: 0000-0002-2848-046X.

\*Corresponding author:

olgir@yandex.ru

Received: 04.04.2022 Accepted: 07.04.2023

**For citation:** Irtyuga O. B., Shmakov R. G., Vavilova T. V., Zazerskaya I. E., Khodzhaeva Z. S., Lebedeva V. K., Stryuk R. I. Debating points of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with car-

diovascular and systemic diseases. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5421. doi:10.15829/1560-4071-2023-5421. EDN ZZOIOV

В настоящее время основным руководством при ведении беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются национальные рекомендации Российского кардиологического общества "Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности" 2018 [1] и рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 [2]. За последние 4 года, которые прошли с момента публикации вышеуказанных документов, появилась необходимость в обновлении клинических данных, объединяющих ранее накопленный опыт и последние рекомендации по отдельным нозологиям за этот период. Важным моментом явилась ожидаемая публикация результатов международного многоцентрового клинического исследования Highlow в журнале *The Lancet* [3, 4], в котором сравнивались эффективность и безопасность использования двух режимов дозирования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных с высоким риском их развития. В исследовании принимали участие 70 центров из 9 стран мира, включая Российскую Федерацию. В исследовании были рандомизированы 1100 беременных с ВТЭО в анамнезе до 14 нед. беременности, которым назначены или промежуточные дозы НМГ с поправкой на вес тела ( $n=555$ ), или фиксированные низкие дозы НМГ ( $n=555$ ). Первичной конечной точкой эффективности была объективно подтвержденная венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или венозный тромбоз необычной локализации). Первичной конечной точкой безопасности было большое кровотечение, ранжированное на предродовое, раннее послеродовое (в течение 24 ч после родов) и позднее послеродовое (от 24 ч до 6 нед. после родов). Результаты: ВТЭО наблюдались у 11 (2%) из 555 женщин в группе пациенток, получавших промежуточные дозы НМГ с поправкой на вес тела и у 16 (3%) из 555 женщин в группе фиксированных низких доз (отношение рисков (ОР) 0,69, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,32-1,47;  $p=0,33$ ) (табл. 1). До родов случаи повторной венозной тромбоэмболии отмечались у 5 (1%) женщин в группе промежуточных доз и у 5 (1%) женщин в группе низких доз, после родов — у 6 (1%) и 11 (2%) женщин, соответственно. Большие кровотечения наблюдались у 23 (4%) из 520 женщин в группе промежуточных доз и у 20 (4%) из 525 в группе низких доз (ОР 1,16, 95% ДИ: 0,65-2,09). Результаты данного исследования подтвердили эффективность и безопасность использования фиксированных низких доз НМГ для про-

филактики ВТЭО у беременных с высоким риском развития данного осложнения.

Оценка факторов риска (ФР) развития ВТЭО и тактика ведения беременности осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия", одобренными Минздравом России в 2022г<sup>1</sup>.

Цель проведения Совета экспертов — обсуждение спорных вопросов применения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у беременных с ССЗ и системными заболеваниями.

В ходе состоявшейся дискуссии эксперты обменялись мнениями и приняли ряд предложений по внесению их в клинические рекомендации по следующим вопросам:

#### 1. Профилактика ВТЭО у беременных с протезированными клапанами сердца

Наличие у беременной механического протеза клапана сердца ассоциировано с высоким риском развития тромбоза клапана и смерти, что определяет показания для превентивного применения антикоагулянтной терапии [1]. В настоящее время известно, что пациент с механическими протезами клапанов сердца должен пожизненно принимать антагонисты витамина К (АВК) под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Схемы применения антикоагулянтной терапии во время беременности достаточно подробно описаны в российских и европейских клинических рекомендациях [1, 2, 5], причем схема терапии апробирована и успешно применяется в реальной клинической практике. Следует отметить, что выбор дозы АВК для предупреждения тромбоза зависит от объема данной терапии, которую женщина принимала до беременности. Если суточная доза АВК не превышает 5 мг при достижении терапевтических значений МНО, то с наступлением беременности после подписания информированного согласия женщина может продолжать терапию АВК в прежней дозе с теми же целевыми значениями МНО, которые рекомендованы и вне беременности. При митральной позиции протеза целевые значения МНО составляют 2,5-3,5; при аортальной — 2,0-3,0. Контроль МНО во время беременности должен проводиться не реже 1 раза в 5-7 дней. Перевод на НМГ или нефракционированный гепарин (НФГ) осуществляется на 36 нед. беременности

<sup>1</sup> Шмаков Р.Г., Пырегов А.В., Вавилова Т.В. и др. Клинические рекомендации "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия, [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/723\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/723_1) (28.03.2023).

Таблица 1

Использованные в исследовании Highlow дозы НМГ  
[адаптировано из 4]

Вес, кг	Надропарин кальция, доза (МЕ)	Эноксапарин натрия, доза (МЕ)	Далтепарин натрия, доза (МЕ)	Тинзапарин натрия, доза (МЕ)
<b>Дозы, подобранные по массе тела (промежуточные)</b>				
<50	3800	6000	7500	4500
50 — <70	5700	8600	1000	7000
70 — <100	7600	10000	12500	10000
≥100	9500	12000	15000	12000
<b>Фиксированные (низкие) дозы</b>				
<100	2850	4000	5000	3500
>100	3800	6000	7500	4500

Сокращение: МЕ — международные единицы.

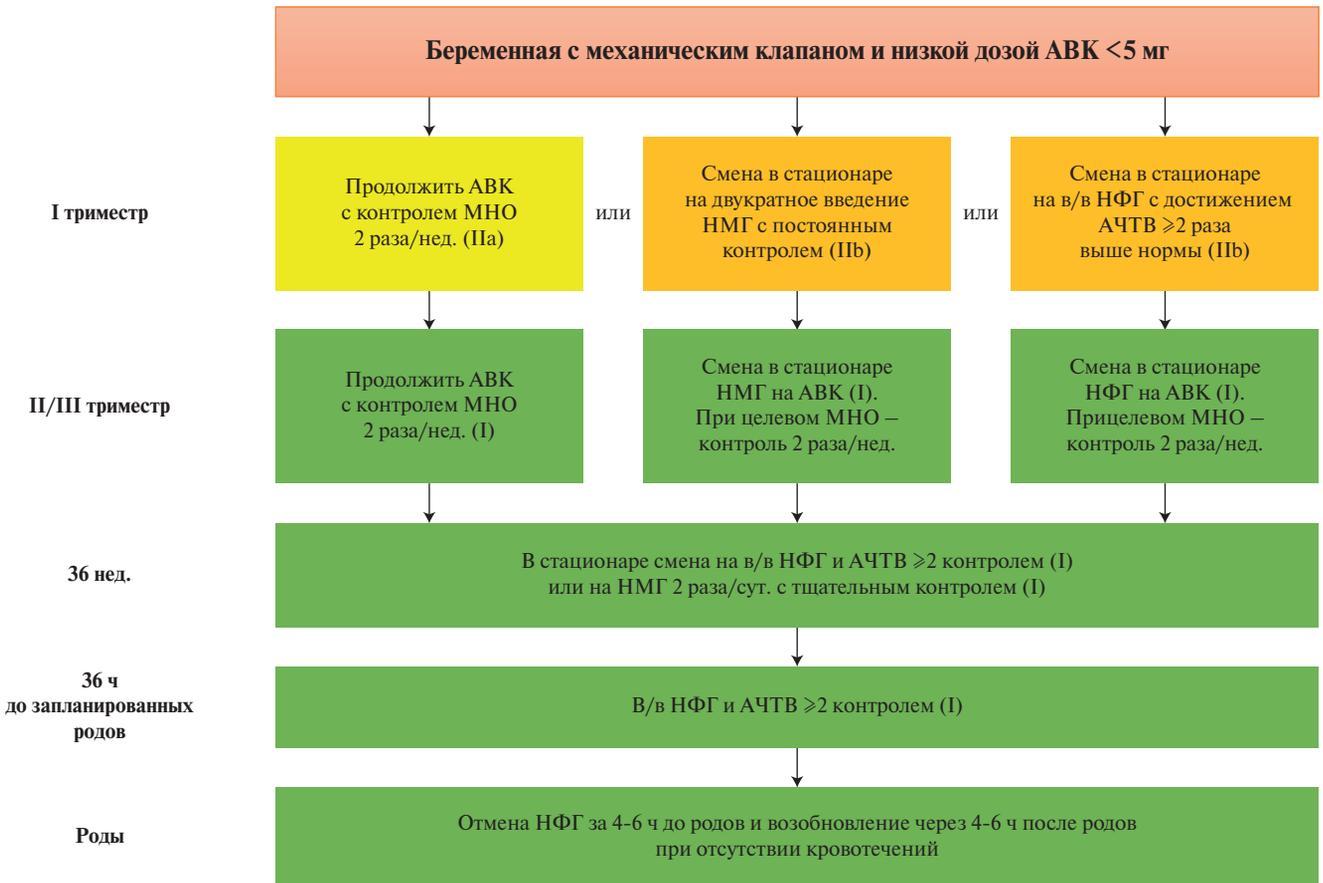


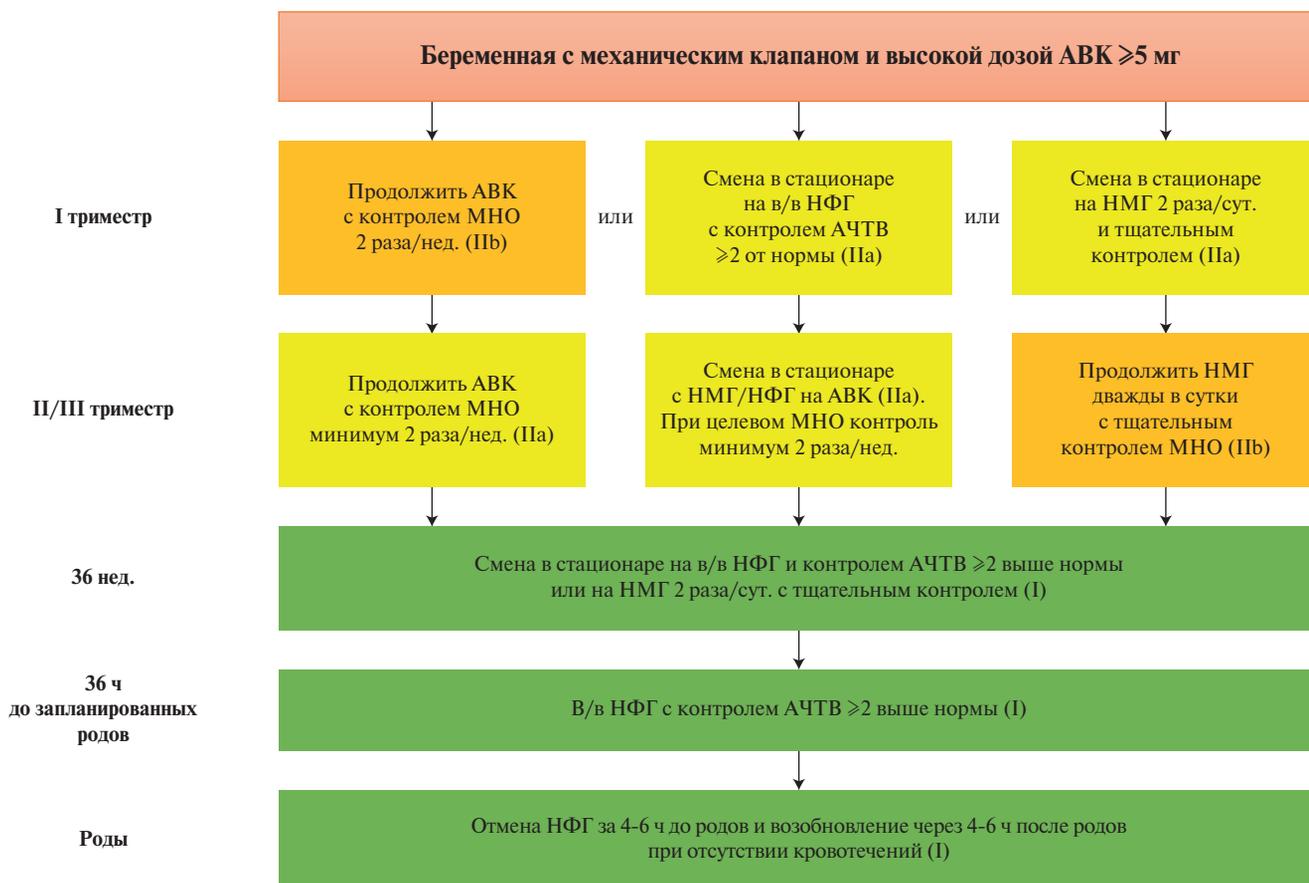
Рис. 1. Схема антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами клапанов сердца, получающих АВК (варфарин) в дозе  $\leq 5$  мг в сут. [адаптировано из 2].

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

в условиях стационара. Из-за высоких рисков ВТЭО нежелательна отмена НМГ более чем на 24 ч (в связи с невозможностью планирования самопроизвольных родов), в связи с этим за 36 ч до родов рекомендован перевод пациентки на НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровень которого должен быть увеличен в 1,5-2,0 раза от исходного. Контроль АЧТВ осущест-

вляется каждые 4 ч до достижения целевого уровня показателя. При достижении целевых показателей АЧТВ возможно уменьшение частоты контроля его уровня (рис. 1).

В случае приема пациенткой АВК в суточной дозе, превышающей 5 мг при достигнутых терапевтических значениях МНО, или если пациентка отказывается подписывать информированное согла-



**Рис. 2.** Схема антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами клапанов сердца, получающих АВК (варфарин) в дозе ≥5 мг в сут. [адаптировано из 2].

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

сие на прием АВК в дозе 5 мг и менее, то с наступлением беременности в течение первого триместра рекомендован ее перевод на терапию НМГ п/к под контролем анти-Ха активности (рис. 2). Вследствие усиленного клиренса и увеличения объема распределения, НМГ во время беременности у пациенток с механическими протезами клапанов должны назначаться 2 раза/сут. Первая доза НМГ рассчитывается исходя из массы тела до беременности. Через 4-5 ч после подкожного введения НМГ проводят контроль анти-Ха активности с последующим ежедневным его определением до достижения целевого уровня — 0,8-1,2 МЕ/мл (в зависимости от позиции протеза: 0,8-1,0 МЕ/мл — для протеза в аортальной позиции и 1,0-1,2 МЕ/мл — для протеза в других позициях). При достижении целевого уровня анти-Ха активности его оценка в последующем проводится каждую неделю. При наличии опыта коррекции дозы НМГ по анти-Ха активности возможно его мониторинг в амбулаторных условиях под тщательным контролем кардиолога или терапевта. Возможно внутривенное введение НФГ, но в свя-

зи с трудностями контроля терапии и возможностью коррекции дозировки только в стационарных условиях, данный вид терапии нецелесообразен. После подписания пациенткой информированного согласия с 12-13-й нед. беременности рекомендован перевод ее на АВК (варфарин) с достижением целевого уровня МНО и его поддержанием до 36-й нед. или в случае приема НМГ, продолжение данной терапии под контролем анти-Ха активности. С 36-й нед. беременности, если пациентка получила варфарин, целесообразен перевод ее на НМГ дважды в сутки (схема подбора целевой дозы НМГ и ее поддержания во время беременности описана выше) или НФГ в/в через инфузомат под контролем АЧТВ каждые 4 ч до достижения целевых показателей и возможным уменьшением частоты контроля АЧТВ при достижении целевых показателей, но не реже, чем каждые 12 ч (целевые значения — увеличение в 1,5-2,0 раза от нормы). Назначение антикоагулянтной терапии непосредственно до и после родов у беременных с протезированными клапанами сердца представлено в различных клинических

рекомендациях<sup>2</sup> [1, 2, 6]. На основании имеющихся данных экспертами предложены следующие сроки отмены: НФГ за 4-6 ч до родов, НМГ — за 12-24 ч до родов. В случае отсутствия кровотечения НФГ возобновляют через 6-8 ч после самостоятельных родов и через 8-12 ч после операции кесарева сечения после контрольного ультразвукового исследования малого таза. НМГ возобновляют через 12-24 ч после родов также при отсутствии риска геморрагических осложнений. Варфарин возобновляют через сутки после родоразрешения при условии удовлетворительного гемостаза.

## 2. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Вопросы тромбопрофилактики у беременных с ХСН в настоящее время недостаточно освещены в доступных литературных источниках. Согласно шкале оценки риска ВТЭО<sup>1</sup>, наличие у беременной СН без указаний на функциональный класс (ФК) и величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) соответствует 3 баллам и определяет применение НМГ в профилактических дозировках с 28 нед. беременности с продолжением терапии в течение 6 нед. после родов. В соответствии с другими российскими и международными рекомендациями [1, 2, 6] предлагается назначать антикоагулянты у беременных с СН и фибрилляцией предсердий (ФП), внутрисердечными тромбами и системной эмболией в терапевтических дозировках. В то же время наличие у беременных ХСН с крайне низкой ФВ ЛЖ (<30%) предполагает назначение профилактических дозировок НМГ с момента постановки диагноза и до 6-8 нед. после родов. Эксперты, ссылаясь на результаты исследования ROPAC [7], рекомендуют использовать НМГ в профилактических дозах (табл. 2) с 28-й нед. при наличии ХСН  $\geq 2$  ФК по NYHA и/или ФВ ЛЖ <40% при отсутствии дополнительных ФР ВТЭО согласно шкале, дающих дополнительные баллы к проведению профилактики ВТЭО, и не требует контроля анти-Ха активности, если нет особых показаний описанных ниже.

## 3. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с ФП

ФП регистрируется с частотой 27 на 100 тыс. госпитализаций беременных по поводу аритмий. Основными предрасполагающими факторами развития ФП во время беременности являются возраст >40 лет, наличие ССЗ (артериальная гипертония, порок сердца), ожирения, что определяет также увеличение распространенности ФП во время беременности в ближайшем будущем [8]. Изолированная ФП во время беременности встречается крайне редко.

Для постановки диагноза ФП во время беременности необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными электрокардиографическими признаками длительностью не <30 сек [9]. Согласно существующим международным и российским клиническим рекомендациям [9-11], шкалой оценки риска тромбоэмболических осложнений у беременных с ФП является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которая используется для всех групп пациентов с ФП. Антикоагулянтная терапия в лечебных дозах требуется женщинам с суммой баллов  $\geq 3$  по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В приказе Минздравсоцразвития от 3 декабря 2007г № 736<sup>3</sup> мерцательная аритмия (ФП) без применения антикоагулянтов включена в список медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. В случае низкого риска ВТЭО и отсутствия необходимости ее профилактики эксперты рекомендуют проведение консилиума и обсуждение с пациенткой возможности ведения беременности без назначения антикоагулянтной терапии (пациент-ориентированный подход). При высоком риске развития ВТЭО рекомендуется назначение НМГ в терапевтических дозах (табл. 2).

## 4. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) без ВТЭО в анамнезе

Системные заболевания соединительной ткани в результате эндотелиальной дисфункции и тяжелой воспалительной реакции с гиперпродукцией аутоантител и циркуляцией иммунных комплексов в ряде случаев могут индуцировать иммунотромбоз [12]. Развитие АФС на фоне СКВ и воспалительной полиартропатии приводит к резкому повышению частоты неблагоприятных исходов беременности, прежде всего, за счет развития ВТЭО. Вышеперечисленные обстоятельства определяют необходимость осуществления тромбопрофилактики в течение всей беременности, в некоторых случаях и пожизненно [13, 14]. В клинических рекомендациях<sup>1</sup> представлены вопросы тромбопрофилактики у беременных с анамнезом ВТЭО, поэтому экспертами рассмотрены и предложены схемы тромбопрофилактики у женщин с СКВ и/или АФС без анамнеза ВТЭО.

Беременным с СКВ при любой степени активности эксперты рекомендуют профилактику ВТЭО в течение всей беременности профилактическими дозами НМГ и до 6 нед. после родов (табл. 2), с последующей консультацией ревматолога и/или гематолога для решения вопроса о необходимости дальнейшей антитромботической терапии. Беременным с АФС, диагностированным до беременности, ре-

<sup>2</sup> Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Афончиков В. С. и др. Методические рекомендации "Периоперационное ведение взрослых пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию", Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2021, (transfusion.ru) (28.03.2023).

<sup>3</sup> Приказ Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 № 736 об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.12.2007 № 10807. Редакция от 27.12.2011. Контур.Норматив (kontur.ru) (28.04.2023).

Таблица 2

**Профилактические и терапевтические режимы дозирования НМГ у беременных**  
[адаптировано из 18]

	Далтепарин натрия, В01АВ04	Надропарин кальция, В01АВ06	Парнапарин натрия*, В01АВ07	Бемипарин натрия, В01АВ12	Эноксапарин натрия, В01АВ05
Профилактическая доза	5000 ЕД ежедневно	0,3 мл (2850 МЕ) ежедневно	0,3 мл (3200 МЕ) ежедневно	2500 МЕ или 3500 МЕ п/к (в зависимости от массы тела)	0,4 мл (4000 МЕ) ежедневно
Терапевтическая доза	100 ЕД/кг/каждые 12 ч	86 ЕД/кг/каждые 12 ч	96 ЕД/кг/каждые 12 ч	–	1 мг/кг/каждые 12 ч

**Примечание:** \* — может быть рекомендован только в послеродовом периоде ввиду отсутствия данных о безопасности и эффективности при беременности.  
**Сокращение:** МЕ — международные единицы.

комендовано получать тромбопрофилактику НМГ и антиагрегантами (если получали до беременности) в течение всей беременности.

**5. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с сахарным диабетом (СД)**

В настоящее время наблюдается увеличение частоты СД среди женщин, в т.ч. беременных<sup>4</sup>. Стоит отметить, что риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов повышается при наличии у беременной СД 1 и 2 типов. Это объясняется сложными механизмами гиперкоагуляции, возникающими вследствие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, повышения активности свертывающей системы и снижения фибринолитической активности [15, 16]. Вместе с тем тромбогенный потенциал в случае развития гестационного СД (ГСД) невелик, и он не является доказанным ФР артериальных тромбозов при беременности и после родов. ГСД может быть фактором развития ВТЭО при беременности в случае возникновения раннего ГСД, а также позднего в сочетании с ожирением или артериальной гипертензией. Также ГСД является ФР развития ВТЭО в послеродовом периоде<sup>5</sup> [17]. Поэтому рутинную профилактику ВТЭО при ГСД без дополнительных ФР эксперты не рекомендуют. При наличии у беременной СД 1 или СД 2 типов рекомендуется назначать профилактические дозы НМГ (табл. 2) с 28-й нед. беременности и в течение 6 нед. после родов.

**6. Особенности лабораторного контроля антикоагулянтной терапии у беременных с ССЗ**

В зависимости от клинической ситуации у беременных с ССЗ для профилактики ВТЭО могут использоваться: НФГ под контролем АЧТВ, варфарин под контролем МНО и НМГ под контролем или без контроля анти-Ха активности с валидной для НМГ

тест-системой [1, 2]. Анти-Ха активность обычно измеряется через 3-4 ч после введения НМГ, когда концентрация лекарственного вещества в плазме и антикоагулянтный эффект максимальны. Целевой уровень анти-Ха активности при назначении терапевтических доз НМГ беременным с ССЗ (исключая пациенток с протезированными клапанами сердца) составляет 0,5-1,0 МЕ/мл [19]. Необходимо подчеркнуть, что измерение анти-Ха активности необходимо для оценки наличия препарата и его фармакологического действия, но не для подбора дозы. Это обстоятельство, а также ряд накопленных литературных данных, ставит под вопрос необходимость рутинного измерения анти-Ха активности у беременных с ССЗ, за исключением пациенток с механическими протезами клапанов сердца.

У пациенток с ССЗ во время беременности и в послеродовом периоде, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, необходимо контролировать уровень анти-Ха активности в следующих случаях: пациентки с массой тела <50 кг и >90 кг, пациентки с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин), при клинической неэффективности. Целевой уровень анти-Ха активности при использовании профилактических доз НМГ должен составлять 0,2-0,6 МЕ/мл.

Следует отдельно отметить, что в целом при беременности повышенный уровень D-димера не является основанием для назначения антикоагулянтной терапии и не служит критерием ее эффективности<sup>1</sup> [5].

**7. Интерпретация результатов исследования Highlow**

Исследование выявило, что у женщин с ВТЭО в анамнезе использование НМГ в дозах, адаптированных по весу тела в дородовом и послеродовом периодах, не ассоциировалось с меньшим риском повторных ВТЭО по сравнению с использованными низкими фиксированными дозами НМГ. Эти результаты указывают на достаточность использования низких фиксированных доз НМГ (табл. 1) для профилактики ВТЭО у беременных высокого риска. Так, например, при использовании надропарина кальция у женщин с массой тела <100 кг доза 0,3 мл (2850

<sup>4</sup> Решетняк Т.М. Федеральные клинические рекомендации по лечению Антифосфолипидного синдрома, Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России, 2013, доступно на afs.doc (live.com) (28.03.2023).

<sup>5</sup> Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. RCOG Green-top Guideline No. 37b, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015:2-32, gtg-37b-1.pdf (rcog.org.uk) (28.03.2023).

МЕ) является достаточной для проведения профилактики ВТЭО у пациенток высокого риска<sup>6</sup> [4].

Данные *post hoc* анализа предварительно показали возможно большую эффективность адаптированных по весу тела доз НМГ в послеродовом периоде, что согласуется с данными о более высоком риске ВТЭО в послеродовом периоде и требует дополнительно изучения. Важно, что частота развития больших и малых кровотечений в дородовом и послеродовом периодах у женщин, использующих низкие фиксированные и промежуточные дозы НМГ, статистически не отличалась, хотя в количественном выражении была ниже, чем в первой группе [4].

**По результатам проведенных в ходе обсуждения научных докладов и дискуссий было согласовано:**

1. Беременные с механическими протезами клапанов сердца должны получать антикоагулянтную терапию в течение всей беременности. Выбор терапии зависит от дозы АВК, которую женщина принимала до беременности, и от согласия пациентки продолжать прием варфарина при его дозировке  $\leq 5$  мг в сут. При терапии НМГ необходим контроль анти-Ха активности с целевыми значениями 0,8-1,2 МЕ/мл (в зависимости от позиции протеза). Отмена НФГ за 4-6 ч до родов, НМГ за 12-24 ч до родов. В случае отсутствия кровотечений использование НФГ возобновляют через 4-8 ч при самостоятельных родах и через 8-12 ч при родоразрешении путём операции кесарева сечения после контрольного ультразвукового исследования малого таза. Варфарин возобновляют через сутки после родоразрешения при условии удовлетворительного гемостаза.

2. При наличии у беременной ХСН  $\geq 2$  ФК (НУНА) и/или ФВ ЛЖ  $< 40\%$  рекомендована тромбопрофилактика НМГ с 28 нед. в профилактических дозах до 6 нед. после родов.

3. Для оценки риска развития ВТЭО у беременных с ФП необходимо использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В случае низкого риска ВТЭО ( $< 3$  баллов) и отсутствия необходимости профилактики целесообразно проведение консилиума и обсуждение с пациенткой возможности ведения беременности без назначения антикоагулянтной терапии. При высоком риске развития ВТЭО ( $\geq 3$  баллов) целесообразно назначение НМГ в терапевтических дозах.

4. Беременным с СКВ рекомендована тромбопрофилактика при любой степени активности в течение всей беременности профилактическими дозами НМГ до 6 нед. после родов, с последующей консультацией ревматолога для решения вопроса о необходимости дальнейшей антикоагулянтной терапии.

5. Беременные с АФС, диагностированным до беременности, должны получать тромбопрофилактику НМГ и антиагрегантами (если получали до беременности) в течение всей беременности. Схемы назначения НМГ у беременных с АФС и наличием ВТЭО в анамнезе осуществляются в соответствии с клиническими рекомендациями "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия", одобренными Минздравом России в 2022г. Выбор режима антиромботической терапии после родов определяется совместно с гематологом и/или ревматологом.

6. При СД 1 и СД 2 типов необходима тромбопрофилактика НМГ с 28 нед. беременности до 6 нед. после родов. В случае наличия у беременной ГСД без дополнительных ФР профилактика ВТЭО нецелесообразна.

7. У пациенток с ССЗ во время беременности и в послеродовом периоде, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, необходимо контролировать уровень анти-Ха активности в следующих случаях: при массе тела  $< 50$  кг и  $> 90$  кг, при хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 50$  мл/мин), при клинической неэффективности. Целевой уровень анти-Ха активности профилактических доз составляет 0,2-0,6 МЕ/мл.

8. Целевой уровень анти-Ха активности при назначении терапевтических доз НМГ беременным с ССЗ (исключая пациенток с механическими протезами клапанов сердца) составляет 0,5-1,0 МЕ/мл. Оптимальное время забора крови для определения анти-Ха активности — через 3-4 ч после инъекции НМГ.

9. Повышенный уровень D-димера не является основанием для назначения антикоагулянтной терапии во время беременности/послеродовом периоде и не служит критерием ее эффективности.

10. Для профилактики ВТЭО у беременных высокого риска достаточно использования низких фиксированных доз НМГ.

**Отношения и деятельность.** Совет экспертов проходил при поддержке ООО "Аспен Хэлс". Компания не поддерживает и не одобряет применение препаратов вне инструкции по медицинскому применению.

<sup>6</sup> Fraxiparine Summary Product Characteristic. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фраксипарин РУ: П N015872/01, доступен на Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru), (28.03.2023).

## Литература/References

1. Struyk RI, Bunin YA, et al. Diagnosis and treatment cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):91-134. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бунин Ю.А. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(34):3165-241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
3. Bleker SM, Buchmüller A, Chaleur C, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. Thrombosis Research. 2016;144:62-8. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.001.
4. Bistervels IM, Buchmüller A, Wieggers HMG, et al. Intermediate dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022;400(10365):1777-87. doi:10.1016/S0140-6736(22)02128-6.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e1-e17. doi:10.1097/AOG.0000000000002706.
6. Zabolotskikh IB, Bautin AE, Bayalieva AZh. Russian National Methodological Guidelines "Perioperative management patients with heart valve comorbidities". Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2020;4:6-31. (In Russ.) Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Баялиева А.Ж. и др. Методические рекомендации "Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией клапанного аппарата сердца". Анестезиология и реаниматология. 2020;4:6-31. doi:10.17116/anaesthesiology20200416.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;3:145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
8. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). European Heart Journal. 2019;40(47):3848-55. doi:10.1093/eurheartj/ehz136.
9. Williams DS, Mikhova K, Sodhi S, et al. Arrhythmias and Pregnancy Management of Preexisting and New-Onset Maternal Arrhythmias. Cardiol Clin. 2021;39:67-75. doi:10.1016/j.ccl.2020.09.013.
10. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Sisto M, Ribatti D, Lisi S, et al. Organ Fibrosis and Autoimmunity: The Role of Inflammation in TGFβ-Dependent EMT. Biomolecules. 2021;11,310:2-26. doi:10.3390/biom11020310.
13. Sukontseva TA, Kaplina OYu. On the pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome. J Obstetrics, gynecology, and reproduction. 2018;12(3):72-8. Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(3):72-8. doi:10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.
14. Bates ShM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012;141(Suppl 2):E691S-E736S. doi:10.1378/chest.11-2300.
15. Tam WH, Ma RC, Yang X, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. Diabetes Care. 2010;33(6):1382-4. doi:10.2337/dc09-2343.
16. Hakanen T, Saha MT, Salo MK, et al. Mothers with gestational diabetes are more likely to give birth to children who experience early weight problems. Acta Paediatr. 2016;105(10):1166-72. doi:10.1111/apa.13468.
17. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. J Diabetes Complications. 2016;30(4):738-45. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
18. Shmakov RG, Vavilova TV, Nikolaeva MG, et al. Brief algorithms for the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2022;12 (appendix):4-12. (In Russ.) Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаева М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоземболических осложнений во время беременности. Акушерство и гинекология 2022;12 (приложение):4-12.
19. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparins and Fondaparinux. Semin Thromb Hemost. 2017;43(3):261-9. doi:10.1055/s-0036-1581129.



## Практические аспекты терапии верицигуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов

Бойцов С. А. (председатель), Терещенко С. Н. (модератор), Виллевалде С. В., Галявич А. С., Гарганеева А. А., Глезер М. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Тарловская Е. И.

Целью совещания экспертов было обсуждение места верицигуата в алгоритме лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и необходимых условий для его успешного практического применения.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, декомпенсация, верицигуат.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке АО "Байер". Текст резолюции подготовлен при участии медицинского советника АО "Байер" П. В. Лазарева.

Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ НМИЦ кардиологии им. Е. И. Чазова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования, зав. кафедрой кардиологии ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", ORCID: 0000-0002-9488-6900, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии НИО ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова", ORCID: 0000-0002-0995-1924, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер", профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ НМИЦ кардиологии им. Е. И. Чазова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, Российский Университет Дружбы Народов, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Лопатин Ю. М. — член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО "ВолгГМУ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8744-7144, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО "ВолгГМУ" МЗ РФ, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии НижГМА, ORCID: 0000-0002-9659-7010.

АД — артериальное давление, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибитор, ДИ — доверительный интервал, иНГК2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ЛЖ — левый желудочек, НЯ — нежелательные явления, ОР — отношение рисков, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, РКИ — рандомизированные клинические исследования, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 04.04.2022

Принята к публикации 07.04.2023



**Для цитирования:** Бойцов С. А., Терещенко С. Н., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Гарганеева А. А., Глезер М. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Тарловская Е. И. Практические аспекты терапии верицигуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5423. doi:10.15829/1560-4071-2023-5423. EDN YGUXWG

## Practical aspects of vericiguat therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert council resolution

Boytsov S. A. (chairman), Tereshchenko S. N. (moderator), Villevalde S. V., Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Glezer M. G., Duplyakov D. V., Zhiron I. V., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Tarlovskaya E. I.

The objective of this advisory board meeting was to discuss the place of vericiguat in the treatment algorithm for heart failure with reduced ejection fraction and the necessary requirements for its successful application in clinical practice.

**Keywords:** heart failure, decompensation, vericiguat.

**Relationships and Activities.** The article was supported by AO Bayer. The text was prepared with the participation of the medical adviser of AO Bayer P. V. Lazarev.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-

0002-6453-2976, Zhiron I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0001-8744-7144, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010.

Received: 04.04.2022 Accepted: 07.04.2023

**For citation:** Boytsov S. A., Tereshchenko S. N., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Glezer M. G., Duplyakov D. V., Zhiron I. V., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Tarlovskaya E. I. Practical aspects of vericiguat therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5423. doi:10.15829/1560-4071-2023-5423. EDN YGUXWG

Ранее опубликованные основные результаты [1] и ряд субанализов [2-8] международного проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования VICTORIA по изучению эффектов терапии стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) верицигуатом в целевой дозе 10 мг 1 раз/сут. в сравнении с плацебо при добавлении к стандартной терапии у пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью (СН) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <45%, недавно перенесших эпизод декомпенсации СН, требуют практической интерпретации в свете изменения подходов к лечению согласно обновленным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов [9]. Целью совещания экспертов было обсуждение места верицигуата в алгоритме лечения хронической СН со сниженной ФВ (СНнФВ) и необходимых условий для его успешного практического применения.

#### **Изменение подходов к терапии СНнФВ на основании недавно завершившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ)**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности СН в России и мире: число пациентов с указанным диагнозом в нашей стране может составлять 12 млн, а глобально превышает 60 млн человек. При этом, несмотря на существенные успехи в разработке и внедрении новых терапевтических подходов, СНнФВ по-прежнему является состоянием, связанным с высокой смертностью (до 50-75% за 5 лет наблюдения) и неблагоприятным прогнозом [10-13].

Упрощенный терапевтический алгоритм, представленный в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению СН 2021г, подразумевает инициацию четырех классов препаратов после постановки диагноза СНнФВ: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГК2) (дапаглифлозин или эмпаглифлозин); а при наличии застоя добавление петлевых диуретиков [9]. К предполагаемым преимуществам одновременной или быстрой (в течение 1 мес.) инициации 4-компонентной терапии относятся раннее наступление клинического эффекта в виде улучшения самочувствия, снижения риска госпитализаций по причине СН и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также улучшение приверженности к лечению и преодоление терапевтической инертности.

Вместе с тем, даже у пациентов с СН, включенных в РКИ, сохранялся высокий остаточный риск

клинических событий, несмотря на терапию в соответствии с рекомендациями и применение современных методов лечения. Так, в исследованиях по изучению дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СНнФВ в группах активного лечения у 16,3% и 19,4% пациентов, соответственно, получавших терапию, согласно актуальным клиническим рекомендациям, наступала смерть от ССЗ или госпитализация по причине СН<sup>1</sup> в течение периода наблюдения (медиана — 18,2 и 16 мес., соответственно) [14, 15]. Это свидетельствует о прогрессировании заболевания в виде повторных эпизодов декомпенсации СН, ведущих к сокращению продолжительности жизни [16, 17].

Современной концепцией ведения пациентов с СНнФВ, нашедшей отражение в клинических рекомендациях и согласительных документах, является фенотипирование (профилирование) пациентов с целью стратификации по риску развития осложнений и обеспечения индивидуализированного подхода к выбору терапии на каждом этапе заболевания [9, 17]. Фенотипирование может проводиться на основании различных характеристик, к которым можно отнести уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений, состояние функции почек и электролитного баланса, наличие фибрилляции предсердий и ряда других сопутствующих заболеваний. По мнению ряда авторов, к отдельному фенотипу следует относить пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН [17]. Это связано с тем, что эпизоды декомпенсации СН дополнительно увеличивают риск повторных госпитализаций по причине СН и смерти от ССЗ, который наиболее высок в первые недели и месяцы после выписки из стационара (так называемый уязвимый период). Частота повторных госпитализаций в течение 1 мес. после события, связанного с декомпенсацией СН, может достигать 56%, а доля умерших пациентов в течение 1 года — 25,1% [18, 19], что указывает на необходимость оптимизации болезнь-модифицирующей терапии после перехода на пероральный прием диуретиков во время госпитализации и в первые недели после нее [9, 20].

В связи с тем, что пациенты с СНнФВ, нуждаются в дополнительном усилении терапии для улучшения прогноза, особенно, в уязвимый период течения болезни после эпизода декомпенсации СН и стабилизации состояния, продолжается поиск механизмов прогрессирования заболевания, которые могут быть мишенью для медикаментозного воздействия, независимо от блокады нейрогуморальных патогенетических процессов [20]. В качестве такой потен-

<sup>1</sup> В исследовании DAPA-HF в состав комбинированной первичной конечной точки входили смерть от ССЗ и ухудшение течения СН (госпитализация или неотложный визит в связи с СН).

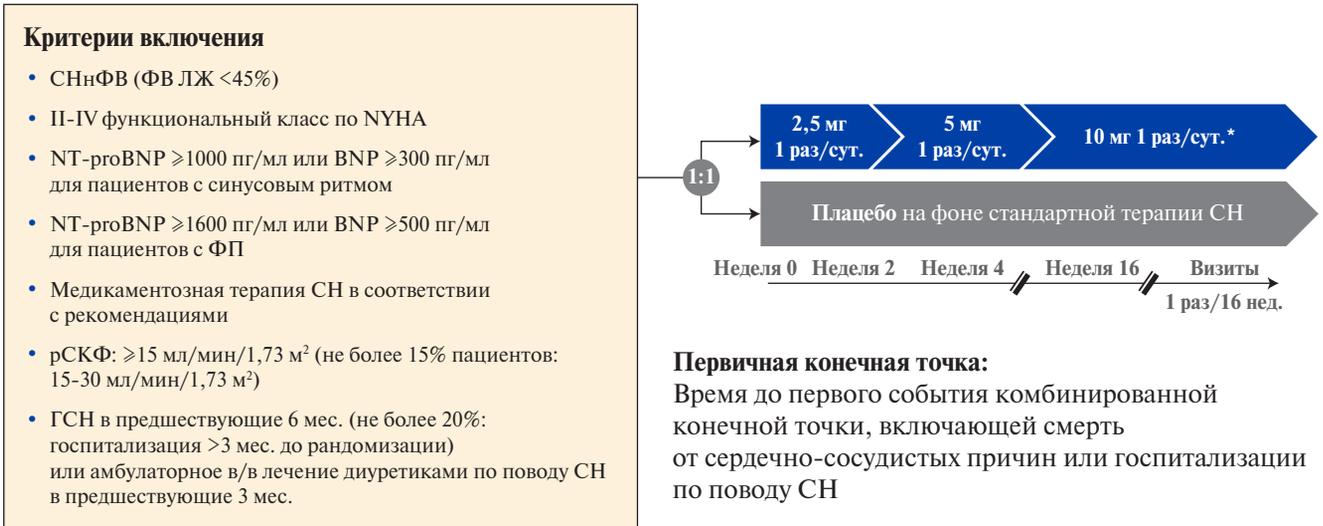


Рис. 1. Дизайн исследования VICTORIA.

**Примечание:** \* — при невозможности увеличения дозы препарата и достижения целевой дозы (10 мг) в установленные сроки, попытки титрования предпринимались на последующих визитах в порядке, установленном протоколом.

**Сокращения:** в/в — внутривенный, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

циальной терапевтической мишени может выступать рГЦ, являющаяся центральным звеном сигнального пути "оксид азота (NO) — рГЦ — циклический гуанозинмонофосфат", в норме поддерживающего физиологические функции сердечно-сосудистой системы. При СНнФВ угнетение активности рГЦ на фоне оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и снижения продукции NO может быть ассоциировано с миокардиальными и сосудистыми нарушениями, ведущими к развитию декомпенсации [21-23]. Верицигуат напрямую стимулирует рГЦ и одновременно увеличивает ее чувствительность к эндогенному NO, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, в итоге потенциально способствуя снижению миокардиальной и сосудистой жесткости, вазодилатации, уменьшению явлений гипертрофии, воспаления и фиброза в сердечной мышце [21-23]. Представленный механизм действия позволяет предположить благоприятные эффекты верицигуата при СНнФВ и является патогенетическим обоснованием его изучения в рамках клинических исследований.

**Дизайн и основные результаты исследования VICTORIA [1]**

В международном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA эффекты терапии верицигуатом оценивались среди пациентов ≥18 лет (n=5050) с симптоматической (II-IV функциональный класс) хронической СН и ФВ ЛЖ <45%, госпитализиро-

ванных по причине СН в предшествующие 6 мес. или амбулаторно получавших внутривенную диуретическую терапию в связи с СН в предшествующие 3 мес. Дизайн исследования VICTORIA представлен на рис. 1.

В исследовании VICTORIA эпизод декомпенсации СН определялся как нарастание симптомов и признаков СН, требовавшее госпитализации и/или внутривенного введения диуретических препаратов амбулаторно [1]. Это обусловлено тем, что за рубежом получила распространение практика коротких периодов внутривенного введения диуретиков без госпитализации при ухудшении течения заболевания. В недавних согласительных документах была предложена и более широкая трактовка эпизода декомпенсации с включением пациентов, которым необходимо увеличение дозы пероральных диуретиков, что приводит к некоторым противоречиям в используемых определениях [17].

В России же декомпенсацией СН традиционно считается быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации [13]. Вместе с тем на решение о госпитализации пациента с СН может влиять ряд как клинических (возраст, сопутствующая патология, тяжесть состояния, наличие шока и дыхательной недостаточности, степень гиперволемии), так и не клинических факторов (региональная инфраструктура амбулаторной и ста-

ционарной помощи, предпочтения пациентов и конкретная жизненная ситуация). При этом в части случаев пациенты могут быть госпитализированы в отсутствие явлений декомпенсации.

*Исходя из вышеперечисленного, в качестве надежно-го и четкого критерия декомпенсации СН мы рекомендуем рассматривать сочетание потребности в госпитализации и необходимости внутривенной диуретической терапии.*

Инициация терапии верицигуатом или плацебо проводилась в амбулаторных или стационарных условиях после стабилизации состояния пациентов, определявшейся как уровень систолического АД (САД)  $\geq 100$  мм рт.ст. и отсутствие внутривенной терапии в течение  $\geq 24$  ч. Стартовая доза верицигуата/плацебо составляла 2,5 мг, при условии переносимости под контролем АД ее повышали сначала до 5 мг, а затем до 10 мг (рис. 1).

Основными критериями исключения были: потребность в приеме нитратов длительного действия, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа или риоцигуата; ожидание трансплантации сердца, длительная внутривенная терапия инотропными средствами, имплантация (планируемая или в анамнезе) вспомогательного устройства кровообращения; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или постоянный гемодиализ; тяжелое заболевание легких, требующее длительной кислородотерапии, или интерстициальное заболевание легких; тяжелая печеночная недостаточность (например, при наличии печеночной энцефалопатии); корректируемые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.

*Прямое сравнение исследования VICTORIA с другими крупными РКИ при СНнФВ невозможно в связи с особенностями дизайна (недавний эпизод декомпенсации как обязательный критерий включения), которые позволили изучить эффекты применения верицигуата у пациентов высокого риска, наиболее нуждающихся в усилении терапии.*

Исходные характеристики подтверждают высокий риск неблагоприятных исходов у включенных пациентов: медиана N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) при скрининге была равна 2816 пг/мл, 84% больных были госпитализированы по причине СН в предшествующие 6 мес., и 41% участников имели III-IV функциональный класс СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Нарушения функции почек (pСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) имелись более чем у половины (53%) пациентов.

Терапия верицигуатом в целевой дозе 10 мг 1 раз/сут. приводила к статистически значимому снижению риска госпитализации по причине СН или смерти от ССЗ у пациентов с симптоматической хронической СН (ФВ ЛЖ  $< 45\%$ ), перенесших недавний эпи-

зод декомпенсации СН, в сравнении с плацебо при добавлении к стандартной терапии СНнФВ: частота событий комбинированной первичной конечной точки в группе верицигуата составляла 33,6 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с 37,8 случаев на 100 пациенто-лет в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,82-0,98;  $p=0,02$ ) при медиане продолжительности периода наблюдения 10,8 мес. (рис. 2). Исходя из представленных результатов, абсолютное снижение риска у пациентов, получавших верицигуат, составило 4,2 события на 100 пациенто-лет по сравнению с плацебо. На основании этого показателя можно рассчитать количество пациентов, которые должны получать верицигуат в течение 1 года для предотвращения события первичной конечной точки (number needed to treat, NNT), — оно составляет примерно 24 пациента.

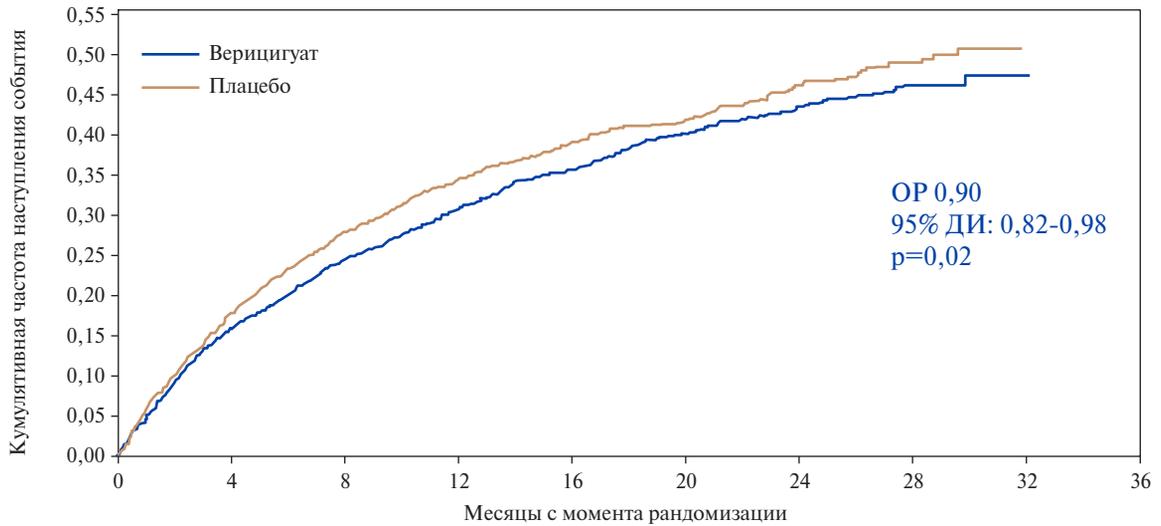
Верицигуат в исследовании VICTORIA характеризовался благоприятным профилем безопасности. Примерно через 1 год большинство (90,3%) пациентов достигли целевой дозы исследуемого препарата (89,2% в группе верицигуата и 91,4% в группе плацебо). Частота нежелательных явлений (НЯ) (80,5% vs 81,0%) и серьезных НЯ (32,8% vs 34,8%), а также их профиль были сходными в группах верицигуата и плацебо. Также не отмечалось статистически значимых различий между пациентами, получавшими верицигуат и плацебо, по частоте НЯ особого интереса, к которым относились симптоматическая артериальная гипотония (9,1% vs 7,9%) и синкопальные состояния (4,0% vs 3,5%).

### Результаты субанализов исследования VICTORIA и их практическая значимость

Результаты опубликованных субанализов исследования VICTORIA позволяют подробно охарактеризовать эффекты терапии верицигуатом в различных группах пациентов и ответить на практические вопросы по его применению.

#### • Эффекты терапии верицигуатом в зависимости от индексного события и времени начала терапии

Риск смерти от ССЗ или госпитализации по причине СН в исследовании VICTORIA вне зависимости от возраста и факторов риска был наибольшим у пациентов ближе к моменту индексной госпитализации по поводу СН, т.е. рандомизированных в стационаре и в первые 3 мес. после выписки из него (67% всей популяции). Однако верицигуат снижал частоту наступления первичной конечной точки в исследовании VICTORIA вне зависимости от индексного события (госпитализация или амбулаторное введение диуретиков) и его давности (госпитализация в предшествующие 3 мес. vs 3-6 мес. назад),  $p$  для взаимодействия = 0,43. Профиль безопасности верицигуата по серьезным НЯ и НЯ особого интереса также был



		Количество пациентов в группе риска									
— Веригикуат	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0	
— Плацебо	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0	

**Рис. 2.** Основные результаты исследования VICTORIA: веригикуат снижал риск смерти от ССЗ и госпитализации по причине СН (событий первичной конечной точки) у пациентов, недавно перенесших эпизод декомпенсации СННФВ, при добавлении к стандартной терапии по сравнению с плацебо (ОП 0,90, 95% ДИ: 0,82-0,98).

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОП — отношение рисков.

сопоставим с плацебо у пациентов с разными индексными событиями и временем между рандомизацией и госпитализацией [2].

*При отсутствии формальных ограничений по месту инициации терапии веригикуатом на основании данных исследования VICTORIA следует отдать предпочтение стационарному этапу ввиду необходимости как можно более раннего усиления терапии и снижения риска повторных эпизодов декомпенсации, а также с целью обеспечения преемственности оказания медицинской помощи и повышения приверженности к терапии. При условии стабилизации состояния пациента веригикуат может быть назначен как перед выпиской из стационара (включая дневной стационар), так и в поликлинике после неё.*

• Профиль эффективности веригикуата у пациентов с сопутствующими заболеваниями (фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца)

Эффективность веригикуата в отношении первичной конечной точки (р для взаимодействия =0,45), смерти от ССЗ (р для взаимодействия =0,18) и госпитализаций по причине СН (р для взаимодействия =0,44) статистически значимо не различалась между пациентами с фибрилляцией предсердий и без нее [3]. Аналогичное утверждение справедливо и в отношении ишемической болезни сердца (перенесенного инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования): ОП

наступления первичной конечной точки на фоне терапии веригикуатом по сравнению с плацебо у пациентов с таким анамнезом составило 0,92 (95% ДИ: 0,82-1,03) vs 0,85 (95% ДИ: 0,74-0,98), р для взаимодействия =0,78 [4].

• Профиль безопасности веригикуата в отношении развития синкопе и симптоматической артериальной гипотонии

В целом в исследовании VICTORIA частота симптоматической артериальной гипотонии или синкопе была невысокой (23 случая на 100 пациенто-лет) и сопоставимой в группах лечения, включая заранее предопределенные подгруппы. Этапный анализ показал, что веригикуат не увеличивал вероятность развития указанных НЯ после окончания титрования препарата: ОП 1,13 (95% ДИ: 0,93-1,37), р=0,22. При этом динамика САД в группе веригикуата была сопоставимой с плацебо даже среди пациентов со склонностью к артериальной гипотонии: в возрасте >75 лет (n=1395), с исходным уровнем САД <110 мм рт.ст. (n=1344) и исходно принимавших АРНИ (n=730). Кроме того, профиль эффективности веригикуата в отношении первичной комбинированной конечной точки не зависел от исходного уровня САД (р для взаимодействия =0,32) [5].

• Эффекты терапии веригикуатом в зависимости от сопутствующей терапии другими болезнью-модифицирующими препаратами и приверженности пациентов

Профиль эффективности верицигуата по первичной конечной точке сохранялся в большинстве подгрупп, выделенных в зависимости от приема других классов болезнью-модифицирующих препаратов (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторы) и степени приверженности к ним, т.е. у пациентов, получавших <50% и ≥50% целевых доз с учетом показаний, противопоказаний и переносимости<sup>2</sup>. Результаты исследования VICTORIA были также однородными вне зависимости от исходного приема АРНИ: среди пациентов, получавших валсартан/сакубитрил, ОР наступления событий первичной комбинированной конечной точки составил 0,88 (95% ДИ: 0,70-1,11) в группе верицигуата по сравнению с плацебо, а при отсутствии приема АРНИ 0,90 (95% ДИ: 0,81-0,99), значение р для взаимодействия =0,8971. Частота артериальной гипотонии и гиперкалиемии в целом была выше у пациентов, получавших валсартан/сакубитрил, однако добавление верицигуата к терапии АРНИ, как и к другой стандартной терапии, не приводило к статистически значимому увеличению риска наступления НЯ<sup>3</sup>. Таким образом, большинство пациентов в исследовании VICTORIA получали стандартную терапию в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями, включая значительную долю пациентов (14,9%) на терапии АРНИ, при этом значимых различий эффектов верицигуата в зависимости от применения других классов препаратов не наблюдалось.

*С учетом повышения риска повторных событий и смерти уже после первого эпизода декомпенсации СНнФВ целесообразно как оптимизировать базовую терапию, так и рассмотреть добавление верицигуата, изучение которого подразумевало инициацию в т.н. уязвимый период (первые 6 мес. после выписки из стационара), чтобы максимально отсрочить повторную декомпенсацию и прогрессирование заболевания. Поскольку эпизод декомпенсации приводит к значительному ухудшению прогноза пациентов с СН, такое событие следует рассматривать как повод к применению дополнительного класса препаратов.*

На момент проведения исследования VICTORIA иНГК2 не были зарегистрированы для лечения пациентов с СНнФВ, поэтому данные о применении комбинации верицигуата и глифлозинов в рамках РКИ отсутствуют. Имеются теоретические предположения для синергии положительных эффектов

указанных препаратов — прежде всего, это независимый механизм действия верицигуата, его вклад в улучшение прогноза и благоприятный профиль безопасности, характерный также и для иНГК2. Следовательно, ожидание результатов исследования<sup>4</sup>, потенциально способного подтвердить благоприятное действие стимулятора рГЦ на фоне одновременного применения иНГК2, не должно стать препятствием для внедрения верицигуата в практику.

• Профиль эффективности верицигуата в зависимости от исходного уровня NT-proBNP

При первичном анализе результатов был обнаружен более выраженный терапевтический эффект верицигуата в трех нижних квартилях значений NT-proBNP при рандомизации (≤5314 пг/мл) в отношении как первичной комбинированной конечной точки, так и ее компонентов (р для взаимодействия от 0,001 до 0,05). Для изучения ассоциации эффекта лечения в отношении событий первичной конечной точки и уровня NT-proBNP при рандомизации (в качестве непрерывной переменной) был проведен дополнительный ретроспективный субанализ, показавший снижение риска неблагоприятных исходов у пациентов с концентрацией NT-proBNP ≤8000 пг/мл, которые составляли 86% популяции исследования VICTORIA. ОР наступления событий первичной конечной точки у этих больных составлял 0,85 (95% ДИ: 0,76-0,95), что сопровождалось абсолютным снижением риска на 5,4% в год, также снижались частота смерти от ССЗ (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,71-0,99) и первой госпитализации по причине СН (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75-0,95) [6]. При этом уровень NT-proBNP на фоне терапии верицигуатом снижался по сравнению с исходными значениями в большей степени, чем в группе плацебо (р от <0,001 до 0,006 через 16-48 нед.)<sup>5</sup>.

Значения NT-proBNP >8000 пг/мл у 14% пациентов, включенных в исследование VICTORIA, могли свидетельствовать о тяжести СН, ее переходе в далеко зашедшую (терминальную) стадию или отсутствии компенсации заболевания. При этом концентрация данного показателя была в целом выше, чем в основных исследованиях АРНИ и иНГК2, в т.ч. по критериям включения (≥1000 пг/мл при синусовом ритме). Учитывая изменчивость NT-proBNP в динамике и его снижение на фоне терапии верицигуатом и относительно низкую ценность анализа подгрупп в РКИ, возможно начинать терапию верицигуатом в т.ч. у паци-

<sup>2</sup> Ezekowitz JA, McMullan CJ, Westerhout CM, et al. Effect of Vericiguat in VICTORIA According to Guideline-Directed Medical Therapy. Доклад на конгрессе HFSA 2020. Доступно: <https://thecvc.ca/wp-content/uploads/2017/01/SOC-in-VICTORIA-HFSA-v5-FINAL-LBT-Ezekowitz-2020-10-05.pdf> (по состоянию на 8 июня 2022г).

<sup>3</sup> Senni M, Alemayehu W, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: results from the VICTORIA trial. Доклад на конгрессе ESC 2021. Доступно: <https://esc365.escardio.org/presentation/235048> (по состоянию на 8 июня 2022г).

<sup>4</sup> A Study of Vericiguat (MK-1242) in Participants With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) (MK-1242-035) (VICTOR). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093933> (по состоянию на 2 августа 2022г).

<sup>5</sup> Ezekowitz JA, Zheng Y, Lund LH, et al. Change in NT-proBNP and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). Доклад на конгрессе HFSA 2020. Доступно: <https://thecvc.ca/wp-content/uploads/2017/01/VICTORIA-Serial-NT-proBNP-for-HFA.pdf> (по состоянию на 8 июня 2022г).

ентов, которым не проводилось измерение NT-proBNP, ориентируясь на клинический статус пациентов.

• Эффекты терапии верицигуатом в зависимости от наличия анемии и динамика концентрации гемоглобина в исследовании VICTORIA

В исследование VICTORIA было включено 1070 (21,2%) пациентов, страдавших анемией. При этом в ходе исследования в группе верицигуата было зарегистрировано больше НЯ анемии, чем в группе плацебо (7,6% vs 5,7%). Эффект терапии верицигуатом в отношении первичной конечной точки был однороден вне зависимости от значений гемоглобина при рандомизации и в динамике при повторных измерениях. Средние различия между группами верицигуата и плацебо по уровню гемоглобина не превышали 3 г/л в течение всего периода наблюдения и были клинически незначимыми. К тому же, после 16-й нед. лечения дальнейшего снижения гемоглобина у пациентов, получавших верицигуат, не отмечалось [7].

• Профиль эффективности и безопасности верицигуата у пациентов с нарушением функции почек, ее динамика и уровень электролитов на фоне лечения

Профиль эффективности верицигуата был однородным в различных категориях рСКФ ( $\leq 30$ , от  $>30$  до  $\leq 60$  и  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; р для взаимодействия в отношении первичной конечной точки 0,48). В течение 48 нед. лечения отмечалась сходная динамика значений рСКФ и сывороточного креатинина в группах верицигуата и плацебо, статистически значимые различия отсутствовали ( $p=0,50$  и  $p=0,18$ , соответственно). Количество НЯ было выше у пациентов с выраженным нарушением функции почек, однако частота НЯ в исследовании VICTORIA была сопоставима в исследуемых группах верицигуата и плацебо, в т.ч. у пациентов с нарушением функции почек. Влияние верицигуата на сывороточную концентрацию калия статистически значимо не отличалось от плацебо ( $p=0,68$ ) [8].

*Инициация, титрование и дальнейшая терапия верицигуатом не требуют дополнительных к рутинно выполняемым обследованиям (в т.ч. лабораторным) у пациентов с СНнФВ согласно действующим клиническим рекомендациям.* Это положение поддерживают данные об отсутствии статистически значимого снижения АД по сравнению с плацебо, успешного титрования дозы в исследовании VICTORIA и отсутствие известных межлекарственных взаимодействий. Как упомянуто выше, эффекты верицигуата не различались в зависимости от наличия ряда сопутствующих заболеваний.

*После регистрации верицигуата в России следует включить его в клинические рекомендации для применения у пациентов с СН и ФВ ЛЖ <45%, перенесших эпизод декомпенсации, в дополнение к стандартной терапии.* Эта формулировка основана на представленных положительных результатах по первичной "жесткой"

конечной точке, в которую входили госпитализация по причине СН и смерть от ССЗ, полученных в исследовании VICTORIA, выполненном по всем стандартам проведения многоцентровых клинических испытаний III фазы, и благоприятном профиле безопасности верицигуата.

**Эксперты, обсудив результаты исследования VICTORIA, пришли к следующему заключению:**

- С учетом сложившихся в Российской Федерации условий оказания медицинской помощи эпизодом декомпенсации СН следует считать усиление клинических проявлений СН, требующее госпитализации и внутривенного введения диуретиков.

- Пациенты, недавно перенесшие эпизод декомпенсации СН, представляют собой особую популяцию (фенотип), которая имеет наибольшую потребность в усилении терапии и высокие остаточные риски неблагоприятных исходов даже на фоне современных методов лечения.

- Учитывая особенности популяции пациентов с СН, изученной в рамках исследования VICTORIA, благоприятный профиль безопасности и независимый от других болезней-модифицирующих препаратов механизм действия, целесообразно рассмотреть назначение верицигуата у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ после гемодинамической стабилизации (САД  $\geq 100$  мм рт.ст., отсутствие внутривенной диуретической терапии в течение 24 ч), в дополнение к стандартной терапии.

- В случае отсутствия в терапии какого-либо класса препаратов первой линии на момент декомпенсации, вопрос о его назначении следует рассматривать параллельно с инициацией верицигуата.

- Измерение NT-proBNP не требуется перед назначением верицигуата.

- Инициация верицигуата возможна как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Начало терапии перед выпиской из стационара является более предпочтительным, поскольку в раннем периоде после эпизода декомпенсации риски повторных событий наиболее высоки.

- Прием верицигуата не требует дополнительно клинического и лабораторного мониторинга по отношению к рутинной практике наблюдения пациентов с СНнФВ.

- После регистрации верицигуата в Российской Федерации по соответствующему показанию следует рекомендовать его включение в клинические рекомендации.

**After discussing the results of the VICTORIA study, the experts came to the following conclusion:**

- Considering accepted practices of health care management in the Russian Federation, decompensated HF should be defined as increasing clinical manifestations

of HF which require hospitalization and intravenous administration of diuretics.

- Patients who have recently had a decompensated HF represent a distinctive population (phenotype) that has the greatest need for intensification of therapy and high residual risks of adverse outcomes even in spite of contemporary treatment methods.

- Considering the characteristics of HF patients studied in the VICTORIA study, a favorable safety profile and a mechanism of action independent of other guideline-recommended drugs, initiation of vericiguat is reasonable in patients who have had decompensated HFrEF after hemodynamic stabilisation (SBP  $\geq$ 100 mm Hg, no intravenous diuretic therapy for 24 hours), in addition to standard treatment.

- In the absence of any class of first-line drugs at the time of decompensation, its prescription should be considered in parallel with the initiation of vericiguat.

- Measurement of NT-proBNP is not required before prescription of vericiguat.

- Initiation of vericiguat is possible both in hospital and outpatient setting. Starting therapy before discharge from hospital is preferable, since in the early period after the decompensation, the risks of recurrent events are the highest.

- Vericiguat use does not require additional clinical and laboratory monitoring besides the routine follow-up of HFrEF patients.

- After approval of vericiguat in the Russian Federation, with respective indication, we recommend its inclusion into clinical guidelines.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке АО "Байер". Текст резолюции подготовлен при участии медицинского советника АО "Байер" П. В. Лазарева.

### Литература/References

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
2. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):706-12. doi:10.1001/jamacardio.2020.6455.
3. Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1300-12. doi:10.1002/ejhf.2285.
4. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(5):782-90. doi:10.1002/ejhf.2468.
5. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e021094. doi:10.1161/JAHA.121.021094.
6. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):931-9. doi:10.1016/j.jchf.2020.08.008.
7. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation.* 2021;144(18):1489-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056797.
8. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1313-21. doi:10.1002/ejhf.2221.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
11. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
12. Fighters SA, Drapkina OM, Zairatyants OV, et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologiya.* 2020;60(10):13-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Зайратьянц О. В. и др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(10):13-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1039.
13. Russian Society of Cardiology (RSC). Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
16. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
17. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):872-81. doi:10.1002/ejhf.2206.
18. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
19. Polyakov DS, Fomin IV, Vaisberg AR. EPOCH-D-CHF: gender differences in the prognosis of life of CHF patients with acute decompensation of heart failure (part 2\*). *Kardiologiya.* 2019;59(4S):33-43. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2\*). *Кардиология.* 2019;59(4S):33-43. doi:10.18087/cardio.2654.
20. Villevalde SV, Solovieva AE. Decompensation of heart failure with a low ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the "vulnerable" period after discharge. *Kardiologiya.* 2021;61(12):82-93. (In Russ.) Виллевалде С. В., Соловьева А. Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в "уязвимый" период после выписки. *Кардиология.* 2021;61(12):82-93. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1860.
21. Kobalava ZhD, Lazarev PV. The significance of the signaling pathway "nitric oxide — soluble guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate" in the pathogenesis of heart failure and the search for new therapeutic targets. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):3035. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В. Значение сигнального пути "оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат" в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):3035. doi:10.15829/1728-8800-2021-3035.
22. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:225-47. doi:10.1007/164\_2016\_100.
23. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol.* 2021. doi:10.1111/bph.15698. Epub ahead of print.

## Особенности экспрессии генов ферментов метаболизма церамидов в жировых депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях

Груздева О. В.<sup>1,2</sup>, Белик Е. В.<sup>1</sup>, Дылева Ю. А.<sup>1</sup>, Учасова Е. Г.<sup>1</sup>, Понасенко А. В.<sup>1</sup>, Кутихин А. Г.<sup>1</sup>, Маркова В. Е.<sup>1</sup>, Горбатовская Е. Е.<sup>1</sup>, Фанаскова Е. В.<sup>1</sup>, Иванов С. В.<sup>1</sup>, Стасев А. Н.<sup>1</sup>, Зинец М. Г.<sup>1</sup>, Слесарева Т. А.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Выявить особенности экспрессии генов ферментов сфингомиелиназного пути биосинтеза церамидов и ферментов деградации церамидов в жировых депо различной локализации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материал и методы.** Обследовано 38 пациентов: 20 — с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 18 — с аортальным стенозом/недостаточностью. Биоптаты подкожной, эпикардиальной, периваскулярной жировой ткани (ЖТ) (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, соответственно) получены во время операции. Экспрессия генов ферментов сфингомиелиназного пути синтеза (кислой и нейтральной сфингомиелиназы *SMPD1* и *SMPD3*) и деградации церамидов (кислой церамидазы *ASAH1*; сфингомиелинсинтазы 1 и 2 *SGMS1* и *SGMS2*) оценена при помощи количественной полимеразной цепной реакции. Анализ уровня соответствующих белков проведен с использованием иммуноблоттинга (вестерн-блоттинг). Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

**Результаты.** При ИБС максимальная экспрессия *SMPD1* наблюдалась в подкожных и эпикардиальных адипоцитах. У лиц с приобретенными пороками сердца (ППС) уровень мРНК *SMPD1* в ПЖТ был выше, чем в ПВЖТ. Экспрессия гена *SMPD1* в ЭЖТ пациентов с ИБС была более выражена по сравнению с пациентами с ППС. ПВЖТ отличалась минимальной экспрессией *SMPD1* независимо от нозологии. Экспрессия *SMPD3* не имела тканевых особенностей в исследуемых группах, ген *SMPD1* был более экспрессирован в адипоцитах ЖТ сердца, чем *SMPD3*. Экспрессия *ASAH1* в ЭЖТ при ИБС была максимальной относительно ЖТ других локализаций. Лица с ППС характеризовались высокой экспрессией *ASAH1* независимо от локализации ЖТ, превышающей показатели больных с ИБС. При ИБС уровень *SGMS1* в ЭЖТ был выше, чем в ПЖТ и ПВЖТ, у пациентов ППС тканевых особенностей не выявлено. Генная экспрессия *SGMS1* в ЭЖТ пациентов с ИБС была выше, чем в группе пороков сердца. Экспрессия *SGMS2* значительно превышала *SGMS1* в обеих исследуемых группах и была максимальной в адипоцитах ПЖТ и ПВЖТ по сравнению с ЭЖТ в группе ИБС и в ПВЖТ в группе ППС. Коронарогенная патология характеризовалась более высоким уровнем мРНК *SGMS2* в ПЖТ и ЭЖТ. Уровень ферментов метаболизма церамидов в адипоцитах ЖТ пациентов соответствовал экспрессии их генов.

**Заключение.** При коронарогенной патологии ЖТ сердца (преимущественно эпикардиальной локализации) характеризуется не только повышенной экспрессией генов ферментов синтеза церамидов по сфингомиелиназному пути, но и активацией утилизации церамидов с образованием сфингозина. Наблюдаемые изменения могут способствовать аккумуляции церамидов и сфингомиелина, ассоциированных с атеросклеротическими процессами в ЖТ данной локализации.

**Ключевые слова:** церамиды, гены ферментов, сфингомиелиназа, кислая церамидаза, сфингомиелинсинтаза, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава, Кемерово, Россия.

Груздева О. В. — д.м.н., доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Белик Е. В.\* — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Кутихин А. Г. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857, Маркова В. Е. — м.н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0002-5959-1699, Горбатовская Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Фанаскова Е. В. — к.м.н., зав. трансфизиологическим кабинетом, ORCID: 0000-0003-2705-3252, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Стасев А. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории пороков сердца, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Зинец М. Г. — врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, лаборатория рентгендоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-4761-4080, Слесарева Т. А. — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-0749-4093, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенный порок сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, SM — сфингомиелин, SMS — сфингомиелинсинтаза, SMase — сфингомиелиназа, aSMase — кислая сфингомиелиназа, TLR — Toll-like рецепторы, *ASAH1* — ген кислой церамидазы, *SMPD1* — ген кислой сфингомиелиназы, *SMPD3* — ген нейтральной сфингомиелиназы, *SGMS1* и *SGMS2* — ген сфингомиелинсинтазы 1 и 2.

Рукопись получена 03.03.2023

Рецензия получена 20.03.2023

Принята к публикации 31.03.2023



**Для цитирования:** Груздева О. В., Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Маркова В. Е., Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В., Стасев А. Н., Зинец М. Г., Слесарева Т. А., Барбараш О. Л. Особенности экспрессии генов ферментов метаболизма церамидов в жировых депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5390. doi:10.15829/1560-4071-2023-5390. EDN KPZENV

## Gene expression of ceramide metabolism enzymes in fat depots of different localization in cardiovascular diseases

Gruzdeva O. V.<sup>1,2</sup>, Belik E. V.<sup>1</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Ponasenko A. V.<sup>1</sup>, Kutikhin A. G.<sup>1</sup>, Markova V. E.<sup>1</sup>, Gorbatovskaya E. E.<sup>1</sup>, Fanaskova E. V.<sup>1</sup>, Ivanov S. V.<sup>1</sup>, Stasev A. N.<sup>1</sup>, Zinets M. G.<sup>1</sup>, Slesareva T. A.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess gene expression of enzymes of the sphingomyelinase pathway of ceramide biosynthesis and degradation in fat depots of various localization in patients with cardiovascular diseases.

**Material and methods.** A total of 38 patients were examined: 20 with coronary artery disease (CAD) and 18 with aortic stenosis/insufficiency. Biopsies of subcutaneous, epicardial, perivascular adipose tissue (AT) (SAT, EAT, PVAT, respectively) were obtained during surgery. The gene expression of sphingomyelinase pathway enzymes (acid and neutral sphingomyelinase *SMPD1* and *SMPD3*) and the degradation of ceramides (acid ceramidase *ASAH1*; sphingomyelin synthase 1 and 2 *SGMS1* and *SGMS2*) was assessed using a quantitative polymerase chain reaction. Analysis of the level of corresponding proteins was carried out using immunoblotting (western blotting). Statistical processing was performed using GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

**Results.** In CAD, the maximum expression of *SMPD1* was observed in subcutaneous and epicardial adipocytes. In acquired heart defects (AHD), the level of *SMPD1* mRNA in the SAT was higher than in the PVAT. Expression of the *SMPD1* gene in the EAT of patients with CAD was more pronounced than in patients with heart defects. PVAT was characterized by minimal expression of *SMPD1* regardless of disease. Expression of *SMPD3* had no tissue features in studied groups, while *SMPD1* was more expressed in cardiac AT adipocytes than *SMPD3*. *ASAH1* in the EAT of patients with CAD was maximal relative to adipocytes of other localizations. Persons with AHD were characterized by a high expression of *ASAH1*, regardless of AT localization, exceeding the values of patients with CAD. In CAD, the level of *SGMS1* in EAT was higher than in SAT and PVAT, while no differences were found in patients with AHD depending on AT location. *SGMS1* gene expression in EAT of patients with CAD was higher than in the group of AHD. Expression of *SGMS2* significantly exceeded *SGMS1* in both study groups and was maximal in SAT and PVAT adipocytes compared to EAT in the CAD group and in PVAT in the AHD group. Coronary pathology was characterized by a higher level of *SGMS2* mRNA in SAT and EAT. The level of ceramide metabolism enzymes in AT of patients corresponded to the expression of their genes.

**Conclusion.** In coronarogenic disease, cardiac AT (mainly epicardial) is characterized not only by increased expression of gene ceramide synthesis enzymes via the sphingomyelinase pathway, but also by activation of ceramide utilization with sphingosine formation. The observed changes may contribute to the

accumulation of ceramides and sphingomyelin associated with atherosclerotic processes.

**Keywords:** ceramides, enzyme genes, sphingomyelinase, acid ceramidase, sphingomyelin synthase, adipose tissue, coronary artery disease.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-20007 "Ceramide profile of local heart fat depots: clinical and pathogenetic significance and therapeutic potential" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> and funds from the Ministry of Science and Higher Education of the Kuzbass.

<sup>1</sup>Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Belik E. V.\* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857, Markova V. E. ORCID: 0000-0002-5959-1699, Gorbatovskaya E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Fanaskova E. V. ORCID: 0000-0003-2705-3252, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Zinets M. G. ORCID: 0000-0002-4761-4080, Slesareva T. A. ORCID: 0000-0003-0749-4093, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: sionina.ev@mail.ru

**Received:** 03.03.2023 **Revision Received:** 20.03.2023 **Accepted:** 31.03.2023

**For citation:** Gruzdeva O. V., Belik E. V., Dyleva Yu. A., Uchasova E. G., Ponasenko A. V., Kutikhin A. G., Markova V. E., Gorbatovskaya E. E., Fanaskova E. V., Ivanov S. V., Stasev A. N., Zinets M. G., Slesareva T. A., Barbarash O. L. Gene expression of ceramide metabolism enzymes in fat depots of different localization in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5390. doi:10.15829/1560-4071-2023-5390. EDN KPZENB

Несмотря на проводимые профилактику и лечение, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой. Поэтому поиск новых диагностических подходов к оценке риска развития и прогрессирования ССЗ является актуальной задачей [1]. Появляется все больше данных о том, что церамиды играют важную роль в развитии атерогенных и неатерогенных заболеваний сердца [2].

Церамиды — это биоактивные липиды, которые не только являются структурными компонентами клеточных мембран, но и участвуют в передаче сигналов и в метаболизме, в реакциях на стресс, апоптозе, регулируют пролиферацию и гибель клеток, в т.ч. адипоцитов [3]. Считается, что накопление церамидов ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [4]. Ранее нами продемонстрировано, что коронарогенная патология жировой ткани (ЖТ) сердца характеризуется активацией синтеза церамидов *de novo*, преимущественно в эпикар-

диальной локализации, что может приводить к аккумуляции церамидов, потенцируя ряд патологических процессов, ассоциированных с атеросклерозом [5].

Известно, что церамиды в ЖТ могут образовываться не только *de novo*, но и из сфингомиелина (SM) [6]. Этот путь реализуется при помощи сфингомиелиназ (SMase) и является быстрым временным механизмом, за счет которого уровень церамидов в адипоцитах может резко повышаться в несколько раз [3, 7]. Провоспалительные цитокины, высокий уровень которых ассоциирован с атеросклерозом (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  и интерферон- $\gamma$ ), стимулируют активность SMase, повышая концентрацию церамидов в клетках, что, вероятно, может быть реализовано и в адипоцитах ЖТ сердца и коронарных артерий. Ранее нами была показана высокая экспрессия провоспалительных адипоцитокинов в эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) [8]. Наряду с активацией воспаления в ЭЖТ нами было

## Ключевые моменты

- Выявлены особенности экспрессии генов ферментов сфингомиелиназного пути биосинтеза керамидов и их деградации в жировых депо различной локализации у пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца.
- При коронарогенной патологии наблюдается активация биосинтеза керамидов по сфингомиелиназному пути в адипоцитах преимущественно эпикардиальной локализации.
- Помимо повышенной экспрессии генов ферментов синтеза керамидов из сфингомиелина, жировая ткань сердца и сосудов пациентов с ишемической болезнью сердца характеризуется активацией генов ферментов утилизации керамидов с образованием сфингозина.
- Наблюдаемые изменения могут способствовать аккумуляции керамидов и сфингомиелина, ассоциированных с атеросклеротическими процессами в жировой ткани эпикардиальной локализации.

## Key messages

- Gene expression of enzymes of the sphingomyelinase pathway of ceramide biosynthesis and their degradation in fat depots of various location in patients with coronary artery disease and acquired heart defects was assessed.
- In case of coronarogenic pathology, activation of ceramide biosynthesis via sphingomyelinase pathway in adipocytes of predominantly epicardial location is observed.
- In addition to increased expression of genes for ceramide synthesis enzymes from sphingomyelin, cardiac adipose tissue and blood vessels of patients with coronary artery disease is characterized by the activation of genes for ceramide utilization enzymes with sphingosine formation.
- The observed changes may contribute to the accumulation of ceramides and sphingomyelin associated with atherosclerotic processes in epicardial adipose tissue.

обнаружено и увеличение размеров жирового депо этой локализации у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), что на фоне дислипидемии может приводить к локальной гипоксии и активации факторов, индуцируемых гипоксией, таких как, например, HIFs. В свою очередь, HIF-1 $\alpha$  в адипоцитах повышает экспрессию SMase, активируя тем самым синтез керамидов из SM.

Содержание керамидов в адипоцитах зависит от соотношения скорости их образования и утилизации, что особенно важно для ЭЖТ и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), локализованных в непосредственной близости от очага поражения при ССЗ [9]. Показано, что ингибирование синтеза либо ускорение деградации керамидов приводит к снижению их уровня в клетках и тканях и улучшает течение атеросклероза [10]. Деградация керамидов на сфингозин и свободные жирные кислоты в аппарате Гольджи опосредуется ферментом церамидазой. Идентифицировано 5 различных церамидаз в соответствии с оптимальным рН для их каталитической активности: кислая (*ASAH1*, рН=4,5), нейтральная (*ASAH2*, рН=7,5), щелочная церамидаза 1 (*ACER1*, рН=8,5), щелочная церамидаза 2 (*ACER2*, рН=9,0) и щелочная церамидаза 3 (*ACER3*, рН=9,5). В сердце экспрессируется кислая церамидаза *ASAH1*, сверхэкспрессия которой снижает гибель кардиомиоцитов и обеспечивает кардиопротекцию [11].

Церамиды являются субстратом для фермента сфингомиелинсинтазы (SMS), имеющей несколько

изоформ. SMS1 отвечает за синтез SM в аппарате Гольджи (*SGMS1*), SMS2 локализован в плазматической мембране (*SGMS2*). В результате этой реакции образуется SM, содержание которого в стенке аорты и плазме ассоциировано с атеросклерозом. Стратегия снижения/нормализации уровня керамидов при инфаркте миокарда (ИМ), артериальной гипертензии и атеросклерозе привлекает все больше внимания исследователей [12].

В настоящее время данных об особенностях экспрессии генов ферментов метаболизма в ЖТ недостаточно, практически все они ограничены результатами экспериментальных работ на моделях грызунов [13]. В то же время изменение их активности в ЖТ сердечной локализации может вызывать избыточный синтез и накопление керамидов не только в ЖТ, но и в кардиомиоцитах. Аккумуляция керамидов способна индуцировать целый ряд патологических процессов, ассоциированных с атерогенезом. Поэтому целью исследования явилось выявление особенностей экспрессии генов ферментов сфингомиелиназного пути биосинтеза керамидов и ферментов деградации керамидов в жировых депо различной локализации у пациентов с ССЗ.

## Материал и методы

В исследование включено 38 пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие, среди которых было 20 пациентов с ИБС в возрасте до 75 лет (основная группа). Группу сравнения составили 18 пациентов с некоронарогенными патологиями сердца — дегенеративные неревмати-

Таблица 1

Праймеры, используемые для оценки генной экспрессии ферментов синтеза и деградации церамидов

Ген	Направленность	Последовательность (5'→3')	Длина праймера
SMPD1	Forward primer	ccgctggctctatgaagcgat	21
	Reverse primer	cggggtatgggaaagagcat	21
SMPD3	Forward primer	gaaggacaacaaggtcccagt	21
	Reverse primer	caactccggctgtcaatgg	20
ASAH1	Forward primer	ctgaaccgcaccagccaaga	20
	Reverse primer	ggcagtcgccaggttaagt	21
SGMS1	Forward primer	ccagtgaacgtgacgacag	20
	Reverse primer	agtccacactctcagtcgct	22
SGMS2	Forward primer	acttacctgtgctggaatgc	22
	Reverse primer	tcagtgtagcgtaacctgt	21

**Сокращения:** ASAH1 — ген кислой церамидазы, SGMS1 — ген сфингомиелинсинтазы 1, SGMS2 — ген сфингомиелинсинтазы 2, SMPD1 — ген кислой сфингомиелиназы, SMPD3 — ген нейтральной сфингомиелиназы.

ческие приобретенные пороки сердца (ППС) (аортальный стеноз/недостаточность) и показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Все пациенты имели показания для проведения открытого вмешательства на сердце — прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования или операции на клапанах сердца. В исследование не включали пациентов старше 75 лет, с наличием клинически значимой сопутствующей патологии (сахарный диабет 1 и 2 типа, ИМ, анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания). На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава России (2020) и Европейского общества кардиологов (2020). Подробная клинико-анамнестическая характеристика и методы исследования представлены ранее [5]. Во время оперативного вмешательства (коронарное шунтирование или коррекции пороков сердца) были получены образцы ЖТ подкожной (ПЖТ), ЭЖТ и ПВЖТ локализации (3-5 г), которые подвергались криогенной заморозке жидким азотом с последующим хранением при температуре -150° С. Источником ПЖТ служила подкожная клетчатка нижнего угла средостенной раны, ЭЖТ — правые отделы сердца (правое предсердие и правый желудочек), ПВЖТ — область правой коронарной артерии.

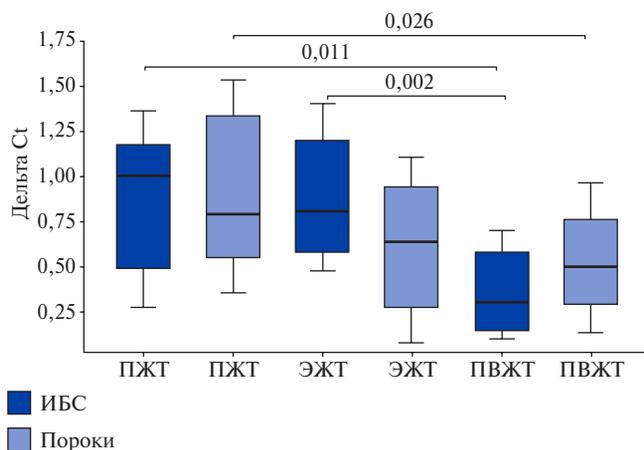
**Оценка генной экспрессии.** Для измерения экспрессии генов ферментов синтеза и деградации церамидов использовался метод количественной полимеразной цепной реакции с праймерами, синтезированными ЗАО "Евроген" (г. Москва, Россия), на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Структура праймеров представлена в таблице 1.

**Анализ ферментов метаболизма церамидов в адипоцитах ЖТ различной локализации у пациентов с ССЗ**

**методом вестерн-блотт.** Анализ уровня ферментов синтеза и деградации церамидов в адипоцитах ЖТ пациентов исследуемых групп был проведен методом иммуноблоттинга (вестерн-блоттинг) с использованием соответствующих наборов (ARY005B, R&D Systems; ab193655, Abcam) в соответствии с протоколами производителя. Хемилюминесцентная детекция проводилась посредством цифрового сканера блоттов C-DiGit (LI-COR Biosciences) в высокочувствительном режиме (12-мин сканирование). Для иммуноблоттинга использовались антитела кролика фирмы Cusabio (Китай) к ферментам синтеза и деградации церамидов, антитела козы к бета-тубулину (контроль загрузки, ab21057, 1:1000, Abcam) и конъюгированные с пероксидазой хрена вторичные антитела козы против кролика (Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody #7074, Cell Signaling Technology). Инкубация с антителами выполнялась с применением набора iBind Flex (SLF2020, Invitrogen), карточек iBind Flex (SLF2010, Invitrogen) и прибора iBind Flex Western Device (SLF2000, Invitrogen) в течение 3 ч в соответствии с протоколами производителя. Хемилюминесцентная детекция проводилась с использованием субстрата SuperSignal West Pico PLUS (34580, Thermo Scientific) и цифрового сканера блотов C-DiGit (LI-COR Biosciences) в высокочувствительном режиме (12-мин сканирование). Изображение сканировали и анализировали при помощи программ обработки изображений Empiria Studio и Image Studio.

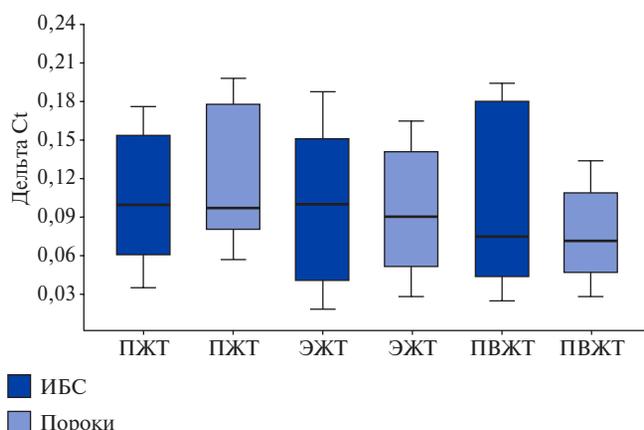
Денситометрию выполняли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health) по стандартному алгоритму (последовательный выбор и графическое представление полос в виде пиков с измерением их площади и последующей поправкой на контроль загрузки (β-tubulin) и группу сравнения (пациенты с ППС).

**Статистический анализ.** Статистический анализ полученных результатов проводили в программе



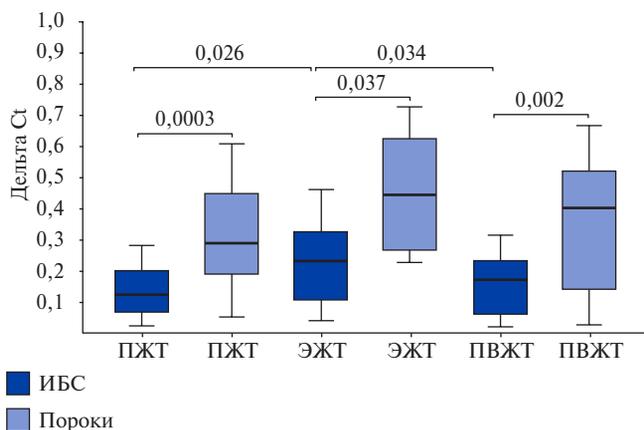
**Рис. 1.** Экспрессия гена aSMase (*SMPD1*) в адипоцитах ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.



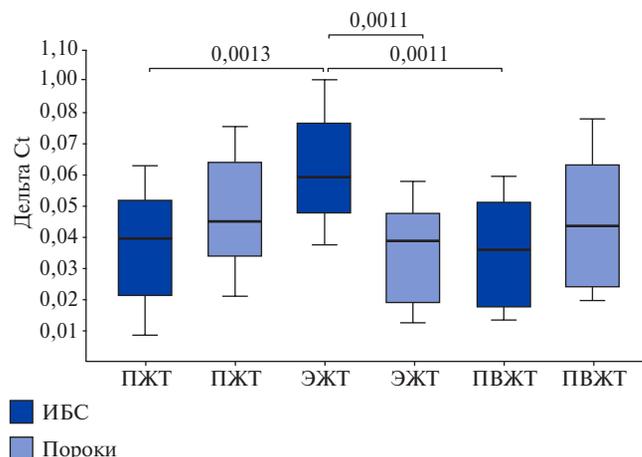
**Рис. 2.** Экспрессия генов нейтральной SMase (*SMPD3*) в адипоцитах ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.



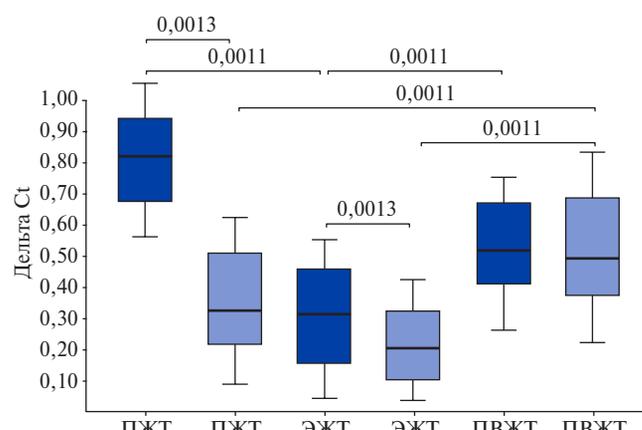
**Рис. 3.** Экспрессия гена кислой церамидазы (*ASAH1*) в ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.



**Рис. 4.** Экспрессия гена SMS1 (*SGMS1*) в ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.



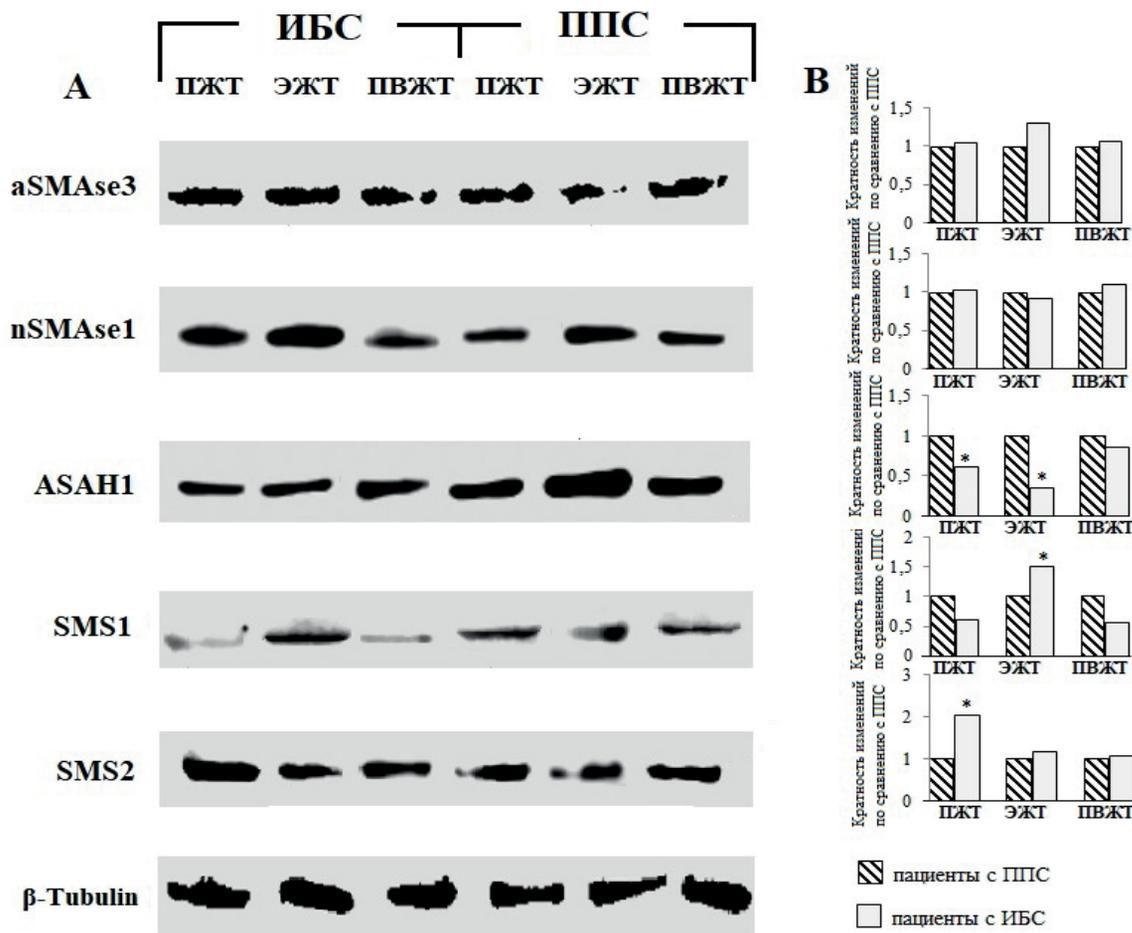
**Рис. 5.** Экспрессия гена SMS2 (*SGMS2*) в ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для анализа межгрупповых различий использовали непараметрические критерии. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные, выраженные в процентах, сравнивали с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты

**Экспрессия генов ферментов сфингомиелиназного пути синтеза церамидов.** Получено, что в ЖТ сердечной локализации в большей степени экспрессива-



**Рис. 6.** Изменение экспрессии ферментов метаболизма церамидов в сравнении с экспрессией белка "домашнего хозяйства" ( $\beta$ -Tubulin в качестве контроля внутренней загрузки) в ЖТ сердца и сосудов пациентов с ССЗ.

**Примечание:** А — вестерн-блоттинг, В — денситометрическое количественное определение уровня ферментов. За единицу была взята группа сравнения (пациенты с ППС). \* —  $p < 0,05$  — уровень статистической значимости между двумя группами.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенный порок сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ASAH1 — кислая церамидаза, SMS — сфингомиелинсинтаза, aSMase — кислая сфингомиелиназа, nSMase — плазматической мембраны сфингомиелиназа.

лась кислая SMase (aSMase) *SMPD1*, чем нейтральная *SMPD3*. При ИБС уровень мРНК *SMPD1* был максимальным в подкожных ( $p=0,011$ ) и эпикардиальных адипоцитах ( $p=0,002$ ) (рис. 1). При пороках сердца экспрессия *SMPD1* в подкожных адипоцитах была выше, чем в периваскулярных ( $p=0,026$ ) (рис. 1). Экспрессия *SMPD3* не различалась в зависимости от нозологии и локализации жирового депо (рис. 2).

Учитывая, что экспрессия гена *SMPD1* в ЭЖТ при ИБС была более выражена, чем у пациентов с пороками сердца, можно предположить, что в ЖТ данной локализации при коронарогенной патологии активируется гидролиз SM, а церамиды, синтезируемые aSMase в ЖТ, могут участвовать в атерогенезе.

**Экспрессия генов ферментов деградации церамидов.** Недостаток ферментов катаболизма также может приводить к накоплению церамидов в клетке,

поэтому была оценена экспрессия генов ферментов деградации церамидов. Показано, что уровень мРНК *ASAH1* в ЭЖТ пациентов с ИБС был максимальным относительно ЖТ других локализаций ( $p=0,026$ ,  $p=0,034$ ) (рис. 3). В группе ППС наблюдалась высокая экспрессия *ASAH1* во всех типах ЖТ. При этом у лиц с пороками сердца уровни мРНК *ASAH1* в ПЖТ ( $p=0,0003$ ), ЭЖТ ( $p=0,037$ ) и ПВЖТ ( $p=0,002$ ) значительно превышали аналогичные показатели пациентов с ИБС (рис. 3).

Церамиды являются субстратом для образования более сложного сфинголипида — SM под действием фермента SMS. У SMS существует несколько изоформ, в настоящем исследовании определяли экспрессию генов SMS1 и -2 (*SGMS1* и *SGMS2*).

При ИБС экспрессия *SGMS1* в ЭЖТ была выше, чем в ПЖТ ( $p=0,0013$ ) и ПВЖТ ( $p=0,0011$ ), в отличие от группы ППС (рис. 4). Генная экспрессия *SGMS1*

в ЭЖТ пациентов с ИБС была выше, чем у лиц с пороками сердца ( $p=0,0011$ ). Уровень мРНК *SGMS2* значимо превышал *SGMS1* у пациентов обеих групп и был максимальным в адипоцитах ПЖТ и ПВЖТ по сравнению с ЭЖТ ( $p=0,0011$ ,  $p=0,0011$ ) в группе ИБС и в ПВЖТ ( $p=0,0011$ ,  $p=0,0011$ ) в группе ППС (рис. 5). При этом при наличии коронарогенной патологии отмечалась высокая экспрессия *SGMS2* в подкожных ( $p=0,013$ ) и эпикардиальных ( $p=0,0013$ ) адипоцитах.

**Определение уровня белков, кодируемых генами ферментов сфингомиелиназного пути синтеза керамидов и их деградации в ЖТ различной локализации (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ) у пациентов с ССЗ.** Для получения информации об особенностях белковой экспрессии ферментов синтеза керамидов из SM были оценены уровни aSMase1 и nSMase3 с использованием иммуноблоттинга (вестерн-блоттинг). Обнаружено, что уровни изучаемых белков статистически значимо не различались между группами. Кроме того, были изучены ферменты утилизации керамидов. У пациентов с ИБС экспрессия фермента ASAH1 значительно ниже в сравнении с пороками сердца в подкожных и эпикардиальных адипоцитах ( $p<0,05$ ). Пациенты с ИБС характеризовались более высоким уровнем активности SMS1 в ЭЖТ, чем лица с пороками сердца. Экспрессия SMS2 также была значительно выше при ИБС в адипоцитах ПЖТ ( $p<0,05$ ). Анализ уровня ферментов метаболизма керамидов в адипоцитах ЖТ пациентов с ССЗ показал сходную картину, полученную при изучении экспрессии генов с использованием количественной полимеразной цепной реакции (рис. 6).

Таким образом, коронарогенная патология ЖТ сердца (преимущественно эпикардиальной локализации) характеризуется не только повышенной экспрессией ферментов синтеза керамидов из SM, но и активацией утилизации керамидов по пути образования сфингозина, что, в свою очередь, может способствовать еще большей аккумуляции керамидов и SM, который ассоциирован с атеросклеротическими процессами.

### Обсуждение

Ранее проведенные клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали роль керамидов в развитии атеросклероза [14, 15]. Недавно была показана важная роль SMase в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы [3]. Их активация в различных типах клеток сердечно-сосудистой системы, а именно в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов приводит к высвобождению керамидов и других биоактивных липидов (сфингозин и сфингозин-1-фосфат), обладающих специфической сигнальной способностью. ЭЖТ и ПВЖТ, расположенные в непосредственной близо-

сти к очагу поражения, являются активными источниками керамидов и представляет собой специфический липидомный признак ИБС, демонстрируя повышенное содержание атерогенных керамидов [16].

Сфингомиелиназный путь образования керамидов протекает преимущественно в плазматической мембране, но ферменты идентифицированы в лизосомах и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [17]. Сфингомиелиназный путь образования керамидов включает в себя один субстрат — SM и единственный фермент — SMase, гидролизующий фосфоэфирную связь SM с образованием керамида и фосфохолина [7]. Существует три основных типа SMase в соответствии с их оптимальным pH: aSMase (лизосомальная и плазматическая), нейтральная SMase ЭПР/ядра и плазматической мембраны (nSMase) и щелочная SMase (alk-SMase), присутствующая в желудочно-кишечном тракте и желчи, поэтому она в данном исследовании не оценивалась. SMase локализованы в адипоцитах, макрофагах, но экспрессия их генов (*SMPD1* и *SMPD3*) наиболее выражена в кровеносных сосудах и внеклеточных областях, окружающих сосуды в ЖТ [3]. Показано, что ингибирование синтеза керамидов у мышей предотвращает атеросклероз и развитие сердечной недостаточности [18].

В проведенном исследовании уровень мРНК aSMase (*SMPD1*) в эпикардиальных адипоцитах пациентов с ИБС был выше по сравнению с адипоцитами ПЖТ, ПВЖТ и аналогичными показателями лиц с пороками сердца. В связи с чем можно предположить, что в ЖТ эпикардиальной локализации активируется сфингомиелиназный путь биосинтеза керамидов, которые могут участвовать в атерогенезе. Аналогичные данные о повышенной экспрессии SMase *SMPD1* в висцеральной ЖТ относительно ПЖТ у пациентов с ожирением показали Kolak M, et al. (2012) [19].

Активаторами SMase в эндотелиальных клетках сосудов, пораженных атеросклерозом, являются ишемический/реперфузионный стресс и провоспалительные цитокины, высокий уровень которых ассоциирован с атеросклерозом (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  и интерферон- $\gamma$ ). В результате повышается уровень керамидов в клетках, что, вероятно, может быть реализовано и в адипоцитах ЖТ сердца и коронарных артерий [3]. Увеличение уровня мРНК провоспалительных адипоцитокинов в ЭЖТ было продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях [8]. Усиленный биосинтез керамидов под действием aSMase может быть опосредован Toll-like рецепторами (TLR) 4. Так, активация TLR4 экзогенным С2 керамидом способствует гидролизу SM с образованием керамидов [20]. Помимо инициации воспаления нами было выявлено увеличение размеров ЭЖТ у пациентов с ИБС, что при дислипидемии

может вызывать локальную гипоксию и активацию факторов, индуцируемых гипоксией, таких как HIFs [8]. Показано, что HIF-1 $\alpha$  в адипоцитах повышает экспрессию SMase, стимулируя образование керамидов из SM, ассоциированных с развитием и прогрессированием атеросклероза [21].

Активность aSMase, который является геном "домашнего хозяйства" в лизосомах, обнаруживается во всех тканях сердца крыс, мышей и людей. Экспериментально показано, что применение ингибитора aSMase перед ишемическим повреждением снижает индуцированную ишемией гибель клеток [22]. У мышей, крыс и кроликов продемонстрировано увеличение уровня керамидов при ишемии/реперфузии, aSMase и nSMase в зоне ИМ, а у пациентов с острым коронарным синдромом выявлена связь с дестабилизацией атеросклеротических бляшек [23].

Для поддержания клеточного гомеостаза и функциональной активности клетки, в т.ч. адипоцита, необходим баланс ферментов синтеза и утилизации керамидов. Дефицит ферментов катаболизма может приводить к накоплению керамидов в клетке. Усиление деградации керамидов обладает благоприятными кардиометаболическими эффектами, что важно для профилактики и лечения ССЗ [4, 24]. Поэтому нами было проведено изучение уровня ферментов катаболизма керамидов.

Согласно полученным результатам, при ИБС максимальный уровень мРНК *ASAH1* наблюдался в ЭЖТ, в то время как при ППС экспрессия *ASAH1* была значимо выше в ЭЖТ и ПВЖТ. В лизосомах активность *ASAH1* зависит от небольшого белка, сапозина D [25]. Дефицит сапозина D вызывает накопление керамидов в тканях, т.е. сапозин D является положительным модулятором *ASAH1*. Учитывая, что экспрессия керамидазы в адипоцитах ЖТ сердца и сосудов пациентов с пороками сердца значительно превышала таковую лиц с ИБС, можно высказать предположение, что при некоронарогенной патологии сердца наблюдается не только активация ферментов синтеза керамидов, но и ферментов утилизации, например, лизосомальной керамидазы. Лизосомальная керамидаза деацилирует керамиды, образующиеся при деградации сфинголипидов плазматической мембраны. *ASAH1* гидролизует в основном ненасыщенные коротко- и длинноцепочечные керамиды [26]. Несмотря на сниженную по сравнению с ППС экспрессию *ASAH1*, этот путь катаболизма керамидов реализуется и в ЭЖТ пациентов с ИБС. Таким образом, фермент наилучшим образом работает в ЖТ пациентов с пороками сердца. Высокая экспрессия фермента кислой керамидазы в ЭЖТ лиц с коронарогенной патологией может свидетельствовать о том, что керамиды, накапливаемые в результате сфингомиелиназного пути в ЭЖТ, утилизируются за счет активности фермента кислой

керамидазы. Образующийся сфингозин может фосфорилироваться сфингозинкиназой в сфингозин-1-фосфат, обладающий свойствами, противоположными керамидам. В то же время сфингозин является субстратом для CERS и может повторно включаться в биосинтез керамидов *de novo* [27].

Керамиды являются субстратом для образования SM, который обнаруживается в атеросклеротических бляшках людей [2]. SM является основным сфинголипидом в атерогенных апоВ-содержащих липопротеинах, таких как липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и хиломикроны. При этом ЛНП бляшек содержат намного больше SM, чем ЛНП плазмы [28]. Показано, что содержание SM в стенке аорты и в плазме ассоциировано с атеросклерозом, поскольку SM накапливается в атеромах людей. Плазменный уровень SM считается независимым фактором риска ИБС и ассоциирован с риском развития ИМ [29]. Имеются сведения, что содержание SM в атеросклеротических бляшках гораздо больше, чем ЛНП плазмы. Сочетание дефицита SMS1+2 с нокаутом ApoE или рецептора ЛНП уменьшает атеросклеротические проявления [28].

Синтез SM в клетках протекает при участии фермента SMS, имеющей несколько изоформ: SMS1 локализована в аппарате Гольджи, SMS2 — преимущественно в плазматической мембране. Керамиды, образуемые в ЭПР, посредством везикулярного и не-везикулярного транспорта переносятся в аппарат Гольджи, где метаболизируются в сложные сфинголипиды, в т.ч. в SM [26].

Согласно полученным нами данным, высокая экспрессия *SMS1* в ЭЖТ пациентов с ИБС сочеталась с максимальной экспрессией *SMS2* в ПЖТ и ПВЖТ, превышающими аналогичные показатели лиц с ППС. Вероятно, при коронарогенной патологии активированы пути синтеза SM не только внутри адипоцита, но и в большей степени в плазматической мембране адипоцита.

**Ограничения исследования.** Исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, это одноцентровое исследование, во-вторых, размер выборки небольшой. В-третьих, необходимо липидомное профилирование жировых депо сердца и коронарных сосудов больных с ССЗ, что является частью плана дальнейшей работы.

### Заключение

Таким образом, при коронарогенной патологии в ЖТ сердца (преимущественно эпикардальной локализации) отмечается усиление экспрессии ферментов синтеза керамидов по сфингомиелиназному пути. Эти изменения могут способствовать аккумуляции керамидов, запуская многие патологические процессы, ассоциированные с атеросклерозом. Наблюдаемое увеличение экспрессии генов ферментов может быть

обусловлено рядом причин: избыток жирных кислот, гипоксия, воспаление, активация TLR4-рецепторов на адипоцитах. Кроме повышенной экспрессии ферментов биосинтеза церамидов, в ЭЖТ пациентов с ИБС выявлено увеличение уровня мРНК ферментов катаболизма церамидов. Регуляция метаболизма за счет экспрессии ферментов их синтеза и распада представляет собой привлекательную терапевтическую стратегию уменьшения уровня церамидов в плазме и периферических тканях, в т.ч. в сердце и сосудах, и имеет

огромные перспективы для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых патологий.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

### Литература/Reference

- Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3):51-63. (In Russ.) Брель Н.К., Груздева О.В., Кокков А.Н. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):51-63. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-6.
- Zietzer A, Düsing P, Reese L, et al. Ceramide Metabolism in Cardiovascular Disease: A Network With High Therapeutic Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(10). doi:10.1161/ATVBAHA.122.318048.
- Pavoine C, Pecker F. Sphingomyelinases: their regulation and roles in cardiovascular pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2):175-83. doi:10.1093/cvr/cvp030.
- Shu H, Peng Y, Hang W, et al. Emerging Roles of Ceramide in Cardiovascular Diseases. *Aging Dis*. 2022;13(1):232-45. doi:10.14336/AD.2021.07.10.
- Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV, et al. Comparative evaluation of the expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in cardiac adipose tissue and blood vessels of cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5281. (In Russ.) Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. и др. Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза церамидов *de novo* в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5281. doi:10.15829/1560-4071-2022-5281.
- Tippetts TS, Holland WL, Summers SA. Cholesterol — the devil you know; ceramide — the devil you don't. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(12):1082-95. doi:10.1016/j.tips.2021.10.001.
- Ying L, Tippetts TS, Chaurasia B. Ceramide dependent lipotoxicity in metabolic diseases. *Nutrition and Healthy Aging*. 2019;5(1):1-12. doi:10.3233/NHA-170032.
- Gruzdeva OV, Dyleva YA, Belik EV, et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. *J Pers Med*. 2022;12(2):129. doi:10.3390/jpm12020129.
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593-606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9.
- Chaurasia B, Tippetts TS, Monibas RM, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science*. 2019;365:386-92. doi:10.1126/science.aav3722.
- Hadas Y, Vincek AS, Youssef E, et al. Altering Sphingolipid Metabolism Attenuates Cell Death and Inflammatory Response After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2020;141:916-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041882.
- Yu Z, Peng Q, Huang Y. Potential therapeutic targets for atherosclerosis in sphingolipid metabolism. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(6):763-76. doi:10.1042/CS20180911.
- van Eijk M, Aten J, Bijl N, et al. Reducing glycosphingolipid content in adipose tissue of obese mice restores insulin sensitivity, adipogenesis and reduces inflammation. *PLoS One*. 2009;4(3):e4723. doi:10.1371/journal.pone.0004723.
- Hammerschmidt P, Brüning JC. Contribution of specific ceramides to obesity-associated metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(8):395. doi:10.1007/s00018-022-04401-3.
- Park TS, Panek RL, Reikhter MD, et al. Modulation of lipoprotein metabolism by inhibition of sphingomyelin synthesis in ApoE knockout mice. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):264-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.029.
- Barchuk M, Ancel P, Miksztovcz V, et al. Epicardial Adipose Tissue Ceramides Are Related to Lipoprotein Lipase Activity in Coronary Artery Disease: Unfolding a Missing Link. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(8):e242-e251. doi:10.1161/ATVBAHA.122.317840.
- Hussain MM, Jin W, Jiang XC. Mechanisms involved in cellular ceramide homeostasis. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):71. doi:10.1186/1743-7075-9-71.
- Park T-S, Rosebury W, Kindt EK, et al. Serine palmitoyltransferase inhibitor myriocin induces the regression of atherosclerotic plaques in hyperlipidemic ApoE-deficient mice. *Pharmacol Res*. 2008;58:45-51. doi:10.1016/j.phrs.2008.06.005.
- Kolak M, Gertow J, Westerbacka J, et al. Expression of ceramide-metabolising enzymes in subcutaneous and intra-abdominal human adipose tissue. *Lipids Health Dis*. 2012;11:115. doi:10.1186/1476-511X-11-115.
- Cuschieri J, Bulger E, Billgrin J, et al. Acid sphingomyelinase is required for lipid Raft TLR4 complex formation. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8(1):91-106. doi:10.1089/sur.2006.050.
- Wang P, Zeng G, Yan Y, et al. Disruption of adipocyte HIF-1 $\alpha$  improves atherosclerosis through the inhibition of ceramide generation. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(4):1899-912. doi:10.1016/j.apsb.2021.10.001.
- Argaud L, Prigent AF, Chalabreysse L, et al. Ceramide in the antiapoptotic effect of ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(1):H246-51. doi:10.1152/ajpheart.00638.2003.
- Pan W, Yu J, Shi R, et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2014;25(3):230-5. doi:10.1097/MCA.0000000000000079.
- Li Y, Talbot CL, Chaurasia B. Ceramides in Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:407. doi:10.3389/fendo.2020.00407.
- Parveen F, Bender D, Law SH, et al. Role of Ceramidases in Sphingolipid Metabolism and Human Diseases. *Cells*. 2019;8(12):1573. doi:10.3390/cells8121573.
- Gault CR, Obeid LM, Hannun YA. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv Exp Med Biol*. 2010;688:1-23. doi:10.1007/978-1-4419-6741-1\_1.
- Choi RH, Tatum SM, Symons JD, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(10):701-11. doi:10.1038/s41569-021-00536-1.
- Li Z, Chiang YP, He M, et al. Effect of liver total sphingomyelin synthase deficiency on plasma lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(5):158898. doi:10.1016/j.bbalip.2021.158898.
- Park JY, Lee SH, Shin MJ, et al. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135228. doi:10.1371/journal.pone.0135228.

## Возможности управления риском развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ожирением

Гриценко О. В.<sup>1,2</sup>, Чумакова Г. А.<sup>3</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Субботин Е. А.<sup>3</sup>

В ряде исследований проводилась оценка риска развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ожирением. Однако исследований, где бы проводился анализ пациентов, у которых не развилась ДД ЛЖ, крайне мало.

**Цель.** Изучить факторы, предупреждающие развитие ДД ЛЖ у больных с ожирением.

**Материал и методы.** В исследование был включен 101 мужчина с ожирением, исходно не имевшие ДД ЛЖ. Через 4,7±0,3 лет повторно проводилась оценка антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), окружность бедер, окружность талии (ОТ)) и диастолической функции ЛЖ. Всем пациентам на момент включения в исследование определялся уровень нейрогуморальных (лептин, адипонектин, рецептор к лептину), провоспалительных (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6, -10, С-реактивный белок) и профибротических факторов (коллаген I и III типа, матричная металлопротеиназа-3, васкулоэндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β).

**Результаты.** За 4,7±0,3 лет наблюдения у 26,7% от общего количества включенных в исследование зарегистрировано снижение массы тела. Выявлена тенденция к уменьшению показателя толщины эпикардиального жира (тЭЖТ) на 0,5 мм (7,49 (6,00; 9,00) мм на момент включения и в динамике 7,04 (6,00; 9,00) мм (p=0,13)). По результатам эхокардиографии у 20 пациентов (19,8%) через 4,7±0,3 лет выявлена ДД ЛЖ. При сравнительном анализе исходных антропометрических показателей тЭЖТ и в динамике через 4,7±0,3 лет в группах пациентов, у которых развилась ДД ЛЖ (ДД+) и у которых ДД ЛЖ не развилась (ДД-) выявлено статистически значимое уменьшение массы тела (p=0,03), ИМТ (p=0,02), ОТ (p=0,04) и тЭЖТ (p=0,002) только в группе ДД-. У пациентов, у которых впоследствии развилась ДД ЛЖ, исходно наблюдалось повышение уровня фактора некроза опухоли-α (p=0,02), интерлейкина-6 (p=0,01), свободных жирных кислот (p=0,001), коллагена I (p=0,001), коллагена III типа (p=0,02) и снижение уровня адипонектина (p=0,001).

**Заключение.** Таким образом, у пациентов, у которых уменьшились вес, ИМТ, ОТ и тЭЖТ за период наблюдения в течение 4,7±0,3 лет, ДД ЛЖ не развивалась, что связано со снижением риска развития липотоксического поражения миокарда на фоне эпикардиального ожирения.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, эпикардиальное ожирение.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.\* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Груздева О. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Субботин Е. А. — к.м.н., доцент кафедры физики и информатики, ORCID: 0000-0001-5850-0233.

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

ДД — диастолическая дисфункция, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ — фракция выброса, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФР — фактор риска, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.02.2023

Рецензия получена 04.03.2023

Принята к публикации 05.04.2023



**Для цитирования:** Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Субботин Е. А. Возможности управления риском развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ожирением. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(4):5363. doi:10.15829/1560-4071-2023-5363. EDN RUHNDH

## Possibilities for managing the left ventricular diastolic dysfunction risk in obese patients

Gritsenko O. V.<sup>1,2</sup>, Chumakova G. A.<sup>3</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Subbotin E. A.<sup>3</sup>

A number of studies have assessed the risk of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) in obese patients. However, there are very few studies that analyze patients who have not developed LVDD.

**Aim.** To study the factors preventing the LVDD in obese patients.

**Material and methods.** The study included 101 obese men who initially did not have LVDD. After 4,7±0,3 years, anthropometric parameters (body mass index (BMI), hip circumference (HC), waist circumference (WC)) and LV diastolic function were reassessed. All patients at the time of enrollment were assessed for the level of neurohumoral (leptin, adiponectin, leptin receptor), pro-inflammatory (tumor necrosis factor-α, interleukin-6, -10, C-reactive protein) and profibrotic factors (collagen type I and III, matrix metalloproteinase-3, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β).

**Results.** During 4,7±0,3 years of follow-up, 26,7% of the total number included in the study registered a decrease in body weight. A tendency to a decrease in epicardial fat thickness (EFT) by 0,5 mm (7,49 (6,00; 9,00) mm at the time of inclusion and 7,04 (6,00; 9,00) mm over time (p=0,13)). According to

echocardiography, LVDD was detected in 20 patients (19,8% after 4,7±0,3 years). Comparative analysis of baseline anthropometric parameters, EFT and after 4,7±0,3 years in groups of patients with (DD+) and without (DD-) LVDD revealed a significant decrease in body weight (p=0,03), BMI (p=0,02), WC (p=0,04) and EFT (p=0,002) only in the DD- group. Patients who developed LVDD initially had increased tumor necrosis factor-α (p=0,02), interleukin-6 (p=0,01), free fatty acids (p=0,001), type I collagen (p=0,001), type III collagen (p=0,02) and a decrease in adiponectin level (p=0,001).

**Conclusion.** Thus, in patients with a decrease in weight, BMI, WC and EFT during the follow-up period of 4,7±0,3 years, LVDD did not develop, which is associated with a reduced risk of myocardial lipotoxicity against the background of epicardial obesity.

**Keywords:** heart failure, left ventricular diastolic dysfunction, epicardial adiposity.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;  
<sup>2</sup>Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; <sup>3</sup>Altai State Medical University,  
 Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V.\* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Subbotin E. A. ORCID: 0000-0001-5850-0233.

\*Corresponding author: qritzenko.olesia@mail.ru

Received: 09.02.2023 Revision Received: 04.03.2023 Accepted: 05.04.2023

**For citation:** Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V., Subbotin E. A. Possibilities for managing the left ventricular diastolic dysfunction risk in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5363. doi:10.15829/1560-4071-2023-5363. EDN RUHNDH

### Ключевые моменты

- Изучение факторов, предупреждающих развитие диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) у больных с ожирением, является актуальным в вопросе профилактики сердечной недостаточности.
- ДД ЛЖ развивается чаще у пациентов с эпикардиальным ожирением.
- Уменьшение веса, индекса массы тела, окружности талии и толщины эпикардиальной жировой ткани приводит к снижению риска развития ДД ЛЖ вследствие уменьшения липотоксического поражения миокарда.

### Key messages

- The study of factors preventing the left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) in patients with obesity is relevant in heart failure prophylaxis.
- LVDD develops more often in patients with epicardial adiposity.
- Decrease in weight, body mass index, waist circumference and epicardial fat thickness leads to a decrease in the risk of LVDD due to a decrease in myocardial lipotoxicity.

В многочисленных исследованиях было показано, что ожирение является фактором риска (ФР) развития сердечной недостаточности (СН). Так, в исследовании Framingham Heart Study, включившем 5881 участника, заболеваемость СН увеличивалась на 5% у мужчин и на 7% у женщин на каждую единицу увеличения индекса массы тела (ИМТ) после поправки на другие ФР [1, 2]. Впоследствии это было подтверждено и в других крупных проспективных эпидемиологических исследованиях [3]. В связи с этим в опубликованном в 2022г руководстве по лечению СН АНА/АСС/НФСА ожирение указано в числе основных ФР развития СН [4].

В настоящее время распространенность ожирения приняла масштабы глобальной эпидемии [2]. Безусловно, распространение в популяции такого ФР, как ожирение, не может не сказываться на распространении СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ). При этом особую роль в развитии ассоциированных с ожирением заболеваний играет висцеральное ожирение [5]. Одним из главных механизмов формирования дисфункции миокарда при ожирении является липотоксическое поражение кардиомиоцитов с последующим развитием фиброза миокарда, который считается ведущей морфологической основой развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ), являющейся главным патогенетическим механизмом развития СН с сохраненной ФВ [6]. Так, в исследовании, включившем 108 нор-

мотензивных пациентов без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, было показано наличие ассоциации эпикардиального ожирения (ЭО), определяемого на основании эхокардиографической оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), с параметрами, характеризующими структурно-функциональное ремоделирование сердца. При этом пациенты с ЭО отличались увеличением индексированных показателей массы миокарда ЛЖ и объема левого предсердия, более высокой частотой гипертрофии и ДД ЛЖ, что, наиболее вероятно, лежит в основе развития в последующем СН [7].

В настоящее время крайне актуальным является изучение влияния ожирения, в т.ч. висцерального, на риск развития СН. Ранее нами было проведено исследование, в котором изучалась роль профибротических, метаболических и нейрогуморальных факторов в развитии ДД ЛЖ у пациентов с ожирением. По его результатам была выявлена совокупность предикторов, позволяющая спрогнозировать развитие ДД ЛЖ с процентом верного предсказания 95,3%. Помимо тЭЖТ, в перечень предикторов вошли такие показатели, как глюкоза, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, рецептор к лептину, лептин, матриксная металлопротеиназа 3 типа, свободные жирные кислоты (СЖК), С-концевой пропептид проколлагена I типа [8]. В этом исследовании не проводился анализ группы пациентов, у которых не развилась ДД ЛЖ.

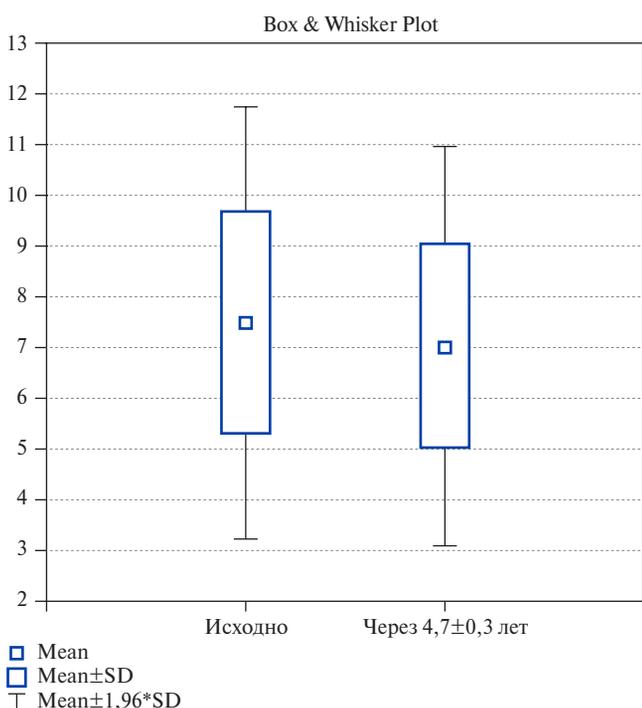
В связи с этим целью данного исследования стало изучение факторов, предупреждающих развитие ДД ЛЖ у больных с ожирением.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика антропометрических показателей у пациентов с ожирением на момент включения и через 4,7±0,3 лет наблюдения**

Показатель	Группа	На момент включения, n=101	Через 4,7±0,3 лет наблюдения, n=93	p-уровень
Вес, кг, Мед (НКв; ВКв)		95,68 (88,0; 101,0)	92,07 (86,0; 99,0)	0,02
Рост, см, Мед (НКв; ВКв)		1,68 (1,63; 1,74)	1,68 (1,62; 1,75)	0,96
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Мед (НКв; ВКв)		33,7 (31,23; 35,26)	32,59 (30,79; 34,26)	0,004
ОТ, см, Мед (НКв; ВКв)		105,81 (99,0; 113,0)	103,79 (98,0; 110,0)	0,11
ОБ, см, Мед (НКв; ВКв)		110,73 (105,0; 115,0)	108,48 (102,0; 114,0)	0,06

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии.



**Рис. 1.** Величина тЭЖТ у пациентов с ожирением на момент включения в исследование и через 4,7±0,3 лет.

**Материал и методы**

В 2016-2017гг в результате предварительного скрининга в исследование были включены мужчины (n=101), которые обращались к кардиологу с неспецифическими болями в грудной клетке. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Перед включением в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 54,3±8,2 года.

Обязательным критерием включения пациентов в исследование было наличие общего ожирения (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>).

Критериями исключения пациентов из исследования было наличие артериальной гипертензии, в т.ч. маскированных форм, атеросклеротического

поражения коронарных артерий, сахарного диабета, ДД ЛЖ. С целью исключения сердечно-сосудистых заболеваний пациентам проводились следующие исследования: для исключения коронарной болезни сердца — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (64-срезовый томограф фирмы Toshiba, Япония, обработка данных на рабочей станции VITREA) или коронароангиография (Integris 3000, Philips, Голландия); для исключения артериальной гипертензии — суточное мониторирование артериального давления (МД-01М, Россия).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась секторным фазированным датчиком M5Sc 1,5-4,5 МГц на ультразвуковой системе VIVID E95 (GE, Healthcare, США). Для оценки ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ использовали критерии Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации 2016г, проводилось определение следующих показателей: в импульсно-волновом режиме тканевого доплера регистрировали диастолическую скорость смещения латеральной и медиальной (перегородочной) части фиброзного кольца митрального клапана (e', м/с), скорость пика раннего диастолического наполнения ЛЖ в режиме импульсно-волнового доплера (пик E трансмитрального потока, м/с), отношение E/e', индекс объема левого предсердия (мл/м<sup>2</sup>), максимальную скорость регургитации на трикуспидальном клапане (м/с) [9].

Для визуализации и измерения линейной тЭЖТ использовалось ЭхоКГ-исследование. Измерение проводилось из стандартной парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ (визуализировалось эхонегативное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда) [10].

С целью повторной оценки диастолической функции ЛЖ в 2021г проводилось ЭхоКГ-исследование. Среднее время наблюдения составило 4,7±0,3 лет. По результатам проведенного обследования через 4,7±0,3 лет у 8 пациентов выявлены критерии исключения (ДД ЛЖ, сахарный диабет, артериальная гипертензия). В последующем из анализа данные пациенты были исключены. Повторно измерялась тЭЖТ и проводилось антропометрическое исследование с опре-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика ЭхоКГ показателей ДД ЛЖ у пациентов с ожирением на момент включения и через 4,7±0,3 лет наблюдения**

Показатель	Группа	На момент включения, n=101	Через 4,7±0,3 лет наблюдения, n=93	p-уровень
Е, м/с, Мед (НКв; ВКв)		0,89 (0,82; 0,99)	0,89 (0,84; 0,98)	0,89
е', см/с, Мед (НКв; ВКв)		0,09 (0,09; 0,11)	0,09 (0,08; 0,11)	0,16
Е/е' ср, усл. ед., Мед (НКв; ВКв)		9,19 (8,18; 10,75)	10,62 (8,11; 11,13)	0,13
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> , Мед (НКв; ВКв)		28,43 (24,85; 31,02)	31,64 (28,95; 35,00)	<0,001
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с, Мед (НКв; ВКв)		2,73 (2,54; 2,89)	2,63 (2,30; 2,98)	0,06

**Сокращения:** Е — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, е' — скорость смещения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана, Е/е' — отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к средней скорости движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана.

Таблица 3

**Сравнительная оценка антропометрических показателей и тЭЖТ в группах ДД+ и ДД- на момент включения в исследование и через 4,7±0,3 лет**

Показатель	Группа	ДД+, n=20		p-уровень	ДД-, n=73		p-уровень
		На момент включения	Через 4,7±0,3 лет		На момент включения	Через 4,7±0,3 лет	
тЭЖТ, мм, Мед (НКв; ВКв)		9,25 (9,0; 10,0)	8,70 (8,0; 9,00)	0,11	7,29 (6,0; 9,0)	6,18 (4,0; 8,0)	0,002
Вес, кг, Мед (НКв; ВКв)		93,40 (76,0; 125,0)	90,15 (85,0; 95,0)	0,29	95,67 (88,00; 102,0)	92,16 (87,00; 99,00)	0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Мед (НКв; ВКв)		33,69 (30,83; 35,35)	32,64 (30,86; 34,19)	0,34	33,81 (30,81; 35,99)	32,60 (30,44; 34,21)	0,02
ОТ, см, Мед (НКв; ВКв)		105,3 (98,0; 111,0)	102,2 (95,5; 110,0)	0,26	106,29 (99,0; 113,0)	104,43 (99,0; 110,0)	0,04
ОБ, см, Мед (НКв; ВКв)		110,65 (104,5; 118,0)	108,45 (105,0; 113,0)	0,42	111,08 (105,0; 115,0)	108,85 (102,0; 115,0)	0,07

**Сокращения:** ДД — диастолическая дисфункция, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 4

**Сравнительная оценка профибротических и нейрогуморальных факторов в группах ДД+ и ДД- на момент включения в исследование**

Показатель	Группы	ДД+ (n=20)	ДД- (n=73)	p-уровень
ФНО-α, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		2,30 (1,70; 3,11)	1,83 (1,19; 2,21)	0,02
ИЛ-6, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		3,05 (2,61; 3,62)	2,41 (1,59; 2,89)	0,01
СРБ, г/мл, Мед (НКв; ВКв)		7,81 (5,12; 9,57)	6,61 (3,54; 9,54)	0,21
ИЛ-10, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		7,85 (3,47; 10,36)	8,31 (5,97; 10,36)	0,64
Адипонектин, мг/мл, Мед (НКв; ВКв)		5,06 (2,80; 6,99)	8,23 (5,24; 10,79)	0,0004
Рецептор к лептину, нг/мл, Мед (НКв; ВКв)		19,17 (13,87; 21,73)	18,60 (11,45; 24,19)	0,81
Лептин, нг/мл, Мед (НКв; ВКв)		47,00 (22,46; 73,03)	42,29 (23,98; 58,41)	0,43
СЖК, ммоль/л, Мед (НКв; ВКв)		0,83 (0,61; 1,0)	0,61 (0,39; 0,89)	0,001
ММП-3, нг/мл, Мед (НКв; ВКв)		17,41 (11,83; 18,86)	16,80 (10,73; 19,80)	0,77
Коллаген I типа, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		43327,93 (37123,86; 47225,32)	34062,82 (22478,32; 42361,01)	0,001
TGF-β, нг/мл, Мед (НКв; ВКв)		48,54 (39,17; 56,94)	44,29 (33,00; 55,94)	0,19
VEGFA, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		76,26 (68,90; 79,60)	71,71 (58,12; 79,60)	0,30
PICP, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		730,19 (534,60; 882,80)	700,52 (612,20; 785,10)	0,42
Коллаген III, пг/мл, Мед (НКв; ВКв)		41220,34 (39265,47; 46488,96)	35516,81 (26389,25; 41368,95)	0,02

**Примечание:** p — достигнутый уровень значимости.

**Сокращения:** ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, PICP — проколлаген I C-концевого пропептида, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

делением окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), веса, роста, ИМТ (всем пациентам при консультировании были даны рекомендации по немедикаментозной терапии ожирения — изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширение объема физических нагрузок).

Всем пациентам с помощью иммуноферментного анализа проводилось определение уровней профибротических факторов: коллагена I и III типов (Cloud-Clone Corp., США), C-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) (Cloud-Clone Corp., США), матричной металлопротеиназы-3 (ebio-

science, Австрия), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (ebioscience, Австрия), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFA) (ebioscience, Австрия). Также с помощью иммуноферментного анализа проводилось определение уровней провоспалительных цитокинов и адипокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (ebioscience, Австрия), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10 (ebioscience, Австрия), С-реактивного белка (Monobind, США), адипонектина и рецептора к лептину (BioVendor, Чехия), лептина (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада). Уровень СЖК определялся с использованием тест-систем Thermo Fisher Scientific (Германия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ SAS 9.3, STATISTICA 13 и SPSS-26. Полученные данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение и  $Me$  (Q25-Q75), где  $Me$  — медиана, НКв и ВКв — нижний и верхний квартили, соответственно. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлингга. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости  $p$ , равном 0,05.

### Результаты

На момент включения в исследование средний вес пациентов составил 95,68 (88,0; 101,0) кг, а в динамике — 92,07 (86,0; 99,0) кг ( $p=0,02$ ). Также статистически значимо отличался ИМТ на момент включения и через 4,7 $\pm$ 0,3 лет: 33,7 (31,23; 35,26) кг/м<sup>2</sup> и 32,59 (30,79; 34,26) кг/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p=0,004$ ). Через 4,7 $\pm$ 0,3 лет снижение веса было выявлено у 27 пациентов, что соответствует 26,7% от общего числа включенных в исследование. По таким показателям, как ОТ, ОБ и рост, статистически значимых отличий не выявлено. Динамика антропометрических показателей у пациентов с ожирением представлена в таблице 1.

При сравнительном анализе величины тЭЖТ выявлено, что на момент включения у пациентов с ожирением ( $n=101$ ) она составила 7,49 (6,00; 9,00) мм. При проведении повторного измерения через 4,7 $\pm$ 0,3 лет ( $n=93$ ) выявлено, что показатель тЭЖТ равен 7,04 (6,00; 9,00) мм ( $p=0,13$ ), рисунок 1.

Выявлено, что у 20 пациентов (19,8%) имеется нарушение диастолической функции ЛЖ. У некоторых пациентов появились ЭхоКГ-признаки ДД ЛЖ в различных комбинациях, у всех пациентов определялась I степень ДД ЛЖ.

В зависимости от исходной степени выраженности ЭО, которое определялось по тЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, было выделено две группы: ЭО+ ( $n=70$ ), ЭО- ( $n=31$ ). При определении ЭО пороговое значение тЭЖТ принималось равным  $\geq 7$  мм, ранее

показавшее связь с риском развития метаболических нарушений [11]. Через 4,7 $\pm$ 0,3 лет было выявлено, что ДД ЛЖ развилась у 18 (90%) пациентов в группе с ЭО, у 2 пациентов — в группе без ЭО, что составило 10% от числа пациентов с выявленной ДД ЛЖ [8]. Таким образом, ДД ЛЖ чаще развивалась у пациентов, имеющих ЭО. Однако, как видно из таблицы 2, спустя 4,7 $\pm$ 0,3 лет у пациентов с ожирением наблюдалось только статистически значимое увеличение индекса объема левого предсердия до 35,04 мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), по таким показателям, как  $e'$ ,  $E/e'$ , максимальная скорость трикуспидальной регургитации, статистически значимых отличий выявлено не было.

При сравнительном анализе антропометрических показателей, а также показателя ЭО (тЭЖТ), исходно и в динамике через 4,7 $\pm$ 0,3 лет в группах пациентов, у которых развилась ДД ЛЖ (ДД+) и у которых ДД ЛЖ не развилась (ДД-) выявлено, что статистически значимое уменьшение веса ( $p=0,03$ ), ИМТ ( $p=0,02$ ), ОТ ( $p=0,04$ ) и тЭЖТ ( $p=0,002$ ) в группе ДД-, тогда как в группе ДД+ статистически значимых различий между изучаемыми параметрами выявлено не было. Результаты представлены в таблице 3.

В группах пациентов ДД+ и ДД- проведена оценка нейрогуморальной активности на момент включения пациентов в исследование. С этой целью выполнен сравнительный анализ уровней нейрогуморальных и профибротических факторов. В группе пациентов ДД+ уровень ФНО- $\alpha$  ( $p=0,02$ ), ИЛ-6 ( $p=0,01$ ), СЖК ( $p=0,001$ ), коллагена I ( $p=0,001$ ), коллагена III типа ( $p=0,02$ ) был выше, а уровень адипонектина ( $p=0,001$ ) ниже, чем в группе ДД-. Данный анализ представлен в таблице 4.

### Обсуждение

Ожирение — один из ФР возникновения СН, а снижение веса является общепризнанным подходом к профилактике СН. Так, в исследовании, проведенном Lavie C, et al. (2018), было показано, что у пациентов с тяжелым ожирением потеря веса после бариатрической хирургии приводит к увеличению уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида, концентрация которого, как известно, у пациентов с ожирением ниже, чем у пациентов с нормальным весом, в т.ч. при СН [12], одновременно с улучшением ДД ЛЖ [13]. Очевидно, это связано с тем, что потеря веса улучшает метаболический профиль и снижает связанное с ним системное воспаление. Однако крайне мало исследований, где бы изучались пациенты, у которых не развилась ДД ЛЖ. В связи с этим в данной работе проведен анализ группы пациентов, у которых через 4,7 $\pm$ 0,3 лет наблюдения по результатам ЭхоКГ не была выявлена ДД ЛЖ.

По результатам нашего исследования были получены данные о том, что у 27 (26,7%) пациентов в течение 4,7 $\pm$ 0,3 лет произошло снижение массы тела.

Спустя  $4,7 \pm 0,3$  лет выявлено, что у 20 пациентов (19,8% от числа включенных в исследование) имеется нарушение диастолической функции ЛЖ, из них 18 (что составило 90% от числа выявленных пациентов с ДД ЛЖ) в группе с ЭО и 2 пациента (10% от числа выявленных пациентов с ДД) в группе без ЭО. Наши данные согласуются с имеющимися данными литературы. Так, в одном из проспективных исследований, в котором оценивалась диастолическая функция ЛЖ при ожирении, через 20 лет наблюдения ДД ЛЖ развилась у 26,2% пациентов [14].

При оценке тЭЖТ у пациентов с ожирением ( $n=101$ ) на момент включения и в динамике через  $4,7 \pm 0,3$  лет ( $n=93$ ) статистически значимых различий не выявлено, имеется тенденция к уменьшению данного показателя на 0,5 мм, обусловленная, видимо, тем, что были пациенты, у которых снизилась масса тела. У пациентов с развившейся ДД ЛЖ антропометрические показатели и тЭЖТ, измеренные исходно и через  $4,7 \pm 0,3$  лет, статистически значимых отличий не имели. Тогда как в группе пациентов, у которых ДД ЛЖ не развилась, наблюдалось уменьшение веса ( $p=0,03$ ), ИМТ ( $p=0,02$ ), ОТ ( $p=0,04$ ) и тЭЖТ ( $p=0,002$ ). Уменьшение показателя тЭЖТ в группе пациентов, у которых ДД ЛЖ не развилась в период наблюдения, подтверждает данные о существенном вкладе ЭО в развитие метаболических нарушений при ожирении, лежащих в основе липотоксического поражения миокарда. Нами показано, что у пациентов, у которых впоследствии не развилась ДД ЛЖ, исходно наблюдалась низкая гормональная активность висцеральной жировой ткани, что подтверждается наличием более низкого уровня ФНО- $\alpha$  ( $p=0,02$ ), ИЛ-6 ( $p=0,01$ ), СЖК ( $p=0,001$ ) и высокого уровня адипонектина ( $p=0,001$ ). Также у этих пациентов ис-

ходно уровень профибротических факторов коллагена I ( $p=0,001$ ) и коллагена III типа ( $p=0,02$ ) был ниже. При снижении массы тела уменьшается тЭЖТ, а также уменьшается выделение биологически активных веществ, участвующих в липотоксическом поражении миокарда, в связи с этим уменьшается влияние ЭО на миокард, соответственно, ДД ЛЖ не развивается. Наши данные согласуются с современными литературными данными, подтверждающими, что именно висцеральное ожирение является маркером сердечно-сосудистого риска [5]. Однако при проведении анализа литературы выявлено, что в настоящее время имеется мало доказательств того, что снижение массы тела при СН приводит к улучшению основных клинических исходов или улучшению выживаемости. Показано, что потеря массы тела может уменьшить симптомы СН и улучшить качество жизни [2].

### Заключение

Таким образом, уменьшение веса, ИМТ, ОТ и тЭЖТ за период наблюдения в течение  $4,7 \pm 0,3$  лет предупреждало развитие ДД ЛЖ, что связано со снижением риска развития липотоксического поражения миокарда на фоне ЭО. В связи с этим необходима разработка эффективных стратегий для снижения массы тела у пациентов с ожирением с целью снижения риска развития ДД ЛЖ. Кроме того, крайне актуальным является последующее поддержание веса, т.к. кратковременное снижение веса может быть недостаточным для полного преодоления неблагоприятного воздействия ожирения на сердечно-сосудистую систему.

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

### Литература/References

- Mahmood S, Levy D, Vasan R, et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Lora EB, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e535-78. doi:10.1161/CIR.0000000000000450.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21:199-211. doi:10.1007/s10741-016-9536-9.
- Druzhilov MA, Beteleva YuE, Druzhilova OYu, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардиального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):35-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
- Chumakova GA, Gritsenko OV, Gruzdeva OV, et al. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4811. (In Russ.) Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Груздева О.В. и др. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811.
- Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(6):e540-8. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.005.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE*. 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. Alternative method of visceral obesity assessment in the diagnostics of metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):82-6. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):82-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-82-86.
- Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Reprint of: healthy weight and obesity prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt B):3027-52. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.024.
- Martin J, Bergeron S, Pibarot P, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol*. 2013;29:969-75. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.010.
- Chau K, Gierd N, Magnusson M, et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(10):887-96. doi:10.1007/s00392-018-1259-6.

## Выявление гендерных особенностей ожирения и гипертензии во взрослой популяции Владимирской области

Мамедов М. Н.<sup>1</sup>, Сушкова Л. Т.<sup>2</sup>, Исаков Р. В.<sup>2</sup>, Куценко В. А.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Выявление гендерных особенностей распространенности ожирения и артериальной гипертензии (АГ) во взрослой популяции Владимирской области.

**Материал и методы.** В исследование были включены 1350 человек, мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет из 5 городов Владимирской области (Владимир, Ковров, Муром, Юрьев-Польский и Вязники). Отклик на исследование составил  $\geq 80\%$ . В целом исследование завершили 1174 человека, из них — 424 мужчины (36,1%) и 750 женщин (63,9%).

Опрос был проведен по стандартной анкете, включающей социально-демографические параметры и поведенческие факторы риска. Всем пациентам измеряли антропометрические показатели, уровни артериального давления, частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму в покое.

**Результаты.** В неорганизованной популяции среднее значение индекса массы тела среди женщин оказалось достоверно выше по сравнению с мужчинами ( $29,9 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup> vs  $28,3 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), показатели окружности талии среди мужчин статистически достоверно превышали аналогичные параметры среди женщин ( $95,5 \pm 11,7$  см vs  $91,9 \pm 15,3$  см,  $p < 0,001$ ). Гендерные различия по антропометрическим показателям имеют ряд особенностей в различных городах. Каждый третий мужчина имеет ожирение, среди женщин этот показатель оказался достоверно выше (33,7% vs 42,1%,  $p < 0,001$ ). В неорганизованной популяции у каждого второго мужчины и у 2/3 женщин выявлено абдоминальное ожирение (53,1% и 71,6%,  $p < 0,001$ ). Частота АГ среди мужчин и женщин оказалась сопоставимой (41,5% и 39,9%, соответственно). Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) выявляются у каждого третьего респондента, при этом ее частота между мужчинами и женщинами статистически не различалась (30,5% и 35,5%, соответственно).

**Заключение.** В обследованной популяции мужчин и женщин Владимирской области распространенность ожирения и АГ оказались сопоставимы. Частота ожирения и абдоминального ожирения имеет гендерные различия за счет большей выраженности среди женщин. Гипертензия также с большой вероятностью ассоциируется с ГЛЖ. Очевидно, что для коррекции ожирения и гипертензии изменение образа жизни на популяционном уровне должно сочетаться с применением антигипертензивной терапии для достижения целевых уровней артериального давления и регресса ГЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, гендерные различия, популяция.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых, Владимир, Россия.

Мамедов М. Н.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Сушкова Л. Т. — д.т.н., профессор, зав. кафедрой "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0000-0001-6838-1629, Исаков Р. В. — к.т.н., доцент кафедры "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0009-0004-5077-8889, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Драпкина О. М. — академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 13.03.2023

Рецензия получена 17.04.2023

Принята к публикации 18.04.2023



**Для цитирования:** Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М. Выявление гендерных особенностей ожирения и гипертензии во взрослой популяции Владимирской области. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5425. doi:10.15829/1560-4071-2023-5425. EDN LKWWCN

## Identification of sex characteristics of obesity and hypertension in the adult population of the Vladimir region

Mamedov M. N.<sup>1</sup>, Sushkova L. T.<sup>2</sup>, Isakov R. V.<sup>2</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

**Aim.** To identify sex characteristics of the prevalence of obesity and hypertension (HTN) in the adult population of the Vladimir region.

**Material and methods.** The study included 1350 people, men and women aged 30-69 years from 5 cities of the Vladimir region (Vladimir, Kovrov, Murom, Yuriyev-Polsky and Vязniki). The response rate was at least 80%. In total, 1174 people completed the study, including 424 men (36,1%) and 750 women (63,9%).

The survey was conducted according to a standard questionnaire, including socio-demographic parameters and behavioral risk factors. In all patients, anthropometric parameters, blood pressure, heart rate and resting electrocardiography were assessed.

**Results.** The average body mass index among women was significantly higher compared to men ( $29,9 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup> vs  $28,3 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), while waist

circumference among men exceeded similar parameters among women ( $95,5 \pm 11,7$  cm vs  $91,9 \pm 15,3$  cm,  $p < 0,001$ ). Sex differences in anthropometric indicators have a number of features in different cities. Every third man is obese, while among women this figure was significantly higher (33,7% vs 42,1%,  $p < 0,001$ ). Every second man and 2/3 of women had abdominal obesity (53,1% and 71,6%,  $p < 0,001$ ). The prevalence of HTN among men and women was comparable (41,5% and 39,9%, respectively). Electrocardiographic signs of left ventricular (LV) hypertrophy are detected in every third respondent, while its prevalence between men and women did not differ statistically (30,5% and 35,5%, respectively).

**Conclusion.** In the surveyed population of men and women of the Vladimir region, the prevalence of obesity and HTN were comparable. The prevalence of obesity

and abdominal obesity has sex differences due to the greater severity among women. Hypertension is also highly likely to be associated with LV hypertrophy. Obviously, in order to correct obesity and HTN, lifestyle changes at the population level must be combined with the use of antihypertensive therapy to achieve target blood pressure levels and regress LV hypertrophy.

**Keywords:** hypertension, obesity, abdominal obesity, sex differences, population.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>2</sup>Vladimir State University, Vladimir, Russia.

Mamedov M.N.\* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Sushkova L.T. ORCID: 0000-0001-6838-1629, Isakov R.V. ORCID: 0009-0004-5077-8889, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

**Received:** 13.03.2023 **Revision Received:** 17.04.2023 **Accepted:** 18.04.2023

**For citation:** Mamedov M.N., Sushkova L.T., Isakov R.V., Kutsenko V.A., Drapkina O.M. Identification of sex characteristics of obesity and hypertension in the adult population of the Vladimir region. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5425. doi:10.15829/1560-4071-2023-5425. EDN LKWWCN

### Ключевые моменты

- Распространенность ожирения во Владимирской области имеет гендерные различия за счет большей выраженности среди женщин.
- В неорганизованной популяции у каждого второго мужчины и у 2/3 женщин выявлено абдоминальное ожирение.
- Частота артериальной гипертензии среди мужчин и женщин оказалась сопоставимой (41,5% и 39,9%, соответственно). При этом электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка выявляются у каждого третьего обследованного взрослого.

За последние десятилетия метаболические нарушения вышли на первый план среди множества факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди них особенно следует выделить ожирение и абдоминальное ожирение (АО), которые в сочетании с классическими ФР, такими как артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия, вносят большой вклад в развитие сосудистых катастроф при сахарном диабете (СД) [1]. Ожирение стало настоящей эпидемией для многих стран. Известно, что ожирение причастно не только к развитию СД, но и к развитию других соматических заболеваний (некоторым видам онкологических заболеваний, заболеваниям опорно-двигательной системы, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, репродуктивным нарушениям). С другой стороны, каскад нарушений, связанных с АО, имеет негативный прогноз на ухудшение качества и продолжительности жизни [2].

Несмотря на успех в лечении гипертензии, ее актуальность не уменьшается. Очевидно, что не только медицинские, но и социальные факторы влияют на ее высокую распространенность и прогностическую значимость [3]. Одним из важных аспектов профилактики осложнений, связанных с АГ, является выявление и коррекция поражения органов-мишеней [4].

### Key messages

- The prevalence of obesity in the Vladimir region has sex differences due to the greater severity among women.
- In an unorganized population, every second man and 2/3 of women have abdominal obesity.
- The prevalence of hypertension among men and women was comparable (41,5% and 39,9%, respectively). At the same time, electrocardiographic signs of left ventricular hypertrophy are detected in every third examined adult.

Изучение гендерных аспектов ожирения и АГ имеет важное значение для оценки прогноза и разработки целевых профилактических программ.

Проведение популяционных исследований позволяет определить не только частоту тех или иных нарушений, но и определения гендерных и возрастных аспектов. Периодический мониторинг этих нарушений способствует разработке профилактических мероприятий на популяционном уровне. Согласно данным проспективных исследований, с помощью коррекции ФР можно снизить почти в два раза риск случаев ССЗ [1].

Цель настоящего исследования — выявление гендерных особенностей распространенности ожирения и АГ во взрослой популяции Владимирской области.

### Материал и методы

Одномоментное популяционное исследование было проведено с мая 2018г по март 2020г в 5 городах Владимирской области (Владимире, Коврове, Муроме, Юрьеве-Польском и Вязниках). Из 6 лечебно-профилактических учреждений были отобраны 9 терапевтических участков, затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30–69 лет с каждого участка на исследование был приглашен каждый десятый респондент; в среднем из 1500 человек прикрепленного населения каждый десятый (1500:10=150; всего по 150 респондентов с участка). Таким образом, в исследование были включены 1350 человек, это

Таблица 1

## Численность и средний возраст обследованной популяции

Города	Мужчины, лет	Женщины, лет	p
Владимир, n=352 (132 муж., 220 жен.)	51,9±7,8	54,1±11,5	0,033
Вязники, n=162 (61 муж., 101 жен.)	58,7±5,5	55,5±7,5	0,003
Ковров, n=195 (60 муж., 135 жен.)	51,4±10,3	54±9,8	0,102
Муром, n=315 (128 муж., 187 жен.)	50,5±12,4	53,4±10,7	0,032
Юрьев-Польский, n=150 (43 муж., 107 жен.)	50,1±11,6	52,2±9,3	0,294

мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет. Отклик на исследование составил  $\geq 80\%$ . В целом исследование завершили 1174 человека. Из них — 424 мужчины (36,1%) и 750 женщин (63,9%). В таблице 1 представлена численность мужчин и женщин в 5 городах Владимирской области, включенных в исследование.

На первом этапе был проведен опрос по стандартной анкете, подготовленной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей социальный статус, семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, а также другие ФР и сопутствующие заболевания, учет принимаемых лекарств и оценку наличия хронического стресса.

Всем респондентам проводилось измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, антропометрических показателей (роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ)), электрокардиографии (ЭКГ) в покое, а также биохимических параметров (с помощью стандартизованных приборов и реактивов), включенных в стандартный пакет первого этапа диспансеризации взрослого населения Российской Федерации (приказ от 3 февраля 2015г № 36ан).

Определяли следующие **антропометрические показатели**: рост, массу тела, ОТ. ИМТ рассчитывался по формуле:  $ИМТ = m/p^2$ , где  $m$  — масса тела человека (кг),  $p$  — рост (м). Ожирение по ИМТ оценивалось по классификации Всемирной организации здравоохранения от 1995г как  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Для оценки АО использовали критерии Международной федерации диабета (ОТ  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин).

**Офисное измерение АД и пульс.** АД измерялось механическим манометром с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с 5-минутным интервалом в сидячем положении в покое. Для анализа использовалась средняя величина двух измерений. В анкету были внесены данные о частоте пульса за 1 мин. АГ диагностировалась при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст.

Всем пациентам проводилась **регистрация ЭКГ в покое** в 12 отведениях с помощью 6-канального электрокардиографа Schiller (Швейцария). Расшифровка ЭКГ проводилась по специальной схеме, специально разработанной для этого исследования, которая была адаптирована из стандартов Миннесотского кода. Для диа-

гностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) использовались два ЭКГ-критерия:

- критерий Соколова-Лайона. ГЛЖ по данному критерию определяется в случае, если  $SV1+RV5(V6) > 3,5$  мВ и/или  $RaVL > 1,1$  мВ и/или  $RI > 1,5$  мВ и/или  $RII > 2,0$  мВ и/или  $RIII > 2,0$  мВ;

- Корнельский вольтажный индекс. ГЛЖ по данному критерию определяется, если  $RaVL+SV3 > 2,8$  мВ.

**Контроль сбора материала и тренинг исследователей.** Исследование проводилось на основании договора о сотрудничестве между ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Владимирским государственным университетом и Департаментом здравоохранения Владимирской области.

Сбор материала был осуществлен с участием врачей первичного звена терапевтического профиля Владимирской области. По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработка полученных результатов была осуществлена централизованно: во Владимирском государственном университете и в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в наблюдательном исследовании. Протокол одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

**Статистический анализ.** Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Распределения анализируемых непрерывных параметров были близки к симметричным, поэтому непрерывные параметры описаны средним и стандартным отклонением ( $M \pm sd$ ). Оценка различий между двумя независимыми группами для непрерывных параметров проводилась t-критерием Уэлча, для дискретных — точным критерием Фишера. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средние значения антропометрических и гемодинамических показателей, включенных в исследование в 5 городах Владимирской области, представлены в таблице 2. В целом в неорганизованной

Таблица 2

**Средние показатели гемодинамических и антропометрических параметров  
в анализируемых группах мужчин и женщин**

Город/пол	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, мин
Владимир, муж.	28,4±4,3	98,6±9,7***	134,8±13,3***	84,8±7,5***	71,9±8,6
Владимир, жен.	28,4±5,2	90,9±13,4	128,0±17,8	79,8±9,1	72,2±7,9
Вязники, муж.	28,1±4,1	94,2±4,1	133,8±11,1	83,7±7,4	78,3±7,1*
Вязники, жен.	32,1±6,7***	95,6±9,9	132,7±14,5	81,4±8,5	75,5±7,4
Ковров, муж.	28,3±4,1	93,0±14,8	131,4±17,9	82,1±8,3	76,6±8,3
Ковров, жен.	30,0±6,2	88,6±18,8	128,9±18,3	79,6±10,3	74,6±8,0
Муром, муж.	29,0±5,7	98,2±17,6**	136,3±13,0**	84,1±9,1*	72,2±9,3**
Муром, жен.	29,2±6,3	92,7±17,8	130,8±15,7	81,8±10,0	69,2±7,2
Юрьев-Польский, муж.	27,8±5,3	93,4±12,2	129,7±12,0	80,5±7,2	79,1±8,1
Юрьев-Польский, жен.	30,0±6,6	91,7±16,4	126,0±13,6	73,5±10,7	71,5±7,7

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,0001$  — достоверность различия между мужчинами и женщинами.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

популяции средние значения ИМТ среди женщин оказались достоверно выше по сравнению с мужчинами ( $29,9 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup> vs  $28,3 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), показатель ОТ среди мужчин статистически превышал аналогичные параметры среди женщин ( $95,5 \pm 11,7$  см vs  $91,9 \pm 15,3$  см,  $p < 0,001$ ). Гендерные различия по антропометрическим показателям имеют ряд особенностей в различных городах. Так, согласно полученным данным ИМТ между мужчинами и женщинами во Владимире и Муроме сопоставимы, тогда как средние значения ОТ среди мужчин достоверно больше по сравнению с женщинами. В Вязниках средние показатели ИМТ среди женщин оказались статистически значимо выше по сравнению с мужчинами, при этом показатели ОТ между группами не различались, а в Коврове и Юрьеве-Польском значения ИМТ и ОТ между мужчинами и женщинами оказались сопоставимыми.

Нами проанализирована частота ожирения по ИМТ в обследованной популяции. Полученные результаты свидетельствуют, что каждый третий мужчина имеет ожирение, тогда как среди женщин этот показатель оказался достоверно высоким ( $33,7\%$  vs  $42,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). В городах Владимирской области частота ожирения и АО имеет различия (табл. 3). Наименьшая частота ожирения среди мужчин в Вязниках (у каждого пятого мужчины), а в Коврове ожирение выявлено у каждого второго мужчины. В остальных трех городах среди мужчин ожирение выявлено от 31% до 39%. Среди женщин наименьшая частота ожирения выявлена во Владимире (31,4%) и Муроме (34%), тогда как в Вязниках и Коврове ее частота достигла 55,4% и 61,5%, соответственно. В четырех группах распространенность ожирения между мужчинами и женщинами была сопоставима, тогда как в Вязниках ожирение среди мужчин выяв-

лено в 2,5 раза больше по сравнению с женщинами (21,3% и 55,4%,  $p < 0,001$ ).

В неорганизованной популяции у каждого второго мужчины и у 2/3 женщин выявлено АО. Различие между ними носит статистически значимый характер (53,1% и 71,6%,  $p < 0,001$ ).

В мужской популяции во всех 5 городах АО обнаружено у каждого второго мужчины (табл. 4). Во всех 4 городах, за исключением Коврова, частота АО у женщин оказалась статистически значимо высокой по сравнению с мужчинами. Наибольшая частота АО среди женщин была выявлена в Вязниках (82%). В обследованной женской популяции Владимира и Юрьева-Польского распространенность АО была довольно высокая (76% и 76,6%, соответственно). В Коврове и Муроме частота АО среди женщин оказалась <65%.

Для оценки гемодинамических параметров были проанализированы САД и ДАД, ЧСС и ЭКГ признаки ГЛЖ.

В анализируемой неорганизованной популяции средние показатели САД, ДАД и ЧСС среди мужчин оказались достоверно высокими по сравнению с женщинами, но в различных городах картина имеет некоторые различия (табл. 2). Во Владимире и Муроме САД и ДАД оказались статистически значимо выше среди мужчин по сравнению с женщинами. В трех остальных городах (Вязниках, Коврове и Юрьеве-Польском) средние показатели САД и ДАД не имели гендерных различий. В популяциях трех городов средние показатели ЧСС между мужчинами и женщинами не имели различия, исключение составили города Вязники и Муром.

Анализ распространенности АГ продемонстрировал, что во взрослой популяции 5 городов Владимирской области между мужчинами и женщина-

Таблица 3

**Распространенность ожирения среди взрослых лиц в городах Владимирской области**

Город	Мужчины, абс. число и %	Женщины, абс. число и %	p
Владимир, 132 м/220 ж	45 (34%)	69 (31,4%)	0,685
Вязники, 61 м/101 ж	13 (21,3%)	56 (55,4%)	<0,001
Ковров, 60 м/135 ж	29 (49%)	83 (61,5%)	0,117
Муром, 128 м/187 ж	39 (30,6%)	64 (34%)	0,624
Юрьев-Польский, 43 м/107 ж	17 (39,5%)	44 (41%)	1,000
Итого	143 (33,7%)	316 (42,1%)	<0,001

Таблица 4

**Частота АО среди мужчин и женщин в 5 городах Владимирской области**

Город	Мужчины, абс. число и %	Женщины, абс. число и %	p
Владимир, 132 м/220 ж	76 (57,6%)	168 (76%)	<0,001
Вязники, 61 м/101 ж	34 (55,7%)	83 (82%)	<0,001
Ковров, 60 м/135 ж	33 (54,7%)	86 (64,1%)	0,265
Муром, 128 м/187 ж	61 (47,7%)	118 (63,4%)	0,008
Юрьев-Польский, 43 м/107 ж	21 (48,8%)	82 (76,6%)	0,002
Итого	225 (53,1%)	537 (71,6%)	<0,001

Таблица 5

**Распространенность АГ в обследованной неорганизованной популяции**

Город	Мужчины, абс. число и %	Женщины, абс. число и %	p
Владимир, 132 м/220 ж	58 (43,9%)	65 (29,5%)	0,009
Вязники, 61 м/101 ж	27 (44,3%)	41 (40,6%)	0,774
Ковров, 60 м/135 ж	17 (28%)	57 (42%)	0,080
Муром, 128 м/187 ж	60 (47%)	90 (48%)	0,909
Юрьев-Польский, 43 м/107 ж	14 (33%)	46 (43%)	0,354
Итого	176 (41,5%)	299 (39,9%)	0,624

Таблица 6

**Выявление ГЛЖ среди мужчин и женщин Владимирской области**

Город	Мужчины, абс. число и %	Женщины, абс. число и %	p
Владимир, 132 м/180 ж	24 (18,2%)	36 (20%)	0,797
Вязники, 61 м/101 ж	18 (29,5%)	37 (36,6%)	0,449
Ковров, 60 м/135 ж	22 (36,7%)	55 (41%)	0,635
Муром, 128 м/187 ж	61 (48%)	77 (41%)	0,247
Юрьев-Польский, 43 м/107 ж	5 (13%)	47 (44%)	0,001
Итого	130 (30,5%)	252 (35,5%)	0,109

ми статистически значимые различия не выявлены (41,5% и 39,9%, соответственно).

Среди мужчин минимальная частота АГ была выявлена в Коврове (28%), максимальная частота в Муроме (47%). Во Владимире и Вязниках в обследованной популяции мужчин АГ была выявлена ~40%. В Юрьеве-Польском гипертония выявлена у каждого третьего обследованного мужчины.

Среди женщин наименьшая частота АГ зарегистрирована во Владимире (29,5%), а наибольшее число пациентов с АГ было выявлено в Муроме (48%). В осталь-

ных трех группах частота гипертонии среди обследованных женщин составила от 41% до 43% (табл. 5).

Во взрослой популяции ЭКГ признаки ГЛЖ выявлены у каждого третьего респондента, при этом ее частота между мужчинами и женщинами оказалась сопоставимой (30,5% и 35,5%, соответственно).

Во Владимире среди мужчин и женщин ГЛЖ была выявлена у каждого пятого, что носит статистически значимый характер по сравнению с некоторыми городами Владимирской области (табл. 6). Такая низкая ее частота также обнаружена среди мужчин

в Юрьеве-Польском, что оказалось в 3 раза меньше по сравнению с женщинами (13% и 44%,  $p < 0,001$ ). В остальных городах ЭКГ признаки ГЛЖ выявлены в диапазоне 30-48%.

### Обсуждение

Одномоментное исследование в неорганизованной популяции взрослых лиц Владимирской области посвящено изучению частоты двух ФР ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний. В настоящем исследовании также уделяется внимание гендерным особенностям распространенности этих факторов.

По данным анализа эпидемиологических и проспективных исследований, распространенность ожирения на территории Российской Федерации динамично растет. Среди мужчин частота ожирения возросла с 10,8% в 1993г до 27,9% в 2017г, среди женщин — с 26,4% до 31,8%, соответственно. Среди регионов, участвующих в исследованиях, высокий прирост и распространенность ожирения были выявлены в Белгородской области (максимум — 48,5%). В целом во взрослой популяции ожирение чаще встречается у женщин (максимум — 47,0% в Новосибирской области), чем у мужчин (максимум — 30,0% в Ивановской и Воронежской областях) [5].

В настоящем исследовании ожирение оценивалось по двум признакам: по критериям ИМТ и ОТ. В последнем случае речь идет об АО. В отличие от критериев Всемирной организации здравоохранения по ожирению АО имеет гендерные различия. ОТ является индикатором распределения жировой ткани в абдоминальной области, которая коррелирует с количеством абдоминального жира, является простым методом для диагностики АО. Определение ОТ позволяет в клинической практике выявлять пациентов с высоким кардиометаболическим риском в большей степени, чем ИМТ. Другими словами, значимость АО обусловлена ее патогенетической связью с другими метаболическими нарушениями. Каскад этих патогенетически обусловленных нарушений увеличивает риск развития СД и ССЗ в 2-3 раза. В критериях диагностики метаболического синдрома АО рассматривается основным компонентом [1].

Согласно полученным результатам, в ходе настоящего исследования, среди мужчин каждый третий имеет ожирение, среди женщин его частота на 10% больше. В то же время частота АО в обследованной популяции оказалась в 1,5-2 раза больше по сравнению с ожирением по ИМТ. Причем эта тенденция отмечается как среди мужчин, так и среди женщин. Однако среди женщин АО выявляется на 35% больше по сравнению с мужчинами. Различие между распространенностью между ожирением и АО объясняется тем, что у части пациентов с АО показатели ИМТ находятся в диапазоне критерия избыточной массы

тела. Следовательно, у лиц с избыточной массой тела абдоминальная локализация жираотложения позволяет рассуждать об АО.

Необходимо отметить, что в отдельных городах Владимирской области частота ожирения и АО среди мужчин и женщин отличаются. Так, различия частоты ожирения в отдельных городах достигли двукратного размера. При этом, в 4 городах статистически значимые гендерные различия по частоте ожирения не выявлены, тогда как частота АО за исключением Коврова во всех городах имела статистически значимые гендерные различия.

Полученные результаты согласуются с другими российскими исследованиями. В рамках исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)", в котором обследованы представительные выборки населения 13 регионов России (всего 21768 участников, в т.ч. мужчин ( $n=8304$ ) и женщин ( $n=13464$ ) 25-64 лет, распространенность ожирения была выше среди женщин в сравнении с мужчинами: при оценке по ИМТ — 30,8% vs 26,9%,  $p < 0,001$ , при оценке АО: 38,4% vs 24,3%,  $p < 0,001$  [6].

В 80-х гг XXв была выдвинута теория о роли инсулинорезистентности в развитии АГ. Очевидно, что в первую очередь речь идет об АГ, связанной с каскадом метаболических нарушений, т.к. эссенциальная гипертензия имеет более широкие патогенетические механизмы развития [7]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в разные годы, было продемонстрировано, что распространенность АГ в России составляет в среднем 40% [4].

По данным наблюдательного исследования в 4 регионах Российской Федерации (Краснодарском крае, Омской и Рязанской областях, Республике Карелия) распространенность АГ составила 44,2%, что статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин (49,1% vs 39,9%;  $p < 0,0005$ ). Необходимо подчеркнуть, что за последние годы осведомленность о наличии заболевания и контроль уровня АД заметно улучшились. Осведомленность о наличии АГ выше среди женщин — 76,8% vs 69,4% мужчин, среди неосведомленных преобладают лица с АГ I степени. Принимают антигипертензивную терапию чаще женщины, чем мужчины (65,5% vs 41,8%). Также необходимо добавить, что социальные и поведенческие факторы заметно влияют на динамику заболеваемости и развития осложнений [8].

В настоящем исследовании совокупная частота гипертензии в обследованной популяции согласуется с данными других исследований [8-10]. При этом в отдельных городах также не отслеживаются гендерные различия.

Одним из значимых органов-мишеней при АГ рассматривается миокард с развитием ГЛЖ [11]. По данным проспективных исследований она, будучи патогенетически связанной с АГ, выступает в качестве не-

зависимого ФР ССЗ. С другой стороны, регресс ГЛЖ может служить в качестве одного из индикаторов эффективного лечения АГ [12, 13]. В настоящем исследовании у каждого третьего обследованного выявлены ЭКГ критерии ГЛЖ. Частота ГЛЖ оказалась в среднем на 8% меньше, чем распространенность АГ. Гендерные различия по ГЛЖ повторяют закономерности по частоте АГ. Однако обращает внимание тот факт, что в некоторых городах ее частота отличается, что может быть обусловлено как выраженностью самой АГ, с одной стороны, так и эффективностью проведенной антигипертензивной терапии. Во Владимире ГЛЖ как среди мужчин, так и среди женщин оказалась на 50% меньше по сравнению с другими городами. Также отмечается меньшая частота ГЛЖ среди мужчин по сравнению с женщинами в Юрьеве-Польском.

### Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YV, et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Syst. Hypertens. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
5. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
6. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal

### Заключение

В обследованной популяции мужчин и женщин Владимирской области распространенность ожирения и АГ оказались сопоставимы. Частота ожирения и АО имеет гендерные различия за счет большей выраженности среди женщин. Гипертония также с большой вероятностью ассоциируется с ГЛЖ.

Очевидно, что для коррекции ожирения и АГ изменение образа жизни на популяционном уровне должно сочетаться с применением антигипертензивной терапии для достижения целевых уровней АД и регресса ГЛЖ.

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

- of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в Российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
7. Hadjicacem F, Triki F, Frikha H, et al. Masked arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence, associated factors and cardiovascular impact. Ann Cardiol Angeiol. 2022;71(3):136-40. doi:10.1016/j.ancard.2021.10.018.
8. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, 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.
9. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. Curr Atheroscler Rep. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.
10. Redfern A, Peters SA, Luo R, et al. Sex differences in the awareness, treatment, and control of hypertension in China: a systematic review with meta-analyses. Hypertension Research. 2019;42(2):273. doi:10.1038/s41440-018-0154-x.
11. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(5-6):446-55. doi:10.1016/j.pcad.2018.11.002.
12. Bacharova L, Estes EH. Left Ventricular Hypertrophy by the Surface ECG. J Electrocardiol. 2017;50(6):906-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.06.006.
13. Oikonomou E, Theofilis P, Mpahara A, et al. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria in echocardiographic diagnosis of different patterns of left ventricular hypertrophy. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020;25(3):e12728. doi:10.1111/anec.12728.



## Прогностическая роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением

Сваровская А. В.<sup>1</sup>, Астанин П. А.<sup>2,3</sup>, Тепляков А. Т.<sup>1</sup>, Вендэ А. Д.<sup>4</sup>, Огуркова О. Н.<sup>1</sup>, Гарганеева А. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить прогностическую роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в качестве маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с абдоминальным ожирением (АО).

**Материал и методы.** В проспективное исследование, длившееся 12 мес., включено 68 пациентов с диагнозом ИБС, госпитализированных в стационар для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Медиана возраста составила 61 [55;65] год. В зависимости от наличия ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения (1999) пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 30 пациентов с АО, во 2 группу — 38 пациентов без ожирения. Пациентам выполняли измерение окружности талии и окружности бёдер, вычисляли отношение. Определяли показатели липидного спектра, концентрацию NGAL. В ходе исследования рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс висцерального ожирения (ИВО), индекс триглицериды (ТГ)/глюкоза, индекс накопления продуктов липидов (ИНПЛ), метаболический индекс (МИ), соотношение ТГ/холестерин липопротеидов высокой плотности. В течение этого периода собирались информация о течении заболевания и исходах вмешательства. Через 12 мес. выполнено расширенное клинико-инструментальное исследование для оценки конечных точек.

**Результаты.** За период наблюдения неблагоприятные СССР в 1 группе пациентов зарегистрированы у 33,3% пациентов, а во 2 группе — у 26,3%. В группе пациентов с ожирением установлены более высокие значения антропометрических индексов и уровня NGAL. Концентрация NGAL имеет наибольшую корреляцию с ИМТ, МИ, ИНПЛ и несколько меньшую с уровнями общего холестерина и ИВО. Установлено, что значение NGAL >47,1 нг/мл является предиктором риска развития неблагоприятных СССР у пациентов с ИБС и ожирением после ЧКВ. **Заключение.** Таким образом, NGAL имеет наибольшую корреляционную связь со следующими индексами: ИМТ, МИ, ИНПЛ, общего холестерина и ИВО. Установлено, что значение NGAL >47,1 нг/мл является предиктором риска развития неблагоприятных СССР у пациентов с ИБС и ожирением после ЧКВ. NGAL может служить перспективным маркером в отношении прогнозирования неблагоприятных СССР. Проводя мониторинг данного биомаркера, одновременно, уже на этапе госпитализации в стационар, можно судить о степени вероятности возникновения неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС и АО, в т.ч. перенесших ЧКВ.

**Ключевые слова:** ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин, абдоминальное ожирение, ишемическая болезнь сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Сваровская А. В.\* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Астанин П. А. — аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики, сотрудник (аналитик данных) института цифровой трансформации медицины, м.н.с. лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих, ORCID: 0000-0002-1854-8686, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Вендэ А. Д. — студент 5 курса, лечебный факультет, ORCID: 0000-0001-8661-4799, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kuznecova-alla@list.ru

АО — абдоминальное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, МИ — метаболический индекс, ОБ — окружность бёдер, ОПП — острое почечное повреждение, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NGAL — ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин.

Рукопись получена 30.03.2023

Рецензия получена 07.04.2023

Принята к публикации 12.04.2023



**Для цитирования:** Сваровская А. В., Астанин П. А., Тепляков А. Т., Вендэ А. Д., Огуркова О. Н., Гарганеева А. А. Прогностическая роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5416. doi:10.15829/1560-4071-2023-5416. EDN TZYRWU

## Prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with coronary artery disease and abdominal obesity

Svarovskaya A. V.<sup>1</sup>, Astanin P. A.<sup>2,3</sup>, Teplyakov A. T.<sup>1</sup>, Vende A. D.<sup>4</sup>, Ogurkova O. N.<sup>1</sup>, Garganeeva A. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of adverse cardiovascular events (CVEs) in patients with coronary artery disease (CAD) associated with abdominal obesity (AO).

**Material and methods.** This 12-month prospective study included 68 patients diagnosed with CAD who were hospitalized for elective percutaneous coronary intervention (PCI). The median age was 61 [55;65] years. Depending on the presence of obesity according to the World Health Organization (1999) criteria,

patients were divided into 2 groups. The 1<sup>st</sup> group included 30 patients with AO, while the 2<sup>nd</sup> group — 38 patients without obesity. Patients were measured for waist circumference and hip circumference, and waist-to-hip ratio was calculated. Lipid profile and NGAL concentration were determined. During the study, body mass index (BMI), visceral adiposity index (VAI), triglycerides (TG)/glucose index, lipid accumulation product (LAP), metabolic index (MI), TG to high-density lipoprotein cholesterol ratio (HDL-C). During this period, data was collected on the disease

course and intervention outcome. After 12 months an extended examination was performed to assess the endpoints.

**Results.** During the follow-up period, unfavorable cardiovascular events in the 1<sup>st</sup> group of patients were registered in 33,3% of patients, and in the 2<sup>nd</sup> group — in 26,3%. In the group of patients with obesity, higher values of anthropometric indices and NGAL were established. The concentration of NGAL has the highest correlation with BMI, MI, LAP and slightly less with total cholesterol and VAI levels. The analysis showed that NGAL >47,1 ng/ml is a predictor of adverse CVEs in patients with CAD and obesity after PCI.

**Conclusion.** Thus, NGAL has the highest correlation with the following indices: BMI, MI, LAP, total cholesterol, and VAI. NGAL >47,1 ng/ml is a predictor of adverse CVEs in patients with CAD and obesity after PCI. NGAL may serve as a promising marker for predicting adverse CVEs. This biomarker already at the stage of hospitalization can assess the risk adverse outcomes in patients with CAD and AO, including those who underwent PCI.

**Keywords:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin, abdominal obesity, coronary artery disease.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow; <sup>4</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Svarovskaya A. V.\* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Astanin P. A. ORCID: 0000-0002-1854-8686, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Vende A. D. ORCID: 0000-0001-8661-4799, Ogurkova O. N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

\*Corresponding author:  
kuznecova-alla@list.ru

**Received:** 30.03.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 12.04.2023

**For citation:** Svarovskaya A. V., Astanin P. A., Teplyakov A. T., Vende A. D., Ogurkova O. N., Garganeeva A. A. Prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with coronary artery disease and abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5416. doi:10.15829/1560-4071-2023-5416. EDN TZYRWU

### Ключевые моменты

#### Что уже известно о предмете исследования?

- Диагностическая и прогностическая значимость липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в отношении острого почечного повреждения изучалась во многих работах, но его роль в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний требует дальнейшего изучения.

#### Что нового?

- Установлено, что NGAL может служить перспективным маркером в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

#### Возможный вклад в клиническую практику

- Проводя мониторинг концентрации NGAL на этапе госпитализации в стационар, можно судить о степени вероятности возникновения осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением, в т.ч. перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Ожирение является одним из основных факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваемость и смертность от которой лидируют среди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Диагностика и лечение ИБС достаточно хорошо разработаны, но при ведении пациентов с коморбидными болезнями часто возникают трудности. Особое место среди сопутствующих заболеваний занимает весьма распространенная хроническая болезнь почек, которую относят к большим ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. При этом нарушение функции почек является важным независимым ФР развития та-

### Key messages

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

- The diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute kidney injury has been studied in many studies, but its role as a biomarker of cardiovascular disease requires further study.

#### What might this study add?

- The study showed that NGAL can serve as a promising predictor of adverse cardiovascular events.

#### How might this impact on clinical practice?

- NGAL monitoring already at the stage of hospitalization can assess the risk adverse outcomes in patients with coronary artery disease and abdominal obesity, including those after percutaneous coronary intervention.

ких сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фатальные аритмии [4]. Хроническая болезнь почек признана эквивалентом ИБС по риску сердечно-сосудистых осложнений. Снижение скорости клубочковой фильтрации является таким же значимым ФР, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс ХСН [5].

С увеличением числа пациентов с ХСН возрастает заболеваемость и распространенность острого повреждения почек (ОПП) [6]. Повышение сывороточного креатинина в настоящее время является золотым стандартом в диагностике ОПП. Однако его концентрация изменяется в течение 2-3 дней после установления диагноза ОПП, в результате чего креатинин сыворотки не является ранним маркером ОПП, а уровень ассоциированного с желатиназой нейтрофилов липокалина (NGAL) повышается в те-

чение 2 ч. В связи с этим, NGAL зарекомендовал себя как один из лучших маркеров для ранней диагностики ОПП [7].

NGAL прогнозирует общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХСН [8] и выступает в качестве маркера тяжести ССЗ [9]. Проведенное в 2018г группой ученых из Турции одноцентровое ретроспективное исследование также показало, что уровни NGAL в плазме могут быть надежно использованы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения, а также для ранней диагностики дисфункции почек [10]. В групповом анализе пациентов с кардиохирургическими вмешательствами самые высокие значения NGAL были связаны с большей вероятностью прогрессирующего ОПП. Повышенный уровень NGAL предсказывал исходы госпитализации и высокую смертность независимо от наличия выраженного ОПП [11].

Таким образом, диагностическая и прогностическая значимость NGAL в отношении ОПП изучалась во многих работах, но его роль в качестве биомаркера ССЗ требует дальнейшего изучения. Существует необходимость поиска и изучения ранних маркеров неблагоприятного исхода, в т.ч. NGAL у пациентов с ИБС после стентирования коронарных артерий, что будет способствовать лучшему влиянию на прогноз, улучшению продолжительности и качества жизни, а также позволит снизить экономические затраты на лечение данной категории больных.

Цель — изучить прогностическую роль NGAL в качестве маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ИБС, ассоциированной с абдоминальным ожирением (АО).

### Материал и методы

В исследование включено 68 пациентов с документированным диагнозом ИБС, госпитализированных в стационар для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в среднем возрасте 61 [55;65] год. В зависимости от наличия ожирения (Всемирная организация здравоохранения, 1999) пациенты были распределены на 2 группы: 1 группу составили 30 пациентов с АО, во 2 группу вошли 38 пациентов без ожирения.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ИБС, наличие показаний для планового ЧКВ.

Критерии исключения: больные с неконтролируемой артериальной гипертензией, перенесшие в течение 6 мес. острые коронарные или цереброваскулярные события, а также с онкологическими, гематологическими и иммунными заболеваниями.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобре-

но локальным этическим комитетом. Пациентам выполняли измерение антропометрических индексов: окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), затем вычисляли отношение ОТ/ОБ. Забор венозной крови проводили до ЧКВ, определяли показатели липидного спектра ферментативным колориметрическим методом. Концентрацию NGAL в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human NGAL Rapid ELISA Kit (KIT 037) (BioPorto Diagnostics, Дания). Референсные значения NGAL составляли 37-106 нг/мл в соответствии с инструкцией производителя. Рассчитывали следующие индексы:

**Индекс массы тела (ИМТ):**

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса (кг)}}{(\text{рост (м)})^2}$$

**Индекс висцерального ожирения (ИВО):**

$(\text{ОТ}/(39,68+(1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{триглицериды (ТГ)}/1,03) \times (1,31/\text{холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)})$  — для мужчин,  
 $(\text{ОТ}/(36,58+(1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС-ЛВП})$  — для женщин.

**Индекс ТГ/глюкоза** (логарифмическое соотношение уровней ТГ и глюкозы плазмы крови натощак) рассчитывали по формуле:

$$\text{Ln} (\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)})/2.$$

**Индекс накопления продуктов липидов (ИНПЛ):**  
 ИНПЛ для мужчин =  $(\text{ОТ (см)} - 65) \times (\text{ТГ (ммоль/л)})$ ,  
 ИНПЛ для женщин =  $(\text{ОТ (см)} - 58) \times (\text{ТГ (ммоль/л)})$ .

**Соотношение ТГ/ХС-ЛВП**

**Метаболический индекс (МИ)** =  $(\text{ТГ (ммоль/л)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)})/\text{ХС-ЛВП}^2$  (ммоль/л).

Период наблюдения составил 12 мес. после реваскуляризации. В течение этого периода собиралась информация о течении заболевания и исходах вмешательства. Через 12 мес. выполнено расширенное клинично-инструментальное исследование для оценки конечных точек.

Конечные точки регистрировались при наступлении одного из следующих событий: смерть от всех причин, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация, появление/прогрессирование стенокардии, прогрессирование ХСН, возникновение ишемии по данным неинвазивных тестов, тромбоз/рестеноз стента по данным коронарографии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) — медианы и интерквартильного размаха (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub> — 25-й и 75-й процентиля), качественные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни,

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика больных, Me [Q25; Q75]

Показатель	1 группа (с АО), n=30	2 группа (без АО), n=38	p
Пол (м/ж)	24/6	31/7	0,77
Возраст, годы	60 [55;65]	61 [55;67]	0,47
Стаж ишемической болезни сердца, мес.	6 [5;10]	5,5 [3;8]	0,29
Клиническая характеристика, абс. число (%):			
Стенокардия напряжения II ФК	4 (13,33)	8 (21,06)	0,67
Стенокардия напряжения III ФК	23 (76,67)	28 (73,69)	0,65
Стенокардия напряжения IV ФК	3 (10)	6 (5,27)	0,52
ФК сердечной недостаточности (NYHA):			
II ФК	20 (66,67)	27 (71,06)	0,46
III ФК	10 (33,33)	11 (28,95)	0,63
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	22 (73,30)	24 (63,16)	0,33
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	28 (93,30)	38 (100)	0,92
Сахарный диабет, абс. число (%)	16 (53,3)	15 (39,5)	0,59
Табакокурение, абс. число (%)	8 (27)	6 (15,79)	0,11
СКФ (СКД-EP1): мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,3 [63,5;85,9]	74,2 [61,86;2]	0,63

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс.

критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по функциональному классу ХСН, наличию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, скорости клубочковой фильтрации (табл. 1).

По частоте применения основных групп лекарственных препаратов также различий не было выявлено (табл. 2).

По характеру поражения коронарного русла группы были сопоставимы. У пациентов преобладало двухсосудистое поражение коронарного русла (табл. 3).

В течение периода наблюдения неблагоприятные ССС в 1 группе установлены в 33,3% случаев. Так, был зарегистрирован 1 (3,3%) случай внезапной смерти, 3 (10%) случая развития острого коронарного синдрома, включая 1 (3,3%) ИМ, у 4 (13,3%) пациентов выполняли повторную реваскуляризацию вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза. Кроме того, у 2 (6,6%) больных отмечали рецидив стенокардии, связанный с рестенозом стента.

Во 2 группе пациентов с ИБС без ожирения частота комбинированной конечной точки составила 26,3% (10 пациентов). В 1 случае (2,6%) зафиксировали кардиальную смерть вследствие прогрессирования ХСН.

У части пациентов отмечали рецидив стенокардии ( $n=8$ ), однако ангиографически подтвержденный рестеноз стента выявили у 5 пациентов. У 1 пациента (2,6%) развилось острое нарушение мозгового кровообращения.

Исходно показатели липидного спектра крови в обеих группах статистически значимо ( $p=0,04$ ) различались по уровню общего холестерина (ОХС) — 6,22 [5,23;6,79] ммоль/л в 1 группе и 5,79 [5,12;6,02] ммоль/л во 2 группе, а также по уровню ХС-ЛВП — 0,99 [0,84;1,05] ммоль/л и 1,13 [0,92;1,18] ммоль/л, соответственно. Уровень NGAL также был статистически значимо выше в группе больных с ожирением ( $p=0,03$ ) (табл. 4).

В группе пациентов с ожирением установлены более высокие значения ИМТ, ИВО, отношения ОТ/рост, индекса ТГ/глюкоза, ИНПЛ, по сравнению с пациентами 2 группы (табл. 5).

Показано, что концентрация NGAL имеет наибольшую корреляцию с ИНПЛ ( $r=0,658$ ,  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $r=0,45$ ,  $p=0,0003$ ), с МИ ( $r=0,52$ ,  $p=0,001$ ) и несколько меньшую с уровнями ОХС ( $r=0,45$ ,  $p=0,0003$ ) и с ИВО ( $r=0,34$ ,  $p=0,006$ ). Таким образом, доказано, что практически все метаболические параметры имеют корреляционную связь между собой.

В рамках однофакторного регрессионного анализа изучен большой перечень факторов, которые могли быть ассоциированы с конечной точкой. Установлено, что ИВО (отношение шансов (ОШ) 1,91; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,011-3,281;  $p=0,04$ ), ИМТ (ОШ 2,14; 95% ДИ: 1,036-4,492;  $p=0,02$ ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ОШ 4,659; 95% ДИ: 3,529-7,686;  $p=0,006$ ) и NGAL (ОШ 8,21; 95% ДИ: 4,312-10,769;  $p=0,000$ ) являются прогностически значимыми факторами.

Таблица 2

Сравнительная характеристика получаемой терапии в группах, абс. число (%)

Терапия	1 группа (с АО), n=30	2 группа (без АО), n=38	p
БАБ	27 (90)	36 (94,7)	0,37
Нитраты	10 (33,3)	12 (31,6)	0,31
иАПФ	28 (93,3)	33 (86,8)	0,99
БРА	2 (6,6)	4 (10,5)	0,08
Диуретики	12 (40)	16 (42,1)	0,97
Клопидогрел	22 (73,3)	30 (78,9)	0,33
Ацетилсалициловая кислота	30 (100)	38 (100)	0,79
Статины	29 (96,7)	62 (94,7)	0,45
Антагонисты кальция	18 (60)	17 (44,7)	0,65
Антикоагулянты	11 (36,7)	11 (28,9)	0,09
Тикагрелор	8 (26,7)	10 (26,3)	0,16
Антагонисты рецепторов к альдостерону	7 (23,3)	6 (15,8)	0,17

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

Характеристика поражения коронарного русла

Терапия	1 группа (с АО), n=30	2 группа (без АО), n=38	p
SYNTAX, баллы, Ме [Q25; Q75]	16,9 [9,23;18,5]	17,3 [11,2;22,6]	0,29
Поражение коронарных артерий: 1-/2-/3-сосудистое поражение, %	12,5/64,9/22,6	10,1/71,6/18,3	0,09
Количество стентов на 1 больного, Ме [Q25; Q75]	2 [1;3]	1,9 [1;3]	0,22
Бифуркационное поражение, %	11 (36,7)	3 (36,8)	0,74
Полная/неполная реваскуляризация, %	90/10	92,1/7,9	0,65

**Сокращение:** АО — абдоминальное ожирение.

Таблица 4

Показатели липидного профиля у пациентов с ИБС, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1 группа (с АО), n=30	2 группа (без АО), n=38	p
ОХС, ммоль/л	6,22 [5,23;6,79]	5,79 [5,12;6,02]	0,04
ТГ, ммоль/л	2,48 [1,84;2,99]	1,92 [1,14;2,79]	0,23
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,25 [2,29;4,32]	2,63 [2,33;3,92]	0,33
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,99 [0,84;1,05]	1,13 [0,92;1,18]	0,01
NGAL, нг/мл	18,6 [14,9;21,3]	13,12 [10,3;17,6]	0,03

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов.

Таблица 5

Сравнительная характеристика МИ, Ме [Q25; Q75]

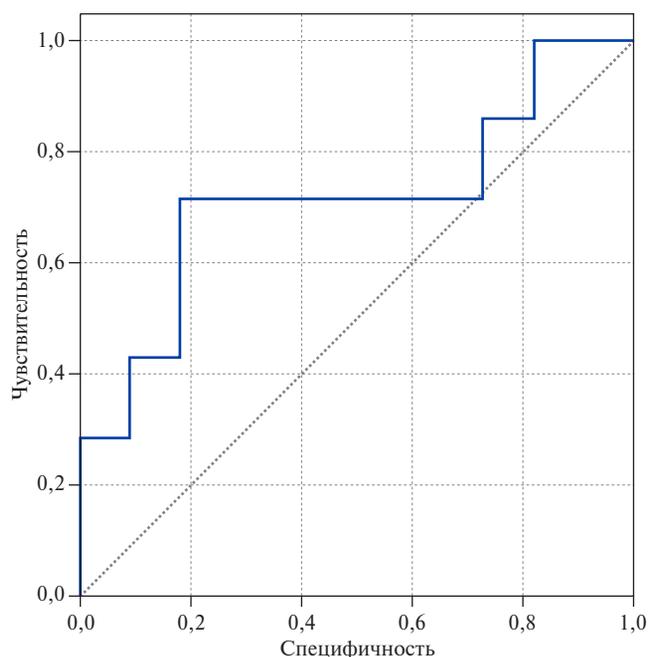
Показатель	1 группа (с наличием АО), n=30	2 группа (без АО), n=38	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,81 [31,25;35,17]	24,62 [23,37;24,55]	<0,001
ИВО	2,81 [2,16;3,48]	1,18 [0,71;1,53]	<0,001
ТГ/ХС-ЛВП	1,52 [0,91;2,17]	3,67 [2,66;3,11]	<0,001
Индекс ТГ/глюкоза	8,97 [8,60; 9,16]	9,78 [9,50;9,96]	<0,001
ИНПЛ	57,32 [36,60;77,51]	112,84 [88,30;144,42]	<0,001

**Примечание:** данные представлены как Ме [Q25; Q75], n (%).

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

С целью определения критических значений для количественных предикторов были построены ROC-кривые с определением значений, увеличивающих

вероятность развития неблагоприятных ССС после коронарной реваскуляризации. Показатели ИМТ, ИВО, холестерина липопротеидов низкой плотно-



— ROC-кривая для текстовой выборки (AUC=0,714)

**Рис. 1.** Пороговые значения NGAL, увеличивающие вероятность развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и АО после коронарной реваскуляризации.

сти не отличались высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под ROC-кривой 0,5-0,6 и соответствует низкому качеству модели. Установлено, что значение NGAL >47,1 нг/мл является предиктором риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и АО после коронарной реваскуляризации (площадь под ROC-кривой 0,714, чувствительность — 71%, специфичность — 67%; 95% ДИ: 0,587-0,716;  $p=0,04$ ) (рис. 1).

### Обсуждение

Несмотря на профилактические и терапевтические усилия, заболеваемость и смертность от ССЗ остается высокой. Следовательно, необходимы новые биомаркеры для выявления пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных ССС, которые могут определить терапевтические стратегии для улучшения прогноза [12]. В настоящем исследовании NGAL (маркер повреждения почечных канальцев) продемонстрировал диагностическую значимость в развитии неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и АО, однако его роль остается до конца не изученной.

В атеросклеротических бляшках тромбообразование инициируется разрывом покрышки бляшки или эрозией эндотелия, при этом воспалительная активность внутри бляшки способствует нестабильности и разрушению бляшки. Атерома содержит медиаторы воспаления, которые ингибируют рост гладкой му-

скулатуры и продукцию коллагена, усиливают активность матриксной металлопротеиназы. Это также делает атеросклеротические бляшки нестабильными и уязвимыми, что может привести к их разрыву [13].

В исследовании Soylu K, et al. (2015) оценивали связь между уровнями NGAL и показателями риска неблагоприятных ССС у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в сравнении со здоровыми лицами. В группе больных наблюдались высокие уровни NGAL, высокочувствительного С-реактивного белка и лейкоцитов. Кроме того, NGAL положительно коррелировал со шкалой GRACE, при этом тяжесть ИБС оценивали по шкале Gensini [14]. Эти данные подтверждены у пациентов с острым ИМ, у которых показано, что уровень NGAL и лейкоцитов в плазме выше, чем у пациентов со стабильной ИБС [15, 16], однако корреляции между концентрацией NGAL плазмы и шкалой Gensini получено не было.

Большинство исследований выполнено у пациентов с ИМ. Имеются немногочисленные публикации у пациентов со стабильной ИБС. Согласно данным нашего исследования показано, что концентрация NGAL является независимым прогностическим фактором в отношении риска развития неблагоприятных ССС у пациентов после коронарной реваскуляризации. Это подтверждается и в исследовании Woitas RP, et al. (2017) в котором установлено, что у пациентов с нестабильной и стабильной ИБС концентрация NGAL в плазме независимо связана со смертностью от всех причин, а также со смертностью от ССЗ после поправки на обычные ФР. Однако при поправке на уровень креатинина NGAL не предсказывал смертность ни от всех причин, ни от ССЗ [17].

В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что воспаление и дегградация матрикса в миокарде играет патогенетическую роль при ХСН, и может быть связано с NGAL. В недавнем исследовании прогностическая ценность исходного уровня NGAL оценивалась у 61 пациента с ХСН. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН в течение 10,6 мес. наблюдения. У 15 больных, достигших конечной точки, наблюдались более высокие исходные концентрации NGAL. В исследовании сделан вывод, что NGAL плазмы может быть предиктором неблагоприятного исхода у больных с ХСН. Кроме того, сообщалось о положительной корреляции между NGAL плазмы и креатинином, но никакой связи между NGAL и N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом не наблюдалось [18]. Этот вывод согласуется с данными, которые не показали какой-либо связи между NGAL и N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом [19]. Мы установили корреляционную взаимосвязь с МИ ожирения, но взаимосвязи с уровнем креатинина установлено не было.

Дальнейшее изучение и применение в клинической практике современных биомаркеров позволит повысить чувствительность и специфичность методики оценки неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС, ассоциированной с АО, и улучшить риск-стратификацию. Вместе с тем, данное исследование имеет ряд ограничений: разнородность выборки, небольшой период наблюдения, одноцентровое, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с оценкой уровня NGAL как исходно, так и в процессе проспективного наблюдения. В идеале повторные измерения могут позволить отслеживать прогрессирование заболевания. Кроме того, этот подход может представить дополнительную информацию о корреляции с другими воспалительными биомаркерами, а также повысить прогностическую ценность NGAL.

### Литература/References

1. Chumakova GA, Kuznetsova Tyu, Druzhilov MA, et al. VISCERAL ADIPOSITY AS A GLOBAL FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружиллов М. А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
2. Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2746. (In Russ.) Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728-8800-2021-2746.
3. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-renalprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
4. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney International. 2014;85(6):1303-9. doi:10.1038/ki.2014.31.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000;102:203-10.
6. Spinar J, Ludka O, Dusek L, et al. Neurohumoral activity, heart failure and prognosis in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis. Kidney Blood Press Res. 2007;30:347-57. doi:10.1159/000107797.
7. Lábra K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Kidney Blood Press Res. 2018;43:1865-77. doi:10.1159/000495819.
8. Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA. J Intern Med. 2012;271:436-43. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02503.x.
9. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. Eur Heart J. 2011;32:2705-12. doi:10.1093/eurheartj/ehr190.
10. Balkanay OO, Goksedef D, Omeroglu SN, et al. The Reliability of the Use of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in the Assessment of Renal Functions after Coronary Artery Bypass Grafting. Cardiol Res Pract. 2018;7291254. doi:10.1155/2018/7291254.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что уровень NGAL имеет наибольшую корреляционную связь со следующим индексами: ИМТ, МИ, ИНПЛ, ОХС и ИВО. NGAL может служить перспективным маркером в отношении прогнозирования риска развития неблагоприятных ССС. Проводя мониторинг данного биомаркера, заблаговременно, уже на этапе госпитализации в стационар, можно судить о степени вероятности возникновения осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС и АО, в т.ч. перенесших ЧКВ.

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

11. Lin H, Scherzer R, Philbrook HT, et al. Group analysis identifies differentially elevated biomarkers with distinct outcomes for advanced acute kidney injury in cardiac surgery. Biomark Med. 2017;11:1091-102. doi:10.2217/bmm-2017-0060.
12. Svarovskaya AV, Teplyakov AT, Gusakova AM, et al. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. Kardiologiya. 2020;60(8):98-105. (In Russ.) Сваровская А. В., Тепляков А. Т., Гусакова А. М. и др. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. Кардиология. 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473:317-25. doi:10.1038/nature10146.
14. Soyul K, Aksan G, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. Anatol J Cardiol. 2015;15:450-5. doi:10.5152/akd.2014.5513.
15. Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2011;22:333-8. doi:10.1097/MCA.0b013e3283472a71.
16. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2012;60:339-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.017.
17. Woitas RP, Schrnagl H, Kleber ME, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are U-shaped in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study-Impact for mortality. PLoS One. 2017;12:e0171574. doi:10.1371/journal.pone.0171574.
18. Villacorta H, Santos RA, Marroig MA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with heart failure. Rev Port Cardiol. 2015;34:473-8. doi:10.1016/j.repc.2015.02.003.
19. Lindberg S, Jensen JS, Mogelvang R, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the general population: association with inflammation and prognosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2135-42. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303950.



## Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь

Медведева Е. А.<sup>1</sup>, Григоренко Е. А.<sup>1,2</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>

В статье отражены современные аспекты гиполипидемической терапии, основанные на оценке сердечно-сосудистого риска и возможностях трехкомпонентной терапии, включающей статины, эзетимиб и инклисиран.

Представлены собственные данные по применению препарата инклисиран у пациентов с нарушениями липидного обмена в рамках вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Описана динамика уровня липопротеидов низкой плотности в разные сроки после инъекции. Обсуждаются возможности для использования инновационной гиполипидемической терапии у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

Дополнительное назначение инклисирана к терапии статинами и эзетимибом является безопасным и приводит к уменьшению уровня липопротеидов низкой плотности более, чем на 50% от исходных значений в общей популяции.

**Ключевые слова:** инклисиран, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, комплаентность, сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия, трансплантация печени.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; <sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.

Медведева Е. А.\* — к.м.н., доцент, зав. отделом консультативной работы и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7572-8264, Григоренко Е. А. — к.м.н., доцент, зам. директора по международному сотрудничеству и аналитической работе, профессор кафедры кардиологии и вну-

тренних болезней, ORCID: 0000-0002-8120-6267, Митьковская Н. П. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9088-721X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena-samonina@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОВ — огибающая ветвь, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭБД — эндоваскулярная баллонная дилатация, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 30.03.2023

Рецензия получена 07.04.2023

Принята к публикации 12.04.2023



**Для цитирования:** Медведева Е. А., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN WBLZLY

## Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus

Medvedeva E. A.<sup>1</sup>, Grigorenko E. A.<sup>1,2</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>

The article reflects modern aspects of lipid-lowering therapy, based on the assessment of cardiovascular risk, and the possibilities of triple therapy, including statins, ezetimibe, and inclisiran.

We present our own data on the use of the drug inclisiran in patients with lipid metabolism disorders in the framework of secondary and primary cardiovascular prevention. Low-density lipoprotein levels at different times after the injection is described. The potential of innovative lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the long-term postoperative period are discussed.

The addition of inclisiran to statin and ezetimibe therapy is safe and leads to a decrease in low-density lipoprotein levels by more than 50% of baseline values in the general population.

**Keywords:** inclisiran, cardiovascular prevention, compliance, cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, liver transplantation.

**Relationships and Activities:** none.

Болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре общей заболеваемости в мире. Основными модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза являются дислипидемия, артери-

<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; <sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

Medvedeva E. A.\* ORCID: 0000-0001-7572-8264, Grigorenko E. A. ORCID: 0000-0002-8120-6267, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X.

\*Corresponding author: elena-samonina@yandex.ru

**Received:** 30.03.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 12.04.2023

**For citation:** Medvedeva E. A., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN WBLZLY

альная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД) и ожирение.

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза в клинической практике подчеркивают необходимость оценки об-

щего сердечно-сосудистого риска (ССР), т.к. установлено, что чем выше риск, тем требуется более интенсивное воздействие на модифицируемые факторы риска [1].

На протяжении последних десятилетий основное место в липидснижающей терапии прочно заняли статины, эффективность которых доказана во многих клинических исследованиях. Статины достоверно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 1,0 ммоль/л [2-4]. Относительное снижение ССР при первичной профилактике сопоставимо с таковым при вторичной профилактике. Статины являются безопасным классом препаратов, вместе с тем в ходе наблюдательных исследований периодически регистрируются статин-ассоциированные мышечные симптомы в виде миопатии у ~9,4% пациентов или увеличение уровня печеночных трансаминаз в 2% случаев [3, 5]. Развитие нежелательных явлений ограничивает применение статинов в высоких дозах, что приводит к недостижению целевых значений ЛНП и к проблеме остаточного ССР, что требует назначения комбинированного лечения.

Вторым компонентом липидснижающей терапии является эзетимиб — ингибитор абсорбции холестерина в тонком кишечнике. В крупных рандомизированных клинических исследованиях было показано, что комбинированная терапия статином и эзетимибом снижает уровень ЛНП значительно эффективнее, чем монотерапия статинами. Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина, содержащегося в пище и желчи, на уровне ворсинчатой каймы кишечника, не оказывая влияния на абсорбцию жирорастворимых питательных веществ. Подавляя всасывание, эзетимиб уменьшает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что, в свою очередь, ведет к увеличению клиренса ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ЛНП на 15-22% [2, 6]. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимально переносимой дозе, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

К гиполипидемическим препаратам относится новый класс — ингибиторы пропротеиновой конвер-

тазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), действие их направлено на белок (PCSK9), вовлеченный в контроль экспрессии рецепторов ЛНП. Открытие механизма действия PCSK9 определило разработку стратегий для ее ингибирования. Наиболее перспективным и успешным оказалось создание моноклональных антител к данному ферменту. В настоящее время доступны данные по трем препаратам группы: алирокумаб, эволокумаб и бокоцизумаб. В Республике Беларусь отсутствуют лекарственные средства данного класса.

Наиболее современным подходом к подавлению PCSK9 является РНК-интерференция. Механизм РНК-интерференции связан со способностью выключать синтез PCSK9 в гепатоцитах на этапе подготовки к сборке данного белка, что обеспечивает непосредственное устранение основной причины развития гиперхолестеринемии. После проникновения в гепатоцит инклизирин поступает внутрь эндосом, где формируется депо препарата, из эндосом он медленно высвобождается обратно в цитоплазму, где его направляющая цепь связывается с РНК-индуцируемым комплексом выключения гена (RISC — рибонуклеопротеиновый комплекс, служащий матрицей для распознавания комплементарной мРНК-мишени, активации РНКазы и расщепления мРНК-мишени) [7]. В ходе ранних этапов разработки был продемонстрирован уникальный эффект молекулы в долгосрочном удержании низких уровней ЛНП и PCSK9. В группе клинических исследований III фазы ORION 9, 10, 11 было установлено, что назначение инклизирана приводит к снижению уровня ЛНП на 50-58% как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [8, 9]. По результатам двух независимых метаанализов на основе выборки в 3660 человек инклизирин показал снижение на 25% за 1,5 года применения риска больших сердечно-сосудистых событий, куда вошли нефатальный и фатальный инфаркт миокарда, нефатальный и фатальный инсульт [10, 11]. Профиль безопасности инклизирана был сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения. В настоящее время препарат зарегистрирован в 60 странах, в т.ч. США, Великобритании, Европейском союзе. Регистрация в Республике Беларусь инклизирана с торговым названием "Сибрава" состоялась 10.08.2021г. Стоит отметить, что в Российской Федерации регулятор в лице Минздрава зарегистрировал препарат под МНН "инклизирин" 13.04.2022г.

В РНПЦ "Кардиология" с 25.01.2022 введение инклизирана доступно в рамках осуществления платных медицинских услуг: применение лекарственного средства инклизирин (Сибрава) для лечения пациентов с нарушениями липидного обмена с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-со-

Таблица 1

**Характеристика пациентов из группы вторичной профилактики  
сердечно-сосудистых осложнений**

Пациент (номер)	Пол	Возраст, лет	Основной диагноз	Категория ССР	Причина назначения препарата инклизиран	Базисная терапия (МНН, мг)	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л					НЯ
							Исторически макс. уровень	Накануне 1-ой инъекции инклизирана	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1	М	66	Мультифокальный атеросклероз. АКШ	Очень высокий	Непереносимость	Розувастатин 10 Эзетимиб 10	6,64	4,4	0,51	2,02	2,26	Нет
2	Ж	66	ИБС: нестабильная стенокардия. Стентирование КА	Очень высокий	Непереносимость	Розувастатин 10 Эзетимиб 10	4,4	3,9	2,59	1,9	1,76	Нет
3	М	47	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА	Очень высокий	Непереносимость на фоне увеличения печеночных трансаминаз	Эзетимиб 10	4,9	4,19	3,86	3,11	2,04	Нет
4	М	68	Мультифокальный атеросклероз. Стентирование ВСА. ОНМК	Экстремальный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	4,8	4,64	2,75	0,42	2,77	Нет
5	М	39	ИБС. Инфаркт миокарда	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	3,0	2,62	1,0	0,9	1,0	Нет
6	М	69	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	4,2	3,99	1,19	1,0	1,2	Нет
7	Ж	77	Мультифокальный атеросклероз. АКШ	Экстремальный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Симвастатин 20 Эзетимиб 10	4,4	2,25	1,06	1,0		Нет
8	М	73	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	3,8	2,06	–	0,73		Нет
9	М	65	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	3,8	1,56	0,9			Нет
10	М	64	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	4,9	3,4				Нет
11	М	65	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	3,9	2,7				Нет

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МНН — международное непатентованное наименование, НЯ — нежелательные явления, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

судистых событий. Препарат Сибрава показан к применению взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете в комбинации со статинами в максимально переносимой дозе и другой гиполипидемической терапией. В случае непереносимости или наличии противопоказаний к статинам

препарат может применяться с другой гиполипидемической терапией или в виде монотерапии.

Инклизиран выпускается в виде предварительно заполненного шприца для подкожных инъекций, содержащего 284 мг препарата в 1,5 мл раствора, который вводится в виде одной инъекции под кожу первоначально. Следующая доза вводится через 3 мес.,



Рис. 1. Данные коронароангиографии.

а в дальнейшем каждые 6 мес. Кратность применения инклизирана обеспечивает беспрецедентно высокую комплаентность к данному препарату.

**Информация о пациентах.** В РНПЦ "Кардиология" инъекции инклизирана выполнены 18 пациентам в рамках комбинированной гиполипидемической терапии. В настоящее время 4 пациентам выполнено 3 инъекции инклизирана, 8 лицам 2 инъекции, и 6 пациентам — 1. В рамках вторичной профилактики наблюдается 11 пациентов с очень высоким и экстремальным ССР, обусловленным мультифокальным атеросклерозом, перенесенным инфарктом миокарда, стентированием коронарных артерий, выполненным аортокоронарным шунтированием, стентированием сонных артерий, перенесенным нарушением мозгового кровообращения. Средний возраст в группе вторичной профилактики составил  $63,5 \pm 12,5$  года (от 39 до 77 лет) (табл. 1).

При детальном анализе показаний к трёхкомпонентной гиполипидемической терапии установлено, что у большинства пациентов при терапии статинами в максимально переносимой дозе и эзетимибом не были достигнуты целевые уровни холестерина ЛНП. Большинство пациентов принимали розувастатин, средняя доза составила  $12,8 \pm 5,2$  мг.

Наиболее типичные диагнозы пациентов при вторичной профилактике, с обоснованием добавления инклизирана к терапии представлены ниже:

1. Генерализованный атеросклероз с поражением аорты, прецеребральных артерий, коронарных артерий, артерий нижних конечностей. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): кардиосклероз. Стентирование правой внутренней сонной артерии (03.12.2021).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4.

Осложнение основного заболевания: Цереброваскулярная болезнь: атеротромботический инфаркт мозга в бассейне правой средней мозговой артерии (14.10.2021), поздний восстановительный период на фоне перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (2008, 2012). Хроническое нарушение мозгового кровообращения 4 ст., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) II (Н1). Хроническая артериальная недостаточность 1 ст. Пациент экстремального ССР, должный целевой уровень ЛНП  $< 1$  ммоль/л.

Пациент принимает розувастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг. При увеличении дозы розувастатина отмечает появление мышечных болей, на фоне чего значительно ограничена переносимость физических нагрузок. Учитывая недостижение целевых уровней ЛНП (от 2,2 до 4,7 ммоль/л) на фоне проводимой гиполипидемической терапии, рекомендовано применение лекарственного препарата инклизиран (Сибрава). Через 3 мес. после введения первой дозы инклизирана уровень ЛНП составил 0,42 ммоль/л, снижение ЛНП  $> 50\%$  от исходного уровня. Через 9 мес. наблюдения, отмечалось увеличение уровня ЛНП до 2,77 ммоль/л, что связано с нерегулярным приемом назначенной гиполипидемической терапии розувастатином и эзетимибом.

2. ИБС: трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка (21.02.2022). Атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Эндovasкулярная баллонная дилатация (ЭБД) и стентирование 2 сегмента правой коронарной артерии (ПКА) (21.02.2022).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4. Дислипидемия (ЛНП 4,19 ммоль/л). СД 2 тип, клиничко-метаболическая субкомпенсация.

Осложнение основного заболевания: ХСН ФК II (Н1).

Пациент относится к группе очень высокого ССР. По данным коронароангиографии выявлена протяженная зона стенозирования до 50% в 1 и 2 сегментах передней межжелудочковой ветви, диагональная ветвь — критический стеноз устья и 1 сегмента — 75% (диаметр артерии  $< 2$  мм). ПКА-тромботическая окклюзия во 2 сегменте, зона стенозирования в 1-ом сегменте 50%. Выполнена ЭБД и стентирование ПКА во 2-ом сегменте (рис. 1).

В ходе наблюдения за пациентом отмечалась стабильная гиперферментемия с увеличением уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в 2-3 раза от верхней границы нормы. В ходе детального уточнения анамнеза было установлено, что у пациента имеются данные за неалкогольную жировую болезнь печени, дискинезию желчевыводящих путей после перенесенного вирусного гепатита А в 10-летнем возрасте. Учитывая недостижение целевого уровня ЛНП комбинацией

# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире<sup>1,2</sup>



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)<sup>3,4,5</sup>



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР<sup>3,4,5</sup>



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии<sup>5,6</sup>

**АССЗ без клинических проявлений** – бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

**Повышенный уровень ХС ЛНП** выявлен – увеличение риска развития АССЗ

**Уровень ХС ЛНП выше целевого** – коррекция липидснижающей терапии

**Уровень ХС ЛНП остается выше целевого** – АССЗ прогрессирует

**Достижение целевого уровня ХС ЛНП**

**1,4 ммоль/л** – очень высокий СС риск  
**1,8 ммоль/л** – высокий СС риск

Острое СССР

**Начало или интенсификация липидснижающей терапии** – после развития СССР

**Уровень ХС ЛНП выше целевого** – коррекция липидснижающей терапии

Артерия

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;0:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Basquer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries; Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: the DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Таблица 2

Характеристика пациентов из группы первичной профилактики ССЗ

Пациент (номер)	Пол	Возраст, лет	Основной диагноз	Категория ССР	Причина назначения препарата инклизирани	Базисная терапия (МНН, мг)	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л					НЯ
							Исторически макс. уровень	Накануне 1-ой инъекции инклизирани	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1	М	41	Атеросклероз ВСА 40%	Высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,6	4,6	3,3	2,8	2,2	Нет
2	М	40	Атеросклероз ВСА 20%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,8	4,3	3,77	2,77	2,19	Нет
3	М	49	Атеросклероз ВСА 30%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,9	4,6	3,0	2,9		Нет
4	Ж	57	Атеросклероз ВСА 30%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 5 Эзетимиб 10	4,74	4,74	3,5	2,3		Нет
5	М	59	Семейная гиперхолестеринемия. Атеросклероз ВСА 50%, АНК 60%	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Аторвастатин 80 Эзетимиб 10	8,2	6,4	4	0,43		Нет
6	М	62	Атеросклероз ВСА 55% Метаболическая миопатия, стойкая миалгия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	6,1	3,49				Нет
7	М	45	Семейная гиперхолестеринемия. Атеросклероз коронарных артерий 60%, ВСА 40%	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	10	5,4				Нет

**Сокращения:** АНК — артерии нижних конечностей, ВСА — внутренняя сонная артерия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МНН — международное непатентованное наименование, НЯ — нежелательные явления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

статины в максимально переносимой дозе (5 мг) и эзетимиба у пациента очень высокого ССР (ЛНП 4,19 ммоль/л), выполнена инъекция инклизирани на этапе стационарного лечения, затем через 3 мес., и через 6 мес. после инфаркта миокарда. Уровень ЛНП через 9 мес. после введения первой дозы инклизирани составил 2 ммоль/л, снижение ЛНП не <50% от исходного уровня.

3. ИБС: нестабильная стенокардия (январь 2022г) с исходом в стенокардию напряжения, ФК II. Атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз венечных артерий. ЭБД и стентирование ПКА (2015). ЭБД и стентирование огибающей ветви (ОВ) (31.01.2022).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4. Атеросклероз прецеребральных артерий. Дислипидемия. Нарушение гликемии натощак.

Осложнение основного заболевания: Одиночная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. ХСН ФК II (Н1).

У пациентки в анамнезе два эпизода нестабильной стенокардии, стентирование ПКА в 2015г и ОВ 31.01.2022г. На фоне приема розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг отмечалось увеличение уровня аланинаминотрансферазы более, чем в 3 раза, появление мышечных болей с увеличением креатинфосфокиназы, доза розувастатина уменьшена до 10 мг. Целевые уровни ЛНП не были достигнуты (2,6 ммоль/л). Через 3 мес. после введения первой дозы инклизирани уровень ЛНП составил 1,9 ммоль/л.

Таким образом, все пациенты из группы вторичной профилактики до назначения инклизирани получали комбинированную терапию статинами и эзе-

тимибом, исходно среднее значение ЛНП в группе составило  $3,24 \pm 0,92$  ммоль/л. После инъекции инклизирана через 1 мес. среднее значение ЛНП составило  $1,7 \pm 0,6$  ммоль/л, через 3 мес.  $1,385 \pm 0,4$  ммоль/л, через 9 мес.  $1,838 \pm 0,3$  ммоль/л, что подтверждает факт снижения уровня ЛНП данным лекарственным средством не менее, чем на 50%.

В рамках первичной профилактики наблюдается 7 пациентов, из которых 4 пациента относятся к группе очень высокого и высокого ССР, 3 пациента к группе умеренного ССР. Средний возраст  $52 \pm 9,8$  года (от 42 до 63 лет) (табл. 2).

В рамках первичной профилактики пациенты очень высокого и высокого ССР характеризовались высоким исходным уровнем ЛНП ( $5,1 \pm 1,7$  ммоль/л), атеросклеротическим поражением сонных артерий  $\geq 50\%$ , появлением нежелательных явлений при приеме статинов. Семейная гиперхолестеринемия диагностирована у двух пациентов с очень высоким ССР, у одного из которых выявлен атеросклероз коронарных артерий со стенозированием 60%, а у второго пациента отмечалось стенозирование бедренной артерии до 60%. На фоне приема розувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг в первом случае, и аторвастатина 80 мг и эзетимиба 10 мг во втором, уровень ЛНП составил 5,4 ммоль и 6,4 ммоль/л, соответственно. Один из пациентов с очень высоким ССР характеризовался атеросклерозом внутренней сонной артерии 55% на фоне метаболической миопатии, и стойкой миалгии. Назначение даже 1 мг питавастатина значительно ограничивало переносимость физических нагрузок и сопровождалось увеличением креатинфосфокиназы более, чем в 5 раз от верхней границы нормы. Исходный уровень ЛНП в группе первичной профилактики составил  $4,79 \pm 1,3$  ммоль/л, через 1 мес. после инъекции инклизирана составил 3,51 ммоль/л, через 3 мес.  $2,24 \pm 1,1$  ммоль/л.

В рамках первичной профилактики пациенты умеренного ССР характеризовались высоким исходным уровнем ЛНП ( $4,81 \pm 0,4$  ммоль/л), атеросклеротическим поражением сонных артерий до 30%, появлением нежелательных явлений при приеме статинов и недостижением целевого уровня ЛНП. На фоне назначения комбинированной терапии розувастатином в дозе 5 мг и эзетимибом 10 мг, уровень ЛНП составил  $4,53 \pm 0,4$  ммоль/л, что связано с самостоятельной отменой пациентами розувастатина, ввиду появления мышечной слабости и снижения качества жизни. После инъекции инклизирана уровень ЛНП через 1 мес. снизился до  $3,42 \pm 0,5$  ммоль/л, через 3 мес. до  $2,65 \pm 0,4$  ммоль/л.

Побочных явлений на введение инклизирана не зарегистрировано. За весь период наблюдения у пациентов, получавших комбинированную трехкомпонентную гиполипидемическую терапию, не зарегистрировано сердечно-сосудистых осложнений.

## Обсуждение

Перспективной группой для использования инновационной гиполипидемической терапии являются реципиенты солидных органов. С 2022г на базе РНПЦ "Кардиология" выполняется научно-исследовательский проект "Разработать и внедрить метод медицинской профилактики ИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде", основанный на применении инклизирана у данной категории реципиентов. Известно, что среди причин поздней смертности у пациентов, перенесших трансплантацию печени, ССЗ занимают третье место [12]. Длительный прием реципиентами печеночного трансплантата иммуносупрессивных лекарственных средств в посттрансплантационном периоде, с одной стороны, увеличивает продолжительность жизни пациентов, а с другой, приводит к развитию нежелательных системных и метаболических осложнений, включая АГ, гиперлипидемию, ожирение и СД. Так, назначение такролимуса приводит к гиперхолестеринемии у 44-55%. Глюкокортикостероиды, повышая активность ацетил-КоА-карбоксилазы, синтетазы свободных жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы, способствуют увеличению уровня атерогенных ЛНП, общего холестерина, триглицеридов и снижают уровень липопротеинов высокой плотности. Циклоспорин, препятствуя преобразованию холестерина в соли жирных кислот и снижая активность липопротеинлипазы, вызывает гиперхолестеринемии у 30% пациентов и гипертриглицеридемию у 33% [13].

Благодаря политике агрессивного лечения гиперхолестеринемии, в общей популяции удалось значительно снизить смертность от ССЗ. Терапия статинами также продемонстрировала снижение смертности у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени назначение статинов не было ассоциировано с ухудшением печеночной недостаточности (острым кровотечением из варикозно-расширенных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, новым эпизодом печеночной энцефалопатии). Тем не менее, в доминирующем большинстве клинических случаев назначение статинов пациентам с хронической печеночной недостаточностью вызывает опасение в отношении гепатотоксичности [12, 14]. Действительно, в литературе можно встретить сообщения об острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне приема статинов. Эти свидетельства редки, как и случаи трансплантации печени, обусловленные приемом данной группы лекарственных средств: среди 1198 пациентов с острой печеночной недостаточностью, включенных в проспективное исследование в США с 1998 по 2007гг, 133 случая были вызваны приемом лекарственных препаратов, из которых только 6 были обусловлены приемом статинов [15].

Назначение статинов пациентам после трансплантации печени является сложной клинической задачей. AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) рекомендует измерение уровня липидов в крови здоровым реципиентам печеночного трансплантата. Увеличение уровня ЛНП  $>2,5$  ммоль/л с или без гипертриглицеридемии требует инициации терапии гиполипидемическими лекарственными средствами. Если модификация образа жизни и диета оказываются неэффективными, рекомендовано назначение статинов с присоединением эзетимиба. Несмотря на то, что AASLD не дает рекомендации в отношении выбора определенного статина, который был бы безопаснее или эффективнее для пациентов, перенесших трансплантацию печени, правастатин является наиболее изученным и используемым у пациентов, перенесших трансплантацию органов, т.к. не метаболизируется через систему цитохрома P-450 и не вступает во взаимодействие с иммуносупрессорами, в отличие от других статинов [16]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует к применению гидрофильные статины (правастатин и ловастатин) по вышеобозначенным причинам и шкалу QRISK2 (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) для идентификации пациентов с высоким риском развития ССЗ [12], отмечая также, что стандартные шкалы для оценки ССР недооценивают его в группах, где существует дополнительный риск ввиду сопутствующего заболевания или лечения (аутоиммунные заболевания, терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессорами). Существующие в предоперационном периоде ССЗ остаются с реципиентами трансплантата печени в послеоперационном периоде, и их течение ухудшается в связи с побочными эффектами иммуносупрессивной терапии. Таким образом, инициация гиполипидемической терапии может улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у реципиентов печеночного трансплантата в популяции высокого риска.

При назначении статинов пациентам, принимающим иммуносупрессивную терапию, необходимо соблюдать осторожность. У реципиентов трансплантата печени, получающих циклоспорин или такролимус, увеличивается уровень статинов в связи со вторичным ингибированием фермента цитохрома P-450, что, в свою очередь, увеличивает риск развития миозита и рабдомиолиза. Таким образом, данной категории пациентов целесообразно назначать низкие дозы статинов. Всем пациентам, находящимся на иммуносупрессивной терапии, терапию статинами необходимо начинать с минимально допустимых доз и постепенно титровать дозу, тщательно отслеживая появление побочных эффектов. Если прием липидснижающих лекарственных средств оказывается неэффективным, рекомендуется рассмотреть вопрос о внесении изменений в иммуносупрессивную терапию или использо-

вать новые инновационные методы лечения с целью воздействия на липидный спектр. Смена циклоспорина на такролимус у реципиентов печеночного трансплантата, имеющих дислипидемию, приводит к снижению уровня общего холестерина без провокации реакций отторжения. Отмена преднизолона в самые ранние из возможных сроков после трансплантации печени также снижает гиперхолестеринемию. У пациентов, страдающих выраженной дислипидемией, следует избегать назначения сиролимуса ввиду его гиперлипидемического эффекта [17, 18].

Частота выявления ИБС у реципиентов трансплантата печени через 5 лет после проведенного вмешательства по данным проспективного одноцентрового когортного исследования, проведенного в период с 2011 по 2019гг на базе ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии", достигает 42%. Через  $5,4 \pm 3,29$  лет проспективного наблюдения 75,0% (n=405) перенесших ортотопическую трансплантацию печени имели показания для назначения статинов, при этом только 47,0% (n=254) ее получали. Среди реципиентов 18,0% (n=46), у которых в отдаленном послеоперационном периоде развилась хроническая ИБС, получали статины через 1 год, 45,0% (n=114) — через 3 года, 40,0% (n=94) — через 5 лет после выполнения органозамещающей операции. При этом у реципиентов с впервые возникшей дислипидемией среднее время до начала терапии статинами с момента ее выявления составило 2,5 года (межквартильный интервал 0,5-4,5 года).

Вероятность начала терапии статинами была выше среди реципиентов с СД 2 типа (отношение шансов (ОШ) 1,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,00-2,51;  $p=0,049$ ) и избыточной массой тела (ОШ 1,80; 95% ДИ: 1,05-3,09;  $p=0,03$ ). Мужчины (ОШ 0,45; 95% ДИ: 0,28-0,71;  $p<0,001$ ) и пациенты, у которых ортотопическая трансплантация печени была выполнена по поводу вирусной этиологии цирроза печени, (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,24-0,86;  $p=0,02$ ) реже начинали прием статинов.

Интенсивность терапии статинами была увеличена у 19,0% (n=80) реципиентов с субоптимальным снижением ЛНП в сыворотке крови через 12 мес. от начала лечения. Через 5 лет после проведения ортотопической трансплантации печени 29,9% (n=112) реципиентов печеночного трансплантата получали статинотерапию умеренной интенсивности (розувастатин 20 мг/сут.), 13,6% (n=51) — низкой интенсивности, 3,2% (n=12) — высокой интенсивности.

На текущий момент первую дозу инклизирана получили 15 реципиентов печеночного трансплантата с исходным уровнем ЛНП  $3,8 \pm 1,74$  ммоль/л, имевших показания для его назначения (недостижение целевых значений ЛНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии). Целью назначения инклизирана являлось повышение эф-

фективности первичной профилактики болезней системы кровообращения у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде путем разработки и внедрения метода медицинской профилактики ИБС, направленного на эффективное и безопасное лечение дислипидемии у данной категории пациентов. С момента введения первой дозы инклисирана прошло 32 дня, побочных эффектов в исследуемой группе зарегистрировано не было.

### Заключение

1. Применение инклисирана открывает принципиально новые возможности лечения пациентов высо-

кого, очень высокого и экстремального ССР, включая реципиентов трансплантата печени как в рамках вторичной, так и первичной профилактики.

2. Дополнительное назначение инклисирана к терапии статинами и эзетимибом является безопасным и приводит к уменьшению уровня ЛНП более, чем на 50% от исходных значений в общей популяции.

3. Механизм действия инклисирана и режим введения обеспечивает беспрецедентно высокую комплаентность.

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

### Литература/References

1. Vissers FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
2. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;(1):7-40. (In Russ.) 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):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Evrzaiskii kardiologicheskii zhurnal*. 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, Россия) 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.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
5. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):361-75. doi:10.1016/j.jacl.2022.05.068.
6. Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-94.e710. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012.
7. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5271. (In Russ.) Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5271. doi:10.15829/1560-4071-2022-5271.
8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
10. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020;1;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
11. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-38. doi:10.1093/eurheartj/ehac594.
12. EASL clinical practice guidelines. Liver transplantation. *European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol*. 2016;64(2):433-85. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006.
13. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant. *Am. J. Transplant*. 2010;10(6):1420-7. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
14. Grigorenko EA, Rummo OO, Mitkovskaya NP. Prognostic Assessment of Posttransplantation Survival of Liver Transplant Recipients. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2017;1(1):73-8. (In Russ.) Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2017;1(1):73-8.
15. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am. J. Transplant*. 2018;18(1):30-42. doi:10.1111/ajt.14531.
16. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int*. 2019;39(8):1557-65. doi:10.1111/liv.14185.
17. Patel SS, Rodriguez VA, Siddiqui MB, et al. The impact of coronary artery disease and statins on survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(10):1514-23. doi:10.1002/lt.25613.
18. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-24. doi:10.1001/jama.2015.15629.



## Многоликость артериальной гипертензии при ожирении

Чумакова Г. А.<sup>1,2</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>3</sup>, Дружилов М. А.<sup>3</sup>

Индукцированная артериальная гипертензия (АГ) является одной из форм АГ, патогенетические механизмы которой достаточно хорошо изучены: основная причина ее заложена в нарушении функционирования висцеральной жировой ткани, которое приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисбалансу симпатической и парасимпатической систем, вовлечению почек, а далее к дисфункции эндотелия сосудов, и, собственно, к повышению артериального давления и закреплению АГ. Однако внутри этой формы АГ можно выделить некоторые механизмы, которые при ожирении играют особую дополнительную роль в формировании АГ, в данном обзоре описаны такие дополнительные механизмы, как хроническое воспаление, избыточное потребление соли, дисбиоз, факторы внешней среды, понимание этих особенностей АГ при ожирении имеет большое значение для достижения целевых уровней артериального давления. Кроме того, в обзоре уделяется особое внимание таким формам АГ при ожирении, как маскированная и ночная, своевременная диагностика которых чрезвычайно важна для своевременного начала терапии и улучшения прогноза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, клинический фенотип, ожирение, патогенетические механизмы.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

## Diversity of hypertension in obesity

Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>3</sup>, Druzhilov M. A.<sup>3</sup>

Induced hypertension (HTN) is one of the HTN types, the pathogenetic mechanisms of which are well studied: its main cause lies in the dysfunction of visceral adipose tissue, which leads to renin-angiotensin-aldosterone system activation, imbalance of the sympathetic and parasympathetic systems, renal involvement, and then to vascular endothelium dysfunction and, in fact, to an increase in blood pressure and HTN consolidation. However, within this HTN form, some mechanisms can be distinguished that, in obesity, play a special role. This review describes such additional mechanisms as chronic inflammation, excessive salt intake, dysbiosis, environmental factors. Understanding these HTN features in obesity has essential for achieving target blood pressure levels. In addition, the review pays special attention to such HTN forms in obesity as masked and nocturnal, the timely diagnosis of which is extremely important for the timely initiation of therapy and improving the prognosis.

**Keywords:** hypertension, clinical phenotype, obesity, pathogenetic mechanisms.

**Relationships and Activities:** none.

Артериальная гипертензия (АГ) является мощным независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также смерти от всех причин. Её часто называют "тихим убийцей", потому что она может присутствовать у внешне здоровых людей в течение нескольких лет, не вызывая

Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Кузнецова Т. Ю.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eme@karelia.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, ДИ — доверительный интервал, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОИАГ — ожирением индуцированная артериальная гипертензия, УсАГ — устойчивая артериальная гипертензия, ФР — фактор риска, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 07.02.2023

**Рецензия получена** 26.02.2023

**Принята к публикации** 01.03.2023



**Для цитирования:** Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360. EDN KJGDWY

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>2</sup>Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>3</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Kuznetsova T. Yu.\* ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056.

\*Corresponding author:  
eme@karelia.ru

**Received:** 07.02.2023 **Revision Received:** 26.02.2023 **Accepted:** 01.03.2023

**For citation:** Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A. Diversity of hypertension in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360. EDN KJGDWY

даже незначительных симптомов [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в России принимают антигипертензивную терапию только около половины имеющих АГ обследованных, чаще женщины (65,5% vs 41,8%,  $p < 0,0005$ ). И только 24,9% всех больных с АГ контролируют артериальное давление (АД), из них

34,1% женщины и 16,5% — мужчины ( $p < 0,0005$ ) [2]. Причины низкой эффективности лечения АГ достаточно подробно обсуждаются в литературе, среди них — возраст, уровень образования, уровень дохода, немотивированность пациента, терапевтическая инертность врача и многие другие. Но, кроме того, следует признать и многоликость самой первичной (эссенциальной) гипертензии, разнообразие индивидуальных механизмов развития и фенотипов которой может и должно иметь важное значение для принятия клинических решений в отношении стратификации риска, профилактики и контроля АГ [1].

Безусловно яркой моделью многоликости АГ является та, что развивается у пациентов с ожирением. Нередко ее называют "ожирением индуцированной АГ" (ОИАГ) [3-6]. Распространенность АГ среди пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> составляет ~40% [7]. Несмотря на то, что ОИАГ официально не относят ко вторичным гипертензиям, явная этиологическая связь с ожирением, уникальность патогенеза и клинических проявлений позволяет считать ее, по крайней мере, *особым фенотипом эссенциальной АГ.*

#### Патогенез ОИАГ

К непосредственным механизмам повышения АД относят увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисбаланс симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы и различные почечные механизмы (секреция вазопрессоров, нарушение солевого обмена, хроническое иммунное воспаление в почках и др.). Общим исходом действия этих механизмов является формирование эндотелиальной дисфункции и ремоделирование артерий и артериол, что, собственно, формирует и поддерживает АГ.

При наличии висцерального ожирения непосредственные патогенетические механизмы АГ такие же, однако они имеют конкретные причины — дисфункцию адипоцитов висцеральной жировой ткани, приводящую к гиперсекреции большого количества различных медиаторов, способствующих активации вышеперечисленных факторов, и экспансию висцеральной жировой ткани в органы, непосредственно отвечающие за регуляцию АД [6, 8, 9]. Подробно основные патофизиологические механизмы ОИАГ описаны в опубликованном нами ранее обзоре [6].

Терапевтическая стратегия лечения ОИАГ основана на этих изученных ее механизмах, однако несмотря на имеющийся большой арсенал гипотензивных препаратов большое количество пациентов имеют резистентную АГ [10]. И в настоящее время остается крайне важным продолжение изучения патогенетических механизмов ОИАГ и разработка новых методов, как медикаментозного, так и немедикаментозного ее лечения.

К наиболее актуальным в настоящее время дополнительным факторам, влияющим на развитие и поддержание ОИАГ, относят следующие: воспаление, дисбаланс потребления натрия и калия, дисбиоз, загрязнение воздуха, шум, гиподинамию, алкоголь, стресс, применение лекарственных препаратов, повышающих АД и др. На первый взгляд, перечисление этих факторов представляется разнообразной палитрой механизмов повышения АД. Предлагаем обсудить некоторые из этих факторов подробнее и ответить на вопрос, объединяет ли их что-то с точки зрения влияния на ОИАГ?

#### *Воспаление и ожирение*

Ожирение характеризуется нарушением иммунитета, как врожденного, так и приобретенного, а дисфункциональные висцеральные жировые депо в тканях поддерживают процесс хронического воспаления [11].

Более 50 лет изучается вопрос о влиянии воспалительных процессов на АГ. Было показано, что длительный хронический воспалительный процесс в организме способствует накоплению активных окислителей, что, в свою очередь, влияет на функцию эндотелия. Нарушение функции эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота, накоплению в клетках сосудов провоспалительных цитокинов и хемокинов, к поддержанию эндотелиальной дисфункции, таким образом способствуя повышению АД [12]. Кроме того, в поддержании хронического воспаления большое значение имеет и центральная нервная система, сигналы которой активируют функцию провоспалительных Т-лимфоцитов (Th1, Th17), их накопление в тканях поддерживает воспалительный процесс и способствует формированию фиброза в органах, в т.ч. тех, которые отвечают за уровень АД (сосуды, почки, сердце) [13, 14].

В одном из обзоров по данной проблеме подробно представлены изученные на сегодня механизмы взаимосвязи воспаления и АГ [15]. Прежде всего, это накопление активных окислителей (активных форм кислорода), как было указано выше. Многие известные прогипертензивные стимулы, такие как ангиотензин-II, натрий, катехоламины и др., способствуют образованию и накоплению их в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, клубочках почек. Следствием накопления активных форм кислорода являются такие механизмы АГ, как вазоконстрикция, повышение тонуса симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, задержка натрия. Кроме того, в стенке сосуда постоянно присутствует и поддерживается хронический воспалительный процесс посредством инфильтрации лимфоцитами, накопления молекул клеточной адгезии, выделения хемокинов. В свою очередь, это хроническое воспаление поддерживает эндотелиальную дисфункцию и также способствует ремоделиро-

ванию сосудов. Далее, в некоторых исследованиях показано, что при АГ повышена активность инфлам-масом, которые представляют собой мультикомпонентный цитоплазматический комплекс, способствующий расщеплению и переходу в активные формы воспалительных интерлейкинов. При АГ показано повышение активности системы комплемента, уровня клеток-антигенов и трансформации моноцитов, нейтрофилов и других клеток в активные макрофаги [15].

Таким образом, у пациента с висцеральным ожирением уже поддерживается хронический воспалительный процесс, самостоятельно приводящий к повышению АД. Но любой дополнительный воспалительный фактор, например, острая инфекция, длительная персистенция инфекционного агента, острые аллергические реакции, хроническое иммунное воспаление, онкопроцесс и пр., способствует взаимодействию между иммунными клетками, сосудистой стенкой и гуморальными медиаторами. И это взаимодействие приводит к изменению функции эндотелия и повышению АД.

Поиск непосредственных участников воспалительного процесса, влияющих на АГ, важен с точки зрения создания новых терапевтических стратегий ее лечения. Так, например, доказан механизм непосредственного влияния иммуноглобулина Е на развитие АГ через рецепторы на тучных клетках в виде повышения выделения интерлейкина-6, который способствует накоплению активных форм кислорода, снижению активности эндотелиальной NO-синтазы, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов. И сегодня уже есть данные исследования о положительных результатах применения омализумаба, моноклонального антитела, связывающегося с иммуноглобулином Е, в терапии АГ [16].

#### ***Избыточное потребление соли и ожирение***

Изменение водного баланса и нарушение натрийуреза вследствие повреждения эпителиальных натриевых каналов почки — хорошо известный механизм повышения АД согласно теории А. Гайтона, предложенной в 70-е годы XX века [17]. К настоящему времени водно-солевая теория АГ получила дальнейшее развитие. Было обнаружено, что натриевые каналы представлены не только в почках, но и во многих других органах (центральной нервной системе, кишечнике, сосудистой стенке и др.). Под влиянием различных внешних факторов и в результате генетической предрасположенности функция этих каналов может быть нарушена, что приводит к изменению соль-чувствительности и вносит вклад в формирование АГ [18].

Среди механизмов, способствующих повышению соль-чувствительности, ожирение занимает одну из ведущих позиций. Ожирение приводит к прогрессированию нефросклероза и снижению натрийуреза,

а повышенная соль-чувствительность является одним из проявлений метаболического синдрома [19].

С точки зрения современных представлений, действительно, причиной АГ может быть накопление натрия в тканях, но повышение АД связано не столько с изменением водного баланса, к которому приводит задержка натрия, а с активацией процессов воспаления в клетках [20]. Было показано, что натрий является провоспалительным агентом, т.к. напрямую влияет на процессы поляризации, активации и дифференцировки Т-лимфоцитов, способствует образованию клеток Т-хелперов 17-го типа, выделяющих провоспалительный интерлейкин-17А, что приводит к увеличению артериальной жесткости, задержке натрия и воды, поддержанию хронического воспаления в тканях и повреждению тканей органов, отвечающих за регуляцию АД [21].

Избыточное потребление соли приводит к повышению АД и росту сердечно-сосудистой смертности — это парадигма, доказанная многими клиническими и эпидемиологическими исследованиями. Из этого основного постулата вытекает и рекомендация по ограничению потребления соли, основанная на существующей доказательной базе взаимосвязи ограничения потребления соли и снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [22-25]. Вместе с тем хорошо известны исследования, показывающие J-образную или даже U-образную зависимость между потреблением соли и смертностью [26, 27]. Данные работы поднимают вопрос о том, что на сегодняшний день не существует убедительной доказательной базы о положительном влиянии потребления натрия менее трёх граммов в сутки на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и на замедление прогрессирования поражения органов-мишеней [28].

Тем не менее влияние избыточного потребления соли на АГ не подвергается сомнению, и к настоящему времени определен рекомендуемый уровень потребления соли, который составляет 3-5 граммов в сутки [29]. При ожирении повышенная соль-чувствительность — один из важных механизмов повышения АД, который требует четкого соблюдения данной рекомендации.

#### ***Дисбиоз и ожирение***

Взаимодействие между АГ и состоянием микробиоты кишечника является в настоящее время активно изучаемой проблемой. К формированию дисбиоза приводят факторы, во многом такие же, как и ФР АГ (ожирение, избыточное потребление жиров, соли, гиподинамия, возраст и пр.) [30-32]. Существуя в организме как два параллельных физиологических процесса, дисбиоз и АГ взаимно влияют друг на друга. Так, например, проникновение в кровь некоторых продуктов жизнедеятельности бактерий при дисбиозе способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Липополисахариды, накапливающиеся в результате

активного размножения кишечной палочки, приводят к усилению процессов перекисного окисления липидов, снижают активность эндотелиальной NO-синтазы, поддерживают хроническое воспаление в сосудистой стенке, накопление в ней цитокинов и молекул клеточной адгезии. Это способствует развитию и поддержанию АГ [30, 33]. Кроме того, вышеописанный механизм активации клеток воспаления Т-хелперов 17-го типа в центральной нервной системе посредством ионов натрия способствует и развитию дисбиоза, так же как и развитию АГ [34].

В то же время существуют механизмы взаимодействия между кишечной микробиотой и ожирением. Метаболиты кишечной микрофлоры, попадая в кровоток, воздействуют на мозг посредством иммунных нейроэндокринных механизмов и через стимуляцию блуждающего нерва. Таким образом, микробиота участвует в регуляции процессов гомеостаза, энергетического баланса, в передаче сигналов, регулирующих аппетит и чувство насыщения, и в совокупности играет решающую роль в развитии ожирения [35]. При ожирении состав микробиоты отличается от такового при отсутствии ожирения. Микробиота, ассоциированная с ожирением, способствует повышению эффективности усвоения калорий из употребляемых продуктов. Кроме того, дисбиоз влияет на синтез липидов. Так, например, описаны подобные механизмы влияния кишечной микробиоты на адипогенез: снижение уровня желчных кислот, липолитических ферментов, повышение концентрации липополисахаридов, которые запускают ряд воспалительных реакций, повышают экспрессию провоспалительных интерлейкинов в жировых депо, поддерживают метаболическую эндотоксемию и способствуют гиперплазии адипоцитов [36]. Таким образом, дисбиоз вносит свой вклад и в процессы увеличения синтеза липидов, и в процессы накопления жировой ткани, и в поддержание адипозопатии, которая, в свою очередь, является непосредственной причиной повышения АД. Своевременная коррекция дисбиоза при ожирении является важным дополнительным терапевтическим способом коррекции АД.

#### ***Факторы внешней среды и ожирение***

Проведенные клинические исследования показывают взаимосвязь между АГ и такими факторами внешней среды, как загрязнение воздуха и шум. В метаанализе, объединившем 28 стран и зарегистрировавшем 6,2 млн событий, показано влияние на АД, а также на риск инсульта, повышенного содержания микрочастиц пыли и изменение газового состава [37]. Повышенный уровень шума и загрязнение воздуха аэрополлютантами влияли на уровень АД в исследовании Курсікова Z, et al. при наблюдении в течение нескольких лет популяции, включавшей 370 тыс. человек [38]. Обсуждаются и механизмы влияния этих факторов внешней среды на развитие

АГ. Повышение АД под воздействием этих факторов объясняется вазоконстрикцией вследствие повышения активности симпатической нервной системы, высвобождением провоспалительных медиаторов, активацией клеток воспаления, оксидативным стрессом, развитием эндотелиальной дисфункции, активацией протромботических факторов [39, 40].

Таким образом, основным непосредственным физиологическим механизмом развития и поддержания АГ является эндотелиальная дисфункция, приводящая к повышению сосудистого тонуса и в дальнейшем к ремоделированию сосудистой стенки, и это общий результат влияния известных внешних факторов. Остается крайне важным соблюдение немедикаментозных рекомендаций в программах лечения АГ: ограничение потребления соли, жиров, алкоголя, снижение веса, дозированная физическая активность и др. Кроме того, продолжается разработка и новых медикаментозных способов ее коррекции с учетом изучаемых механизмов: противовоспалительная терапия, коррекция дисбиоза и пр.

#### **Особенности клинической картины ОИАГ**

##### ***Маскированная АГ у больных с ожирением***

Маскированная АГ (МАГ) — крайне интересный фенотип АГ, которому, к сожалению, мало внимания уделяют в реальной клинической практике. С одной стороны, это понятно, т.к. МАГ по определению не выявляется при оценке только офисного АД. Но от 20% до 50% пациентов с АГ, уровень АД которых хорошо контролируется при измерении в клинических условиях, имеют высокое АД вне кабинета врача [41, 42]. При отсутствии характерных жалоб больного или признаков поражения органов-мишеней при скрининговых обследованиях, врач может не спланировать обследования по выявлению МАГ. Поэтому в последних европейских и российских рекомендациях предлагается особенно задуматься о МАГ по крайней мере у больных с высоким нормальным АД [43, 44]. Конечно, при скрининге МАГ нужно особенно обращать внимание на группы высокого риска ее развития, к таковым относятся и пациенты с ожирением. На высокую распространенность МАГ среди пациентов с ожирением указывается во многих исследованиях [45–47].

В связи с этим напомним, что в последние годы предлагают выделять различные варианты МАГ [43, 48].

***Маскированный эффект*** — АД у нелеченого субъекта, измеренное с помощью амбулаторного мониторинга АД (АМАД) или домашнего мониторинга АД (ДМАД), выше, чем соответствующее нормальное клиническое АД, но в пределах целевого значения, т.е. высокое нормальное. ***Маскированная АГ*** — при наличии нормального (целевого) офисного АД у нелеченого субъекта, при измерении с помощью амбулаторного АМАД или ДМАД выше це-

левого для этих методов. *Маскированная неконтролируемая гипертензия* — у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, когда офисное АД находится на целевом уровне, а внеофисное АД не соответствует целевому.

Дополнительно выделяются две особые формы. Первая — *маскированная дневная гипертензия*, которая чаще наблюдается у людей, испытывающих стресс на работе, курящих, плохо переносящих физические нагрузки или злоупотребляющих алкоголем. Вторая — *маскированная ночная гипертензия*, которая особенно часто выявляется при ожирении, сахарном диабете, синдроме обструктивного апноэ сна, хронической болезни почек.

Важно понимать, что без АМАД диагностика МАГ и ее различных вариантов невозможна. Поэтому необходимо знать нормы не только офисного АД, но и компонентов АМАД. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2018г предлагают следующие критерии МАГ: офисное АД <140/90 мм рт.ст., а по результатам АМАД среднесуточное АД  $\geq$ 130/80 мм рт.ст., среднее дневное АД  $\geq$ 135/85 мм рт.ст., среднее ночное АД  $\geq$ 120/70 мм рт.ст. [43].

Важность выявления МАГ трудно переоценить, ведь частота неблагоприятных исходов при этом фенотипе АГ сопоставима с таковой при устойчивой АГ (УсАГ). МАГ может до 2 раз увеличивать риск различных сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормотензией [49, 50]. Так, в систематическом обзоре девяти когортных исследований с общим числом участников 14729, в т.ч. 11245 нормотензивных, 3484 участников с МАГ, 1984 участников с АГ "белого халата" и 5143 участников с УсАГ со средним возрастом 58 лет и последующим наблюдением 9,5 лет было выявлено, что у лиц с МАГ частота сердечно-сосудистых событий от всех причин значительно выше, чем у пациентов с нормальным АД, но ниже, чем у лиц с УсАГ (отношение шансов 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,42-0,89,  $p=0,010$ ). При этом достоверной разницы в показателях смертности от всех причин между пациентами с МАГ и УсАГ не обнаружено (отношение шансов 0,88, 95% ДИ: 0,33-2,37,  $p=0,80$ ) [51].

В исследовании J-NOP из 4261 участника (средний возраст  $64,9 \pm 10,9$  лет) было показано, что как в группах с МАГ (относительный риск (RR) 2,66, 95% ДИ: 1,15-6,13), так и в группах с УсАГ (RR 3,43, 95% ДИ: 1,61-7,30) имеется больший риск инсульта по сравнению с группой с нормальным АД. При этом не выявлено связи МАГ с риском ишемической болезни сердца [41].

Конечно, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при невыявленной МАГ связан с высоким риском поражения органов-мишеней. Это и увеличение жесткости аорты, и повреждение почек, и гипертрофия левого желудочка [49]. Соответственно, это может привести и к более высокому риску раз-

вития фибрилляции предсердий, особенно, в случаях неконтролируемых МАГ и УсАГ. Так, в итальянском исследовании оценки риска развития фибрилляции предсердий при различных фенотипах АГ было показано, что пациенты с неконтролируемой МАГ имели более высокий риск развития аритмии (RR 2,02, 95% ДИ: 1,06-3,85), чем при неконтролируемой УсАГ (RR 1,83, 95% ДИ: 1,04-3,21) [52].

Важно отметить, что в ряде исследований среди пациентов, даже получающих антигипертензивную терапию, МАГ была связана с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов с нормотензией, и с сопоставимой частотой сердечно-сосудистых событий у пациентов с УсАГ [53, 54]. То есть высокий риск осложнений МАГ может быть связан и с высокой распространенностью *скрытой неконтролируемой АГ*, что особенно характерно для больных с избыточной массой тела и ожирением. Это указывает на то, что клиническое АД может переоценивать эффекты антигипертензивной терапии, особенно, у этой категории больных [45]. И это касается не только МАГ, но и феномена маскирования внеофисного АД, особенно, ночного, на фоне лечения у больных даже с обычной УсАГ.

#### ***Ночная, в том числе неконтролируемая МАГ при ожирении***

Ночная АГ признана значимым самостоятельным ФР сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Исследования показали, что ночная АГ является предиктором неблагоприятного исхода независимо от циркадного паттерна АД [55]. Это, конечно, связано с поражением органов-мишеней, неблагоприятным ремоделированием сердца у пациентов с фактически нелеченой ночной АГ [56, 57]. Кстати, если перестараться с бесконтрольным снижением ночного АД, то это также может послужить причиной неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58]. Ночная АГ может быть первым, да еще и скрытым, проявлением гипертензии, и в этом случае она может часто приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) или поражению других органов-мишеней, т.к. остается незамеченной в течение длительного времени. Это особенно относится к изолированной ночной АГ [59], которая является частым вариантом маскированной неконтролируемой АГ. Зачастую даже при достижении офисного целевого АД, именно ночное АД, которое далеко не всегда контролируется проведением АМАД, остается неконтролируемым.

#### ***Резистентная АГ у больных с ожирением***

Ожирение, особенно, висцеральное, является одним из важнейших ФР развития резистентной АГ [7, 60]. Так, по данным российского исследования REGATA >60% больных с резистентной АГ имели абдоминальное ожирение [61]. Это связано с многоли-

костью АГ при ожирении, многочисленными участниками патогенеза такой гипертензии, описанными выше, что приводит к особой сложности ее лечения, а значит, необходимости назначения трех и более групп антигипертензивных препаратов, в т.ч. диуретиков. Напомним, что при ОИАГ дополнительными механизмами развития резистентности являются гиперлептинемия, приводящая к гиперальдостеронемии, а также высокий уровень неприлизина. Неприлизин в значительном количестве вырабатывается именно в висцеральной жировой ткани, соответственно, низкий уровень натрийуретических пептидов является особым механизмом ОИАГ [6]. Это важный дополнительный аргумент в пользу применения антиальдостероновых препаратов и сакубитрил-валсартана для лечения резистентных форм ОИАГ. Но зачастую без снижения веса, увеличения двигательной активности справиться с такой АГ невозможно. Следует отметить и часто встречающуюся псевдорезистентность АГ при ожирении, одной из причин которой являются технические ошибки, в частности, использование узкой манжеты при измерении АД у больных с ожирением, а также использование неадекватных доз антигипертензивных препаратов.

### Заключение

Таким образом, ОИАГ является уникальным многоликим фенотипом АГ. Мы знаем, что у каждого

больного с АГ имеется свой индивидуальный набор патогенетических механизмов, что требует персонализированного лечения для достижения целевого уровня АД. Но именно ОИАГ уникальна тем, что при ней включаются практически все известные патогенетические механизмы повышения АД и поражения органов-мишеней. Складывается впечатление, что у больных с ожирением избежать развития АГ практически невозможно. Необходимо помнить, что если у больного с ожирением пока нет АГ, нужно активно ее искать разными методами мониторинга АД. Нередко ОИАГ начинается с маскированных, иногда только ночных вариантов АГ. Лечение ОИАГ, безусловно, требует контроля не только офисного, но и внеофисного АД, что позволит избежать развития резистентных форм, и, конечно, неблагоприятных исходов АГ, которые потребуют дополнительных затрат на лечение. Это дает возможность обосновать целесообразность дополнительных финансовых затрат для активного использования АМАД в реальной клинической практике как для диагностики маскированных вариантов АГ, особенно, при ожирении, так и контроля эффективности лечения [62].

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

### Литература/References

- Mensah G. Commentary: Hypertension Phenotypes: The Many Faces of a Silent Killer. *Ethn Dis.* 2019;29(4):545-8. doi:10.18865/ed.29.4.545.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. 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. 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.
- Hall J, do Carmo J, da Silva A, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- Chrysant S. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(5):555-9. doi:10.1111/jch.13518.
- Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80-93. doi:10.21037/gs.2019.12.03.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(3):260-8. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(3):260-8. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268.
- Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(6):1047-55. doi:10.1097/HJH.0b013e3283537347.
- Demidova TY, Gritskevich EY. Obesity and arterial hypertension: mechanisms and possibilities of therapy. *FOCUS Endocrinology.* 2020;1:52-9. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления. *FOCUS Эндокринология.* 2020;1:52-9. doi:10.47407/ef2020.11.0007.
- Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(5):422-32. (In Russ.)
- Boyarinova M.A., Rotar O.P., Konradi A.O. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(5):422-32. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432.
- Carey R, Calhoun D, Bakris G, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):53-90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.
- Romantsova TR, Sych YP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3-17. (In Russ.) Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):3-17. doi:10.14341/omet12218.
- Mordovin VF, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):21-7. (In Russ.) Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А. и др. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):21-7. doi:10.29001/2073-8552-2022-413.
- Schiffirin E. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(4):267-74. doi:10.1042/CS20130407.
- Kalathookunnel A, Lian Z, Wu H. T Cells in Adipose Tissue in Aging. *Front Immunol.* 2018;9:2945. doi:10.3389/fimmu.2018.02945.
- Xiao L, Harrison D. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635-47. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.013.
- Ge W, Guo X, Song X, et al. The role of immunoglobulin E and mast cells in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2022;118(14):2985-99. doi:10.1093/cvr/cvac010.
- Hall J, Arthur C, Guyton, MD 1919-2003. *Circulation.* 2003;107(24):2990-2. doi:10.1161/01.CIR.0000080480.62058.4A.
- Mutchler S, Kirabo A, Kleymant T. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension.* 2021;77(3):759-67. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
- Volkov VS, Tofilo AP. Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(7):105-11. (In Russ.) Волков В.С., Тофило А.П. Этиологические и патофизиологические факторы первичной артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010;9(7):105-11.
- Kirabo A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(6):706-10. doi:10.1152/ajpregu.00250.2017.

21. Wenzel U, Bode M, Kurts C, Ehmke H. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1853-63. doi:10.1111/bph.14359.
22. He F, Tan M, Ma Y, MacGregor G. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632-47. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.055.
23. Aaron K, Sanders P. Role of Dietary Salt and Potassium Intake in Cardiovascular Health and Disease: A Review of the Evidence. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):987-95. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.005.
24. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;368:315. doi:10.1136/bmj.m315.
25. Filippini T, Malavolti M, Whelton P, et al. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation*. 2021;143(16):1542-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050371.
26. He F, Campbell N, Woodward M, MacGregor G. Salt reduction to prevent hypertension: the reasons to recommend low sodium intake. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2501-5. doi:10.1093/eurheartj/ehab274.
27. Messerli F, Hofstetter L, Syrogiannouli L, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2103-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa947.
28. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium and health: another challenge to the current dogma. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2116-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1093.
29. O'Donnell M, Mente A, Alderman M, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *European Heart Journal*. 2020;41(35):3363-73. doi:10.1093/eurheartj/ehaa586.
30. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.
31. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, et al. Gut microbiota and hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(6):620-8. (In Russ.) Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Ермоленко Е.И. и др. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):620-8. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628.
32. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):460-6. (In Russ.) Баранцевич Н.Е., Конради А.О., Баранцевич Е.П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460-6. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466.
33. Marques F, Mackay C, Kaye D. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi:10.1038/nrcardio.2017120.
34. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and Hypertension: Role of the Sympathetic Nervous System and the Immune System. *Am J Hypertens*. 2020;33(10):890-901. doi:10.1093/ajh/hpaa103.
35. Asadi A, Mehr N, Mohamadi M, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):24420. doi:10.1002/jcla.24420.
36. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13:1025706. doi:10.3389/fendo.2022.1025706.
37. Tykhonova S, Shtanko V, Khyzhnyak O, Tofan N. The effect of pollution on hypertension and on the total risk score in hypertensive patients. *E journal of cardiology practice*. 2022;22(17).
38. Kupcikova Z, Fecht D, Ramakrishnan R, et al. Road traffic noise and cardiovascular disease risk factors in UK Biobank. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2072-84. doi:10.1093/eurheartj/ehab121.
39. Munzel T, Steven S, Hahad O, Daiber A. Noise and cardiovascular risk: nighttime aircraft noise acutely triggers cardiovascular death. *European Heart Journal*. 2021;42(8):844-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa984.
40. Mannucci P, Ancona C. Noise and air pollution as triggers of hypertension. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2085-7. doi:10.1093/eurheartj/ehab104.
41. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, et al. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):583-90. doi:10.1001/jamacardio.2018.1233.
42. Pierdomenico S, Pierdomenico A, Coccina F, Porreca E. Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2017;30(11):1106-11. doi:10.1093/ajh/hpx104.
43. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
44. 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.
45. Xia J, Zhang D, Kang Y, et al. The prevalence of masked hypertension and masked uncontrolled hypertension in relation to overweight and obesity in a nationwide registry in China. *Hypertens Res*. 2022;45:1690-700. doi:10.1038/s41440-022-01005-z.
46. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Duchaine C. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(3):231-7. doi:10.1177/2047487318802692.
47. Özkan S, Ata N, Yavuz B. Increased masked hypertension prevalence in patients with obesity. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(8):780-3. doi:10.1080/10641963.2018.1431262.
48. Penmatsa K, Biyani M, Gupta A. Masked Hypertension: Lessons for the Future. *Ulster Med J*. 2020;89(2):77-82.
49. Tientcheu D, Ayers C, Das S, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
50. Booth J, Diaz K, Seals S, et al. Masked Hypertension and Cardiovascular Disease Events in a Prospective Cohort of Blacks: The Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(2):501-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07553.
51. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
52. Coccina F, Pierdomenico A, De Rosa M, et al. Risk of Atrial Fibrillation in Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):504-10. doi:10.1093/ajh/hpaa185.
53. Stergiou G, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
54. Yang W, Melgarejo J, Thijs L, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20. doi:10.1001/jama.2019.9811.
55. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Manci G. Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:63-9. doi:10.2147/IBPC.S223336.
56. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, et al. The association between 24-h blood pressure patterns and left ventricular mechanics. *J Hypertens*. 2020;38(2):282-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002241.
57. Tadic M, Cuspidi C, Slijvic A, et al. Do reverse dippers have the highest risk of right ventricular remodeling? *Hypertens Res*. 2020;43(3):213-9. doi:10.1038/s41440-019-0351-2.
58. Palatini P, Verdecchia P, Beilin L, et al. Association of extreme nocturnal dipping with cardiovascular events strongly depends on age. *Hypertension*. 2020;75(2):324-30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14085.
59. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
60. Deneka IE, Svetankova AA, Rodionov AV. Resistant hypertension: epidemiology and risk factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):459-64. (In Russ.) Денека И.Э., Светанкова А.А., Родионов А.В. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):459-64. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464.
61. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Registr rezistentnoy arterial'noy gipertonii — REzistentnaya Gipertoniya ArTeriAl'naya (REGATA): programma issledovaniya. *Consilium Medicum*. 2009;11(10):5-9. (In Russ.) Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Регистр резистентной артериальной гипертонии — РЕзистентная Гипертония АрТериАльная (РЕГАТА): программа исследования. *Consilium Medicum*. 2009;11(10):5-9.
62. Green M, Shimbo D, Schwartz J, et al. Cost-Effectiveness of Masked Hypertension Screening and Treatment in US Adults With Suspected Masked Hypertension: A Simulation Study. *Am J Hypertens*. 2022;35(8):752-62. doi:10.1093/ajh/hpac071.

## Артериальная гипертензия в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска

Шуркевич Н. П.<sup>1</sup>, Ветошкин А. С.<sup>1,2</sup>, Симонян А. А.<sup>1</sup>, Гапон Л. И.<sup>1</sup>, Карева М. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Определить наличие и особенности взаимосвязей артериальной жесткости, маркеров воспаления, некоторых метаболических факторов риска, в т.ч. в гендерном аспекте, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях арктической вахты.

**Материал и методы.** В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" северной широты) на базе МСЧ ООО ЯГД одновременно обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с АГ 1, 2 степени (61 М и 44 Ж) и нормотензивных лиц (АГО). Пациенты с АГ были сопоставимы по возрасту ( $p=0,68$ ), числу лет работы вахтой ( $p=0,7701$ ), уровню офисного систолического АД ( $p=0,473$ ), диастолического АД ( $p=0,6992$ ), индексу массы тела ( $p=0,465$ ). Проведено суточное мониторирование артериального давления; ультразвуковое исследование общих сонных артерий с определением расчетных показателей локальной жесткости (коэффициента растяжимости, индекса жесткости, модуля эластичности Петерсона (Ер), модуля упругости Юнга (Еу)); исследована скорость пульсовой волны (СПВ); биохимическое исследование крови с определением высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, С-пептида, инсулина, кортизола, предсердного натрийуретического пептида, интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ).

**Результаты.** В группах М и Ж с АГ в сравнении с АГО выявлены более высокие значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: пульсового АД ( $p=0,018$ ), толщины комплекса "интима-медиа" ( $p=0,0077$ ), СПВ ( $p<0,00001$ ), Еу ( $p=0,0314$ ) у Ж; в гр. М: СПВ ( $p=0,0004$ ), Еу ( $p=0,0024$ ) и снижение деформации общих сонных артерий ( $p=0,0131$ ). У М с АГ в сравнении с Ж с АГ были выше показатели толщины комплекса "интима-медиа" ( $p=0,0008$ ), индекса жесткости ( $p=0,0368$ ), Ер ( $p=0,051$ ). СПВ у М и Ж с АГ определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД ( $p=0,0007$ ;  $p=0,0001$ ). Корреляционный анализ выявил взаимосвязи СПВ с показателями суточного мониторирования артериального давления у М и Ж с АГ. Увеличение СПВ на единицу измерения у Ж повышает вероятность АГ в 1,7 раза, у М — в 1,4 раза. У М и Ж с АГ в сравнении с АГО были значимо выше уровни С-пептида ( $p=0,032$ ), инсулина ( $p=0,035$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,025$ ), кортизола ( $p=0,031$ ) у М; в гр. Ж — значимо выше уровни С-пептида ( $p=0,015$ ), инсулина ( $p=0,012$ ), IL-6 ( $p=0,021$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p=0,047$ ). Результаты пошагового логистического регрессионного анализа независимых параметров, влияющих на шанс наличия АГ, определили у М: СПВ, отношение шансов (ОШ) 1,554 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,058-2,281,  $p=0,025$ ); С-пептид, ОШ 1,186 (95% ДИ: 1,004-1,588,  $p=0,022$ ); IL-1 $\beta$ , ОШ 1,464 (95% ДИ: 0,936-2,291,  $p=0,099$ ). Статистически значимо увеличивали шанс наличия АГ у Ж: СПВ, ОШ 2,015 (95% ДИ: 1,319-3,078,  $p=0,001$ ); С-пептид, ОШ 2,133 (95% ДИ: 1,236-3,680,  $p=0,006$ ); IL-6, ОШ 2,101 (95% ДИ: 1,003-4,400,  $p=0,049$ ) и уменьшал уровень ФНО- $\alpha$ , ОШ 0,801 (95% ДИ: 0,668-0,959,  $p=0,016$ ).

**Заключение.** В условиях арктической вахты высокие значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, независимо от половой принадлежности, связаны с наличием АГ. У мужчин независимо от уровня АД показатели сосудистой жесткости были выше, однако более сильная связь сосудистой ригидности с риском АГ прослеживалась у женщин. У пациентов с АГ в арктическом регионе выявлена ассоциация сосудистой жесткости с факторами неспецифического иммунного воспаления, более выраженная у женщин. В модели "северной" АГ помимо жесткости сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов, входит продукт расщепления проинсулина С-пептид, являющийся модулятором атеросклеротического процесса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, иммунное воспаление, арктическая вахта.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>Филиал "Медико-санитарная часть" ООО "Газпром добыча Ямбург", п. Ямбург, Россия.

Шуркевич Н.П.\* — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А.С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; врач функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Симонян А.А. — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522, Гапон Л.И. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Карева М.А. — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7200-8111.

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

Shurkevich@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, Ж — группа "женщины", М — группа "мужчины", ОСА — общие сонные артерии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли, АУС — площадь под кривой, IL — интерлейкин, Ер — модуль эластичности Петерсона, Еу — модуль упругости Юнга, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Strain — деформация общих сонных артерий, Stiffness index — индекс жесткости.

Рукопись получена 20.07.2022

Рецензия получена 26.09.2022

Принята к публикации 22.10.2022



**Для цитирования:** Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Артериальная гипертензия в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5167. doi:10.15829/1560-4071-2023-5167. EDN BDZIF0

## Hypertension in individuals working in the Arctic on a rotating basis: relationship of arterial stiffness with inflammatory markers and some metabolic risk factors

Shurkevich N. P.<sup>1</sup>, Vetoshkin A. S.<sup>1,2</sup>, Simonyan A. A.<sup>1</sup>, Gapon L. I.<sup>1</sup>, Kareva M. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the relationship of arterial stiffness, inflammatory markers, some metabolic risk factors, including gender-specific aspects, in hypertensive (HTN) patients working in the Arctic on a rotating basis.

**Material and methods.** In the polar settlement of Yamburg (68° 21' 40" northern latitude), on the basis of the medical unit of OOO YaGD, 99 men (M) and 81 women (F) with grade 1-2 HTN (61 M and 44 F) and normotensive individuals (HTN0) were examined. Patients with HTN were comparable in terms of age ( $p=0,68$ ), number of rotation work years ( $p=0,7701$ ), office systolic BP ( $p=0,473$ ), diastolic BP ( $p=0,6992$ ), and body mass index ( $p=0,465$ ). We carried out 24-hour BP monitoring, common carotid artery ultrasound with the calculation of local stiffness parameters (distensibility coefficient, stiffness index, Peterson's elastic modulus (Ep), Young's elastic modulus (Ey)); pulse wave velocity (PWV) was studied. In addition, biochemical blood tests with the determination of high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, C-peptide, insulin, cortisol, atrial natriuretic peptide, interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ).

**Results.** In groups M and F with HTN, in comparison with HTN0, higher values of following vascular stiffness parameters were revealed: group F — pulse pressure ( $p=0,018$ ), intima-media thickness ( $p=0,0077$ ), PWV ( $p<0,00001$ ), Ey ( $p=0,0314$ ); group M — PWV ( $p=0,0004$ ), Ey ( $p=0,0024$ ) and reduced common carotid artery strain ( $p=0,0131$ ). In M with HTN, in comparison with F with HTN, intima-media thickness ( $p=0,0008$ ), stiffness index ( $p=0,0368$ ), Ep ( $p=0,051$ ) were higher. PWV in M and F with HTN was determined significantly higher than in persons with normal BP ( $p=0,0007$ ;  $p=0,0001$ ). Correlation analysis revealed the relationship between PWV and 24-hour blood pressure monitoring in hypertensive men and women. An increase in PWV per unit of measurement in women increases the HTN probability by 1,7 times, in men — by 1,4 times. Compared with HTN0 group, the levels of C-peptide ( $p=0,032$ ), insulin ( $p=0,035$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,025$ ), cortisol ( $p=0,031$ ) in M group were significantly higher, while significantly higher levels of C-peptide ( $p=0,015$ ), insulin ( $p=0,012$ ), IL-6 ( $p=0,021$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,047$ ) were revealed in F group. Stepwise logistic regression analysis revealed following independent parameters affecting the HTN probability: M group — PWV (odds ratio (OR) 1,554 (95% confidence interval (CI): 1,058-2,281,  $p=0,025$ )), C-peptide (OR 1,186

(95% CI: 1,004-1,588,  $p=0,022$ )), IL-1 $\beta$  (OR 1,464 (95% CI: 0,936-2,291,  $p=0,099$ )); F group — PWV (OR 2,015 (95% CI: 1,319-3,078,  $p=0,001$ )), C-peptide (OR 2,133 (95% CI: 1,236-3,680,  $p=0,006$ )), IL-6 (OR 2,101 (95% CI: 1,003-4,400,  $p=0,049$ )) and reduced TNF- $\alpha$  level (OR 0,801 (95% CI: 0,668-0,959,  $p=0,016$ )).

**Conclusion.** Under the rotation work conditions in the Arctic, high vascular stiffness values, regardless of sex, are associated with HTN. In men, regardless of BP level, vascular stiffness parameters were higher. However, a stronger association of vascular stiffness with the HTN risk was observed in women. In hypertensive patients in the Arctic, an association of vascular stiffness with nonspecific immune inflammation factors was found, which was more pronounced in women. In addition to vascular stiffness and pro-inflammatory cytokines, the "northern" HTN model includes C-peptide, which is an atherosclerosis modulator.

**Keywords:** hypertension, vascular stiffness, immune inflammation, Arctic watch.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Medical Unit of the OOO Gazprom Dobycha Yamburg, Yamburg, Russia.

Shurkevich N. P.\* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A. S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Simonyan A. A. ORCID: 0000-0003-4371-7522, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Kareva M. A. ORCID: 0000-0002-7200-8111.

\*Corresponding author: Shurkevich@infarkta.net

**Received:** 20.07.2022 **Revision Received:** 26.09.2022 **Accepted:** 22.10.2022

**For citation:** Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A. Hypertension in individuals working in the Arctic on a rotating basis: relationship of arterial stiffness with inflammatory markers and some metabolic risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5167. doi:10.15829/1560-4071-2023-5167. EDN BDZIFO

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свою актуальность и является ведущим фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных и почечных заболеваний [1]. Патогенез АГ сложный и до конца неизвестный. Наиболее важными звеньями формирования являются активация симпатoadrenalовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение продукции альдостерона, дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций [2]. В итоге формируются структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов, повышение жесткости крупных сосудов и повышение артериального давления (АД) [3, 4].

Исследования показывают, что иммунная система, воспаление и АГ связаны друг с другом. Врожденная и адаптивная система иммунитета запускает воспалительный процесс, при котором может повышаться АД, стимулируя повреждение органов [5]. Ранее в на-

шей работе [6] у пациентов с АГ в условиях арктической вахты были выявлены признаки симпатикотонии, которые могут способствовать метаболическим нарушениям. Известно также, что вегетативная дисфункция может влиять на активность иммунных клеток [7]. Роль факторов, ассоциированных с АГ с позиций иммунной системы, провоспалительных цитокинов и некоторых метаболических факторов риска у лиц, работающих в условиях арктической вахты, ранее не изучалась.

Цель исследования: определить наличие и особенности взаимосвязей жесткости сосудистой стенки с циркулирующими маркерами неспецифического воспаления, некоторыми метаболическими факторами риска, в т.ч. в гендерном аспекте, у лиц с АГ в условиях вахты в Арктическом регионе.

### Материал и методы

В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" северной широты) на базе МСЧ ООО ЯГД одномомент-

## Ключевые моменты

## Что известно о предмете исследования?

- Исследования показывают, что иммунная система и артериальная гипертензия (АГ) связаны друг с другом: врожденная и адаптивная система иммунитета запускает воспалительный процесс, при котором увеличивается жесткость артериальной стенки и повышается артериальное давление (АД).
- Роль факторов, ассоциированных с АГ с позиций иммунной системы, провоспалительных цитокинов и некоторых метаболических факторов риска у работников Арктической вахты ранее не изучалась.

## Что добавляют полученные данные?

- В условиях арктической вахты высокие значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, независимо от половой принадлежности, связаны с наличием АГ. У мужчин, независимо от уровня АД, показатели сосудистой жесткости были выше, однако более сильная связь сосудистой ригидности с риском АГ прослеживалась у женщин.
- У пациентов с АГ в арктическом регионе выявлена ассоциация сосудистой жесткости с факторами неспецифического иммунного воспаления, более выраженная у женщин.
- В модели "северной" АГ помимо жесткости сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов, входит продукт расщепления проинсулина С-пептид, являющийся модулятором атеросклеротического процесса.

но в течение 6 дней сентября 2019г во время экспедиционного выезда обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж). В результате опроса, анализа объективных данных и амбулаторных карт обследованные М и Ж были разделены на пациентов с АГ, сопоставимых по возрасту ( $p=0,68$ ), числу лет работы вахтой ( $p=0,7701$ ), уровню офисного систолического АД (САД) ( $p=0,4730$ ), диастолического АД (ДАД) ( $p=0,6992$ ), индексу массы тела (ИМТ) ( $p=0,4650$ ) (табл. 1) и нормотензивных М и Ж, которые значимо различались между собой по ИМТ ( $p=0,0102$ ) ( $Ж>М$ ), уровням САД ( $p=0,0023$ ) и ДАД ( $p=0,0159$ ) ( $М>Ж$ ).

Степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и РКО, действующими на момент исследования [8]. По распределению частот применения антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ зна-

## Key messages

## What is known already known about the subject?

- Research shows that the immune system and hypertension (HTN) are associated: the innate and adaptive immune systems trigger an inflammatory process that increases arterial stiffness and blood pressure (BP).
- The role of factors associated with HTN from the standpoint of the immune system, pro-inflammatory cytokines and some metabolic risk factors in Arctic rotation workers has not been previously studied.

## What might this study add?

- Under the conditions of the Arctic watch, high vascular stiffness values, regardless of sex, are associated with HTN. In men, regardless of BP level, vascular stiffness parameters were higher. However, a stronger association of vascular stiffness with the HTN risk was observed in women.
- In hypertensive patients in the Arctic, an association of vascular stiffness with nonspecific immune inflammation factors was found, which was more pronounced in women.
- In addition to vascular stiffness and pro-inflammatory cytokines, the "northern" HTN model includes C-peptide, which is an atherosclerosis modulator.

чимо не различались (табл. 2). В группе М с АГ только 50% (31 из 61 человек) контролировали (измеряли) свое АД самостоятельно или на приеме у врача, Ж незначимо чаще — 68% (30 из 44),  $P_{\chi^2}=0,3632$ . Из числа обследованных, знавших о наличии у себя АГ, 40 М (66%) и 23 (53%) Ж не принимали антигипертензивную терапию ( $P_{\chi^2}=0,3412$ ), мотивируя отказ от приема малосимптомным течением АГ или редкими эпизодами повышения АД. Из обследованных пациентов с АГ 14 М (23%) и 14 Ж (32%) лечились регулярно ( $P_{\chi^2}=0,4428$ ) с достижением целевого уровня АД, согласно рекомендациям по АГ, действующими на период обследования. Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны. В целом М значимо чаще, чем Ж, принимали более двух лекарственных средств ( $P_{\chi^2}=0,0336$ ).

Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в Российской Федерации (2005) ("Good Clinical Practice", Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюмен-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

Нормотензивные группы (n=38/37)			
Показатель	Мужчины	Женщины	P
Возраст (лет)	45,5 (8,3); 42,7-48,2	47,2 (7,3); 44,7-49,6	0,3141
Стаж вахты (лет)	14,9 (8,8); 12-17,8	13,7 (8,4); 10,9-16,5	0,4329
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,7 (3,1); 26,7-28,7	29,9 (4,5); 28,4-31,4	0,0102
САД (мм рт.ст.)	124,6 (9,1); 121,6-127,6	118,4 (10,6); 114,9-122	0,0023
ДАД (мм рт.ст.)	82,1 (5,8); 80,2-84	77,7 (8,3); 75-80,5	0,0159
Пациенты с АГ (n=61/44)			
Возраст (лет)	50,9 (7,8); 48,9-52,9	51,9 (6,2); 50-53,8	0,6800
P*	0,0026	0,0058	–
Стаж вахты (лет)	17,7 (8,2); 15,6-19,7	18,4 (9); 15,7-21,2	0,7701
P*	0,1223	0,0243	–
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,9 (4); 26,9-28,9	28,7 (4,6); 27,3-30,1	0,4650
P*	0,9055	0,2538	–
САД (мм рт.ст.), оф.	136,4 (14,8); 132,6-140,2	138 (17,1); 132,8-143,2	0,4730
P*	<0,00001	<0,00001	–
ДАД (мм рт.ст.), оф.	88,8 (9,4); 86,4-91,2	89,5 (9,7); 86,6-92,5	0,6992
P*	0,0001	<0,00001	–

**Примечание:** в скобках указано стандартное отклонение (SD); далее 95% ДИ. В оглавлении в скобках указано число обследованных в формате М/Ж; P — уровень значимости различий между группами М/Ж; P\* — уровень значимости различий между группами лиц с АГ и нормотензией (использован непараметрический Mann-Whitney U Test).

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД оф. — диастолическое артериальное давление офисное, Ж — группа "женщины", ИМТ — индекс массы тела, М — группа "мужчины", САД — систолическое артериальное давление, САД оф. — систолическое артериальное давление офисное.

Таблица 2

Сравнительный анализ частот применяемой медикаментозной терапии обследованных лиц с АГ препаратами различных групп

Препарат	М (n=61)	Ж (n=44)	P <sub>χ2</sub>	Всего
иАПФ	19 (31%)	10 (23%)	0,4707	29
ААП II	8 (13%)	5 (11%)	0,8121	13
АК	4 (7%)	2 (5%)	0,6785	6
БАБ	5 (8%)	6 (14%)	0,4206	11
ФК ЛС	5 (8%)	4 (9%)	0,8823	9
Статины	18 (30%)	6 (14%)	0,1251	24
ЛС других групп	4 (7%)	3 (7%)	0,9606	7
Без приема ЛС	28 (46%)	18 (41%)	0,7498	46
Монотерапия	14 (23%)	17 (39%)	0,2033	31
Прием двух ЛС	9 (15%)	8 (18%)	0,6901	17
Более 2 препаратов	10 (17%)	1 (2%)	0,0336	11

**Сокращения:** ААП II — антагонисты ангиотензиновых рецепторов, АК — антагонисты кальция, БАБ — бета-адреноблокаторы, Ж — группа "женщины", иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС — лекарственные средства, М — группа "мужчины", ФК — фиксированные комбинации.

ского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019. У всех лиц перед обследованием взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст: 35-60 лет, режим вахты 1:1 (1 мес. работы — 1 мес. отды-

ха), вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса, из городов (Тюмень или Уфа). Факторы не включения: ожирение >1 степени; хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; клапанная болезнь сердца; фибрилляция предсердий; сахарный диабет.

Проведено суточное мониторирование АД с помощью регистраторов фирмы BPLab по стандартной методике. Исследована скорость пульсовой волны (СПВ) на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с автоматическим определением показателей. Расчет данных показателей осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4 конечностей, электрокардиографии, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов. Выполнено ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) с определением утолщения комплекса "интима-медиа" (ТКИМ). С целью оценки состояния сосудистой стенки ОСА были использованы следующие расчетные показатели. Коэффициент растяжимости (distensibility coefficient, DC):  $DC=2 \times \Delta D / \Delta P / D$  ( $10^{-3} / \text{кПа}$ ), где D — диаметр артерии;  $\Delta D$  — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;  $\Delta P$  — пульсовое артериальное давление, характеризует эластические свойства стенки артерии и определяется как изменение поперечного сечения сосуда на единицу давления (в норме равен

Таблица 3

**Сравнительный анализ показателей состояния стенок ОСА  
у обследованных лиц с АГ и нормотензивных лиц**

Показатель	АГ	М (n=61/38)	Ж (n=44/37)	P
ПАД (мм рт.ст.)	1	49,4 (8,1); 47,3-51,5	48,9 (10,1); 45,9-52	0,5966
	0	46,4 (7,3); 44-48,8	44,8 (5,5); 42,9-46,6	0,1310
	P'	0,1236	0,0180	–
ТКИМ (мм)	1	0,75 (0,18); 0,71-0,8	0,65 (0,16); 0,61-0,7	0,0008
	0	0,71 (0,13); 0,67-0,76	0,58 (0,1); 0,55-0,61	<0,00001
	P'	0,5361	0,0077	–
СПВ (м/с)	1	14,1 (1,5); 13,7-14,5	14,7 (2,6); 13,9-15,5	0,1940
	0	12,8 (1,9); 12,1-13,4	12,1 (1,9); 11,5-12,7	0,0209
	P'	0,0004	<0,00001	–
РВА (min, лет)	1	54,1 (9,4); 51,7-56,5	55,3 (10,5); 52,1-58,5	0,6102
	0	47,8 (10,3); 44,4-51,1	44,3 (13,1); 40-48,7	0,2591
	P'	0,0031	0,0002	–
РВА (max, лет)	1	58 (9,2); 55,6-60,3	66,5 (46,4); 52,4-80,6	0,3284
	0	51,9 (9,7); 48,7-55,1	48,4 (13,2); 44-52,8	0,2546
	P'	0,0032	0,0001	–
Strain (мм)	1	0,11 (0,05); 0,1-0,13	0,13 (0,05); 0,12-0,15	0,2668
	0	0,14 (0,04); 0,13-0,15	0,14 (0,04); 0,13-0,15	0,9662
	P'	0,0131	0,1973	–
DC ( $10^{-3}$ /кПа)	1	16,1 (7,8); 14,1-18,1	17,09 (6,65); 15,07-19,11	0,6729
	0	16,5 (5,4); 14,7-18,3	16,3 (5,8); 14,4-18,3	0,8322
	P'	0,5895	0,7616	–
Ер (мм рт.ст.)	1	421,1 (225,3); 363,4-478,8	382,2 (181,4); 327,1-437,4	0,0516
	0	353,9 (159,4); 301,5-406,2	325,7 (139,9); 279,1-372,4	0,3734
	P'	0,1785	0,1782	–
Еу (мм рт.ст./мм)	1	751,8 (510,9); 620,9-882,6	705,5 (312,6); 610,4-800,5	0,6262
	0	514,8 (245,5); 434,1-595,5	617,4 (386,6); 488,5-746,3	0,1998
	P'	0,0024	0,0314	–
SI	1	2,43 (1,25); 2,11-2,75	2,19 (1,09); 1,86-2,52	0,0368
	0	2,43 (0,82); 2,16-2,7	2,04 (0,72); 1,8-2,28	0,1767
	P'	0,6452	0,9924	–
СС (мм <sup>2</sup> /мм рт.ст.)	1	0,18 (0,09); 0,16-0,21	0,18 (0,08); 0,15-0,21	0,8000
	0	0,2 (0,07); 0,18-0,23	0,18 (0,07); 0,15-0,2	0,1683
	P'	0,1904	0,7616	–

**Примечание:** данные представлены в виде M(SD), 95% ДИ. АГ — "1" — группа пациентов с АГ, "0" — нормотензивные обследованные.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, Ж — группа "женщины", М — группа "мужчины", ПАД — пульсовое артериальное давление, РВА — расчетный возраст артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса "интима-медиа", СС — compliance coefficient — коэффициент податливости, DC — distensibility coefficient — коэффициент растяжимости, Ер — модуль эластичности Петерсона, Еу — модуль упругости Юнга, SI — stiffness index — индекс жесткости, Strain — деформация общих сонных артерий.

$36,8 \pm 13,1$  ( $10^{-3} \times \text{мм рт.ст.}^{-1}$ )). Индекс жесткости (stiffness index,  $\beta$ ):  $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД}) / (\Delta D/D)$ , где D — диаметр артерии, а  $\Delta D$  — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла, определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации  $3,9 \pm 1,5$  (усл. ед.). Модуль эластичности Петерсона (Ер) — оценивает способность сосудистой стенки возвращаться к исходному состоянию:  $E_p = (\Delta P \times D_a) / \Delta D$ . Оценивает изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда на 100% при фиксированной длине сосуда ( $378 \pm 155$  мм рт.ст.). Модуль

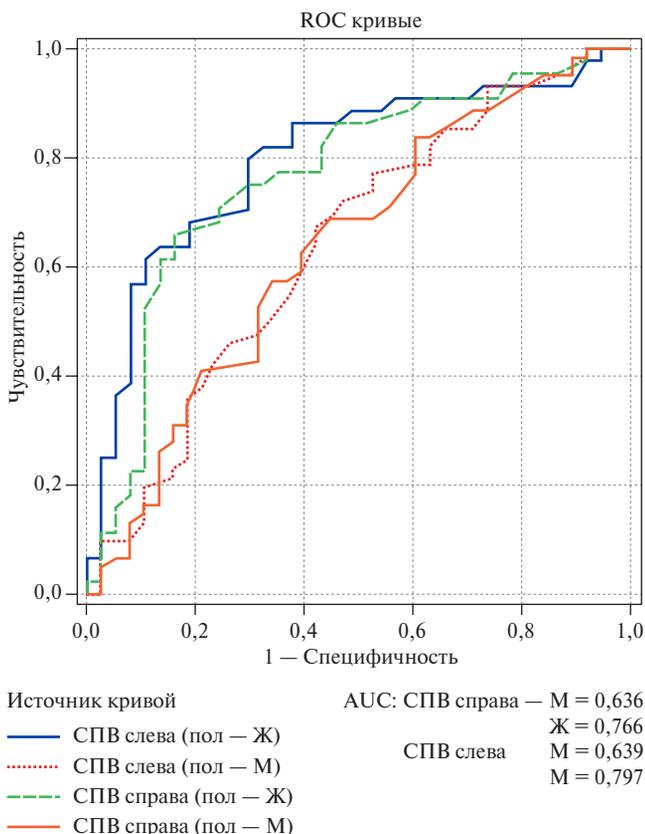
упругости Юнга (Еу) — характеризует напряжение артериальной стенки, необходимое на  $1 \text{ см}^2$  толщины стенки, требуемое для увеличения диаметра на 100%, дает прямую информацию о внутренних эластических свойствах сосудистой стенки независимо от геометрии сосуда (Young's incremental elastic modulus). Увеличение данного показателя свидетельствует о ригидности стенки артерии ( $732 \pm 403$  мм рт.ст./мм). Коэффициент податливости (compliance coefficient — СС) — согласованная с АД пропускная способность артериального русла. Рассчитывается

Таблица 4

**Формула модели вероятности АГ у мужчин и женщин в зависимости от показателей состояния сосудистой стенки (данные пошаговой логистической регрессии)**

Показатель	B (SD)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	P
СПВ (мужчины)	0,328 (0,142)	1,389	1,050-1,836	0,0200
СПВ (женщины)	0,538 (0,146)	1,713	1,287-2,281	<0,0001
ТКИМ	2,899 (0,838)	1,991	1,274-5,5900	0,0080
DC	0,314 (0,144)	1,3690	1,032-1,8150	0,0290
Ер	-0,035 (0,014)	0,966	0,9400-0,9920	0,0110
Еу	0,022 (0,008)	1,122	1,007-1,237	0,0050
SI	2,072 (1,822)	1,126	1,004-4,476	0,0255
Пол	0,300 (0,123)	1,350	0,744-2,540	0,3240
ИМТ	0,228 (0,117)	1,256	0,9990-1,581	0,052
Возраст	0,0220 (0,082)	0,978	0,834-1,148	0,787
Константа	-6,884 (1,905)	0,001	-	<0,0001

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса "интима-медиа", DC — distensibility coefficient — коэффициент растяжимости, Ер — модуль эластичности Петерсона, Exp(B) — отношение шансов, Еу — модуль упругости Юнга, SI — stiffness index — индекс жесткости.



**Рис. 1.** График ROC-анализа риска АГ и СПВ с оценкой AUC у мужчин и женщин.

**Примечание:** AUC — площадь под кривой.

**Сокращения:** СПВ — скорость пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок.

как отношение приращения объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления, определяет величину пульсового давления и ско-

рость достижения среднего давления ( $0,17 \pm 0,07$  мм<sup>2</sup>/мм рт.ст.). Деформация ОСА (strain) — показатель, отражающий изменения диаметра сосуда в течение систолы желудочков:  $strain = \Delta D / DS$ , где  $\Delta D$  — изменение диаметра,  $DS$  — диаметр сосуда в систолу [9, 10]. Проведено биохимическое исследование крови с определением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов "C-reactive protein hs" (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа "Clima MC-15" (Испания)); гомоцистеина на анализаторе "IMMULITE 1000" (Siemens Diagnostics, США) методом непрямого конкурентного твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа с помощью аналитического набора "Homocystein" (Siemens, США); С-пептида, инсулина, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа ("сэндвич") на анализаторе — IMMULINE 1000, IMMULITE 2000. Для расчета ИМТ использована формула: масса тела, кг/(рост, м)<sup>2</sup>. Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>; избыточной массой тела — 25-29 кг/м<sup>2</sup>; ожирением >30 кг/м<sup>2</sup>.

**Статистический анализ.** Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS 23 (США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении — t-критерий Стьюдента для независимых групп, при отсутствии нормальности распре-

Таблица 5

**Сравнительный анализ биохимических показателей  
в группах мужчин и женщин с АГ и нормотензивных лиц**

Показатель	Группа	Мужчины	Женщины	P
Гомоцистеин, мкмоль/л	АГ	16,1 (14,54-17,65)	13,7 (11,98-14,07)	0,001
	N	14,2 (12,28-19,25)	11,8 (10,87-12,87)	0,004
	P'	0,164	0,146	–
Инсулин, мкМЕ/мл	АГ	13,2 (8,6-19,8)	11,41 (5,19-17,95)	0,820
	N	8,24 (5,34-11,14)	7,87 (2,7-13,2)	0,036
	P'	0,035	0,012	–
С-пептид, нг/м	АГ	3,48 (2,87-4,09)	3,82 (3,05-4,61)	0,876
	N	2,45 (2,61-3,43)	2,81 (1,65-3,99)	0,034
	P'	0,032	0,015	–
IL-1 $\beta$ , пг/мл	АГ	2,84 (2,57-3,25)	2,12 (2,01-2,63)	0,051
	N	2,12 (2,19-2,31)	2,3 (2,24-2,78)	0,812
	P'	0,025	0,2173	–
IL-6, пг/мл	АГ	2,3 (2,14-2,74)	2,7 (2,47-2,96)	0,047
	N	2,0 (1,91-2,39)	2,11 (2,12-2,27)	0,145
	P'	0,135	0,021	–
IL-8, пг/мл	АГ	10,6 (10,3-13,4)	10,2 (9,24-13,08)	0,606
	N	10,55 (9,52-13,48)	9,1 (8,8-12,31)	0,556
	P'	0,804	0,633	–
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	АГ	6,51 (2,35-10,67)	7,85 (6,22-9,68)	0,964
	N	6,25 (3,03-9,47)	5,35 (5,01-6,11)	0,348
	P'	0,737	0,047	–
IL-10, пг/мл	АГ	4,12 (3,85-4,43)	4,12 (3,87-4,44)	0,656
	N	4,19 (3,89-4,48)	4,29 (4,02-4,62)	0,488
	P'	0,659	0,591	–
Кортизол, нмоль/л	АГ	268,7 (244,4-291,6)	229,1 (216,4-279,5)	0,242
	N	226,5 (212,3-244,8)	222,3 (207,1-278,3)	0,488
	P'	0,031	0,803	–
NT-proBNP (пг/мл)	АГ	83,4 (67,1-99,6)	121,5 (96,6-146,3)	0,005
	N	69,9 (52,6-87,2)	125,3 (98,1-152,5)	0,001
	P'	0,310	0,733	–
вчСРБ (мг/л)	АГ	4,88 (3,03-6,73)	5,28 (4,04-6,53)	0,102
	N	3,75 (2,59-4,91)	5,40 (3,47-7,34)	0,173
	P'	0,891	0,659	–

**Примечание:** данные представлены в виде M(SD), 95% ДИ. P — уровень значимости различий в группах мужчин и женщин; P' — уровень значимости различий в группах мужчин и женщин с АГ и без (Mann-Whitney U Test). АГ — группа обследованных с АГ, N — группа нормотензивных обследованных.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, IL — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ления — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для выявления корреляционных связей применен непараметрический метод Спирмена (Spearman Rank R). Для анализа категориальных переменных применен критерий хи-квадрат. Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей — логистическая регрессия с пошаговым исключением факторов и расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки качества модели, определения ее чувствительности и специфичности применен ROC-анализ. Ковариаты, включались в многофакторный регрессионный анализ при нали-

чи значимых различий средних или при значимых корреляционных связях. Различия групп считались значимыми при двухстороннем уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследования показывают, что жесткость артериальной стенки способствует повышению АД: в группе (гр.) М и Ж с АГ минимальный и максимальный расчетный возраст артерий был значимо выше, чем у лиц с нормальным АД (табл. 3). В группах М и Ж с АГ, в сравнении с нормотензивными лицами, определялись более высокие значения по-

Таблица 6

**Результаты пошагового логистического регрессионного анализа независимых параметров, влияющих на шанс АГ у мужчин**

Показатель	B	P	Exp(B)	±95% ДИ	AUC	±95% ДИ*
СПВ	0,441	0,025	1,554	1,058-2,281	0,635	0,522-0,748
C-пептид	0,208	0,022	1,186	1,004-1,588	0,603	0,404-0,641
IL-1β	0,381	0,099	1,464	0,936-2,291	0,568	0,456-0,680
Кортизол	0,006	0,155	1,006	1,000-1,012	0,561	0,447-0,676
Возраст	0,046	0,090	1,047	0,993-1,103	0,577	0,463-0,691
ИМТ	0,740	0,006	1,190	1,051-1,348	0,664	0,552-0,775

**Примечание:** \* — ДИ AUC. AUC — вычислялась для каждого ковариата.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СПВ — скорость пульсовой волны, B — коэффициент, Exp(B) — отношение шансов, IL — интерлейкин, P — уровень значимости влияния фактора.

казателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: пульсовое АД ( $p=0,018$ ), ТКИМ ( $p=0,0077$ ), СПВ ( $p<0,00001$ ), Eу ( $p=0,0314$ ), определяющего более высокую ригидность стенки артерии, у Ж; в гр. М с АГ — значимо более высокие показатели СПВ ( $p=0,0004$ ), Eу ( $p=0,0024$ ) и значимо сниженную деформацию ОСА ( $p=0,0131$ ). Следует отметить, что у М с АГ, в сравнении с Ж с АГ, выявлена значимо более выраженная локальная жесткость сосудистой стенки ОСА: выше значения ТКИМ ( $p=0,0008$ ), индекса жесткости ( $p=0,009$ ) и Ер ( $p=0,051$ ). СПВ у М и Ж с АГ определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД ( $p=0,0007$  и  $p=0,0001$ , соответственно). Вместе с тем межгрупповых отличий по СПВ у М и Ж не получено ( $p=0,293$ ).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи СПВ с показателями суточного мониторирования артериального давления в гр. М с АГ: с уровнем офисного САД ( $r=0,408$ ,  $p=0,0001$ ) и ДАД ( $r=0,270$ ,  $p=0,007$ ); ночным индексом времени гипербарической нагрузки ДАД: ( $r=0,315$ ,  $p=0,038$ ); ночной вариабельностью ДАД ( $r=0,265$ ,  $p=0,045$ ) и САД ( $r=0,307$ ,  $p=0,044$ ). В гр. Ж: с уровнем офисных САД ( $r=0,507$ ,  $p=0,0001$ ) и ДАД ( $r=0,508$ ,  $p=0,0001$ ); ночного САД ( $r=0,344$ ,  $p=0,021$ ); суточным индексом САД ( $r=0,382$ ,  $p=0,041$ ); суточный индекс ДАД ( $r=0,410$ ,  $p=0,0001$ ); среднесуточным САД ( $r=0,523$ ,  $p=0,001$ ), что подтверждает взаимосвязь СПВ с риском АГ.

По данным анализа пошаговой логистической регрессии шанс наличия АГ прямо зависел от показателей СПВ. Увеличение СПВ на единицу измерения у Ж повышало вероятность АГ в 1,7 раза, у М — в 1,4 раза. Хотя сама по себе гендерная принадлежность обследованных на вероятность АГ влияния практически не оказывала (табл. 4). Это подтверждает ROC-анализ с оценкой AUC (рис. 1), который позволил визуально оценить более сильную связь СПВ с риском АГ у Ж, у которых площадь под кривой составила 0,791.

Кроме того, ОШ наличия АГ (с учетом поправки ИМТ и возраста обследованных) увеличивали такие показатели состояния сосудистой стенки, как ТКИМ (ОШ 1,4), коэффициент растяжимости (ОШ 1,4), Eу (ОШ 1,12) и индекс жесткости (ОШ 1,126). Таким образом, в условиях арктической вахты, увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, сопровождаемое увеличением СПВ (выше популяционной нормы, равной  $<9$  м/с), достаточно четко увеличивают шанс АГ. Чувствительность полученной модели составила 80,5%, специфичность — 77,8%. Общий процент правильно предсказанных результатов — 88,9%.

Из таблицы 5 следует, что в группах М и Ж с АГ в сравнении с нормотензивными обследованными были значимо выше уровни C-пептида ( $p=0,032$ ), инсулина ( $p=0,035$ ), IL-1β ( $p=0,025$ ), кортизола ( $p=0,031$ ) у М; в группе Ж — значимо выше уровни C-пептида ( $p=0,015$ ), инсулина ( $p=0,012$ ), IL-6 ( $p=0,021$ ), ФНО-α ( $p=0,047$ ). В гр. М с АГ был выше уровень гомоцистеина ( $p=0,001$ ), IL-6 ( $p=0,051$ ), чем в гр. Ж с АГ, но значимо ниже IL-6 ( $p=0,047$ ) и NT-proBNP ( $p=0,005$ ).

Получены корреляции СПВ в группе М с уровнем IL-1β ( $r=0,373$ ,  $p=0,047$ ); IL-6 ( $r=0,277$ ,  $p=0,024$ ); кортизолом ( $r=0,271$ ,  $p=0,040$ ), в гр. Ж с уровнем фолликулостимулирующего гормона ( $r=0,385$ ,  $p=0,0001$ ), ФНО-α ( $r=0,335$ ,  $p=0,030$ ), что косвенно свидетельствует о взаимосвязи СПВ с иммунным воспалением у обоих полов, дисгормональными нарушениями у Ж и риском АГ.

В таблице 6 показаны результаты пошагового логистического регрессионного анализа независимых параметров, влияющих на шанс наличия АГ у М. Показаны β-коэффициенты, включенные в уравнение регрессии. Вклад каждой переменной оценивался по ОШ, показывающему во сколько раз изменится шанс наличия АГ при изменении изучаемого фактора на единицу его измерения. Уровень кортизола незначительно влиял на риск АГ в гр. М (ОШ 1,006,

Таблица 7

**Результаты пошагового логистического регрессионного анализа  
независимых параметров, влияющих на шанс АГ у женщин**

Показатель	B	P	Exp(B)	±95% ДИ	AUC	±95% ДИ*
СПВ	0,701	0,001	2,015	1,319-3,078	0,7910	0,690-0,893
С-пептид	0,758	0,006	2,133	1,236-3,680	0,6240	0,500-0,749
IL-6	0,742	0,049	2,101	1,003-4,400	0,6110	0,487-0,735
ФНО-α	-0,222	0,016	0,801	0,668-0,959	0,4150	0,288-0,543
Возраст	0,078	0,140	1,081	0,975-1,200	0,684	0,569-0,800
ИМТ	0,117	0,109	1,124	0,974-1,297	0,623	0,500-0,746

**Примечание:** \* — ДИ AUC. AUC — вычислялась для каждого ковариата.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СПВ — скорость пульсовой волны, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, B — коэффициент, Exp(B) — отношение шансов, IL — интерлейкин, P — уровень значимости влияния фактора.

$p=0,155$ ). В то же время увеличение СПВ увеличивало шанс АГ 1,5 раза; С-пептида — в 1,2 раза; IL-1 $\beta$  — в 1,5 раза. Довольно существенную роль в увеличении шанса АГ у мужчин сыграла ИМТ (в 1,2 раза,  $p=0,006$ ). В целом модель показала достаточно высокую чувствительность (69,6%) и специфичность (72,4%).

Шанс АГ в гр. Ж (табл. 7) также прямо зависел от показателя СПВ (ОШ 2,0); Уровень С-пептида увеличивал шанс АГ в 2,1 раза, IL-6 — в 2,1 раза. Уровень ФНО-α имел обратную зависимость, снижая шанс АГ при своем повышении в 0,8 раза. По данным классификатора чувствительность и специфичность модели (72,1% и 74,4%, соответственно).

### Обсуждение

АГ имеет множество причин и сложную патофизиологию, важным звеном в формировании заболевания является эндотелиальная дисфункция, которая способствует структурным изменениям сосудистой стенки и повышает жесткость крупных сосудов [2]. Наше исследование показало значимое повышение СПВ у пациентов с АГ и ее взаимосвязь с офисными и среднесуточными уровнями АД. Причем, по данным ROC-анализа с оценкой AUC данная взаимосвязь у Ж была более сильная, чем у М, что совпадает с данными [11], показавшими прогностически более важное для Ж старение сосудистой стенки в развитии сердечно-сосудистого заболевания.

В последние годы активно изучается роль хронической гиперактивации иммунных клеток, стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов, который проявляется на самых ранних стадиях АГ и заканчивается повреждением органов-мишеней [12]. Учитывая приоритет персонализированной медицины, важным становится понимание механизмов АГ, опосредованной иммунитетом, специфичных для пола и их динамики в течение жизни М и Ж.

Проведен анализ данных пошаговой логистической регрессии, включающий жесткость сосудистой

стенки, биохимические показатели крови, в т.ч. воспалительных цитокинов, с построением математических моделей АГ у обоих полов. Шанс наличия АГ у М прямо зависел от уровня IL-1 $\beta$  (ОШ 1,667). Все больше данных свидетельствует о том, что IL-1 $\beta$  играет значительную роль в патогенезе АГ. В работе Melton E, et al. (2021), показано, что IL-1 $\beta$  не только участвует в провоспалительной реакции в сосудах, но также влияет на фенотип и функцию гладкомышечных клеток сосудов, ремоделирование сосудов при различных типах АГ, участвует в регуляции воспаления [13].

Наиболее существенный вклад в увеличение шанса наличия АГ у Ж вносит IL-6 (ОШ 2,172), влияние ФНО-α оказалось менее значительно (ОШ 0,830). Известно, что различные цитокины (IL-6, ФНО-α), высвобождаемые из иммунных клеток различных подтипов, способствуют старению сосудов и деградация эластических пластинок, а также фиброзу и/или гипертрофии сердца, что приводит к структурным изменениям и дисфункции сердечно-сосудистой системы [12]. Следует отметить также, что у Ж с АГ значимо выше уровень предсердного натрийуретического пептида, чем у гипертонивных М. Роль различных гендерспецифических цитокинов в особенностях ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ в условиях Арктики нуждаются в нашем дальнейшем изучении.

В проспективных исследованиях [14, 15] показано, что одно стандартное отклонение в исходной концентрации IL-6, С-реактивного белка или фибриногена было связано с повышением риска развития АГ на 20-40%. В работе Daniel W, et al. (2014) определена взаимосвязь симпатической нервной системы с иммунными клетками, выработкой цитокинов и, в конечном счете, к сосудистой дисфункции, способствующей усилению АГ, поэтому в наше исследование были включены и проанализированы некоторые показатели углеводного обмена [16].

Обращает внимание, что в модель ОШ наличия АГ у обоих полов входит С-пептид (ОШ 2,73 у М и ОШ 1,9 у Ж) во взаимосвязи с сосудистой жесткостью (СПВ). Полученные данные подтверждают, что эндогенная секреция С-пептида может играть важную роль в формировании и прогрессировании артериальной жесткости у пациентов с АГ, даже не страдающих диабетом [17, 19]. Вместе с тем последние данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень продукта расщепления проинсулина С-пептид может выполнять роль медиатора, являясь причиной атерогенеза, способствуя привлечению моноцитов и лимфоцитов в ранние атеросклеротические поражения и индуцируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [19]. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что формирование АГ и атеросклеротическое поражение сосудов у вахтовиков в Арктике формируются одновременно.

### Литература/References

- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Grassi G, Ram SV. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457-66. doi:10.1016/j.jash.2016.02.015.
- Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;26;5(11). pii:e004271.
- Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(3):R387-R398. doi:10.1152/ajpregu.00235.2016.
- McMaster GW, Kirabo A, Madhur SM, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015;116(6):1022-33. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
- Gapon LI, SHurkevich NP, Vetoshkin AS, et al. Arterial hypertension in the conditions of the Far North. Desynchronization and hyperactivity of the body as factors of disease formation. *Moskva: Med. kniga*, 2009. p. 207. (In Russ.) Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. и др. Артериальная гипертензия в условиях Крайнего Севера. Десинхронизация и гиперактивность организма как факторы формирования болезни. *Москва: Мед. книга*, 2009. p. 207. ISBN: 978-5-86093-277-4.
- Winklewski PJ, Radkowski M, Demkow U. Relevance of Immune-Sympathetic Nervous System Interplay for the Development of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016;884:37-43. doi:10.1007/5584\_2015\_169.
- Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2019;1:6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощенкова Е.В.,

### Заключение

В условиях арктической вахты высокие значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, независимо от половой принадлежности, связаны с наличием АГ. У мужчин независимо от уровня АД показатели сосудистой жесткости были выше, однако более сильная связь сосудистой ригидности с риском АГ прослеживалась у женщин. У пациентов с АГ в арктическом регионе выявлена ассоциация сосудистой жесткости с факторами неспецифического иммунного воспаления, более выраженная у женщин. В модели "северной" АГ помимо жесткости сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов, входит продукт расщепления проинсулина С-пептид, являющийся модулятором атеросклеротического процесса.

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

- Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;1:6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.190179.
- Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. *European Heart Journal*. 2006;27:2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
  - Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasound angiology*. 3rd ed. additional and re-edited by M: Real Tajm, 2007. p. 416. (In Russ.) Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Реал Тайм; 2007. p. 416.
  - Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
  - Rai A, Narisawa M, Li P, et al. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications. *J Hypertens*. 2020;38(10):1878-89. doi:10.1097/HJH.0000000000002456.
  - Melton E, Qiu H. Interleukin-1 $\beta$  in Multifactorial Hypertension: Inflammation, Vascular Smooth Muscle Cell and Extracellular Matrix Remodeling, and Non-Coding RNA Regulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8639. doi:10.3390/ijms22168639.
  - Blaha JM, DeFilippis PA. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(25):3195-216. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.006.
  - Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. The Link Between Inflammation and Hypertension: Unmasking Mediators. *Am J Hypertens*. 2021;34(7):683-5. doi:10.1093/ajh/hpab034.
  - Daniel W, Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(1):20-4. doi:10.1152/advan.00063.2013.
  - Sun Y, Zhu Y, Zhang L, et al. Relationship between Insulin Secretion and Arterial Stiffness in Essential Hypertension. *Int J Hypertens*. 2021;2021:5015797.
  - Sokooti S, Kieneker LM, Borst MH. Plasma C-Peptide and Risk of Developing Type 2 Diabetes in the General Population. *J Clin Med*. 2020;9(9):3001. doi:10.3390/jcm9093001.
  - Walcher D, Marx N. C-Peptide in the vessel wall. *Rev Diabet Stud*. 2009;6(3):180-6. doi:10.1900/RDS.2009.6.180.

## Особенности параметров сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах

Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В.

**Цель.** Выявление и анализ особенностей сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления (АД) и показателей центрального аортального давления (ЦАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в периоды андро- и менопаузы.

**Материал и методы.** В исследование включено 120 пациентов с неконтролируемой АГ в андро- и менопаузальном периодах, из них: 60 больных с АГ и ТДР (30 мужчин и 30 женщин), медиана возраста 58 лет (52-64 года), а также группа контроля — 60 пациентов с АГ без ТДР (30 мужчин и 30 женщин), медиана возраста 59 лет (53-65 лет). Всем лицам, включенным в исследование, выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) и оценены основные показатели артериальной ригидности и ЦАД.

**Результаты.** При сравнительной оценке результатов СМАД в группе пациентов с АГ и ТДР были верифицированы более выраженные патологические изменения суточного профиля АД по сравнению с таковыми в контрольной группе. Выявлено, что в периоды андро- и менопаузы при сочетании АГ и ТДР параметры СМАД значимо выше, чем у больных с АГ без ТДР (независимо от пола пациентов). Вместе с тем в группе мужчин с АГ и ТДР в андропаузе негативные изменения основных показателей артериальной ригидности и ЦАД оказались более значимыми, чем у женщин с АГ и ТДР в период менопаузы ( $p < 0,05$ ).

В контрольных группах у мужчин в сравнении с женщинами регистрировались более выраженные негативные изменения отдельных показателей сосудистой ригидности, ЦАД и СМАД.

**Заключение.** У мужчин и женщин в периоды андро- и менопаузы с АГ и ТДР верифицированы особенности показателей ригидности артериальной стенки, ЦАД и суточного профиля АД по сравнению с пациентами с АГ без ТДР. При этом выраженность негативных изменений изученных показателей у мужчин с депрессией в андропаузе более существенна, чем у женщин в менопаузе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, тревожно-депрессивные расстройства, андропауза, менопауза.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Тимофеева О. В.\* — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1094-2301, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813, Скибицкий А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6833-9033.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, Вар — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CES-D — шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Рукопись получена 03.02.2023

Рецензия получена 14.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023



**Для цитирования:** Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В. Особенности параметров сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5353. doi:10.15829/1560-4071-2023-5353. EDN AMNEGB

## Vascular stiffness, 24-hour blood pressure profile in patients with hypertension and anxiety-depressive disorders in andro- and menopausal periods

Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Skibitsky A. V.

**Aim.** Identification and analysis of the features of vascular stiffness, 24-hour blood pressure (BP) profile, and central aortic pressure (CAP) in patients with hypertension (HTN) and anxiety-depressive disorders (ADDs) during andro- and menopausal periods.

**Material and methods.** The study included 120 patients with uncontrolled hypertension in the andro- and menopausal periods, of which 60 patients with hypertension and ADDs (30 men and 30 women) with median age of 58 years (52-64 years), as well as the control group — 60 patients with hypertension without ADD (30 men and 30 women) with median age of 59 years (53-65 years). All persons included in the study underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and assessed the arterial stiffness parameters and CAP.

**Results.** Comparative evaluation of ABPM in the group of patients with HTN and ADDs revealed more pronounced pathological changes in the 24-hour BP profile compared to those in the control group. Andro- and menopause with a combination of HTN and ADDs characterized by significantly higher ABPM parameters than HTN without ADDs (regardless of the sex). At the same time, in the group of men with HTN and ADD in andropause, unfavorable changes in the main arterial stiffness

parameters and CAP were more significant than in women with HTN and ADD during menopause ( $p < 0,05$ ).

In the control men groups, in comparison with women, more pronounced unfavorable changes in certain vascular stiffness indicators, CAP and ABPM were recorded.

**Conclusion.** In men and women in periods of andro- and menopause with HTN and ADDs, the features of arterial stiffness, CAP, and 24-hour blood pressure profile were verified in comparison with patients with HTN without ADDs. At the same time, the severity of unfavorable changes in the studied parameters in men with depression in andropause is more significant than in menopausal women.

**Keywords:** hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, anxiety-depressive disorders, andropause, menopause.

**Relationships and Activities:** none.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Timofeeva O. V.\* ORCID: 0000-0003-1094-2301, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813, Skibitsky A. V. ORCID: 0000-0001-6833-9033.

\*Corresponding author:  
oktimo@mail.ru

Received: 03.02.2023 Revision Received: 14.03.2023 Accepted: 20.03.2023

For citation: Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Skibitsky A. V. Vascular stiffness, 24-hour blood pressure profile in patients with hypertension and anxiety-depressive disorders in andro- and menopausal periods. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5353. doi:10.15829/1560-4071-2023-5353. EDN AMNEGB

### Ключевые моменты

- Показаны особенности сосудистой жесткости, суточного профиля артериального давления, параметров центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в периоды андро- и менопаузы.
- Определены более выраженные изменения артериальной ригидности, суточного профиля артериального давления у лиц с ТДР в периоды андро- и менопаузы по сравнению с большими артериальной гипертензией без ТДР.

### Key messages

- Features of vascular stiffness, 24-hour blood pressure profile, central aortic pressure in patients with hypertension and anxiety-depressive disorders (ADDs) during periods of andro- and menopause are shown.
- More pronounced changes in arterial stiffness, 24-hour blood pressure profile were determined in persons with ADDs in andro- and menopause compared to patients with hypertension without ADDs.

Стабильно высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) в России и во всем мире, а также непростые социо-экономические условия жизни стали причиной регистрации в последние десятилетия высокой частоты сочетания повышенного артериального давления (АД) и тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) [1, 2].

Исследования последних лет свидетельствуют, что ТДР оказывают достоверное влияние на изменение профиля АД, вероятность возникновения гипертонических кризов, что приводит к снижению качества жизни и увеличению риска неблагоприятных исходов [3, 4].

В настоящее время значимое внимание уделяется гендерным аспектам формирования и прогностической значимости психоэмоциональных нарушений, а также взаимосвязи ТДР и АГ у мужчин и женщин. Результаты исследований по данному аспекту проблемы достаточно противоречивы. Так, в нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что у мужчин депрессия тесно ассоциирована с развитием и прогрессированием АГ, тогда как у женщин подобная взаимосвязь выражена в меньшей степени [5]. Более того, прогноз у мужчин с депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно хуже, чем у женщин [6-8].

Попытки объяснить вышеперечисленные особенности немногочисленны и неоднозначны. Тем не менее можно предполагать, что один из важных механизмов формирования как АГ, так и психоэмоциональных расстройств — гормональный дисбаланс, возникающий в периоды андро- и менопаузы [5, 9]. Между тем, особенности суточного профиля АД

у мужчин и женщин с АГ и ТДР в эти "переломные" периоды гормональной перестройки изучены недостаточно.

Важным с практической точки зрения представляется исследование изменений артериальной стенки при сочетании АГ и ТДР в периоды андро- и менопаузы, в т.ч. таких значимых параметров, как артериальная ригидность и центральное аортальное давление (ЦАД). В ряде исследований продемонстрировано, что при таком сочетании, по сравнению с лицами без психоэмоциональных нарушений, регистрируются более высокие значения ЦАД и показателей сосудистой ригидности [10, 11].

Кроме того, немногочисленные данные свидетельствуют о гендерных различиях этих показателей у больных АГ и ТДР: у мужчин, как правило, в большей степени увеличены уровни систолического и диастолического давления в аорте, а также такие прогностически важные показатели, как скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации [5].

Вместе с тем особенности изменений ЦАД и эластических свойств сосудистой стенки у мужчин и женщин с АГ и ТДР в период развивающегося дефицита половых гормонов практически не исследованы.

Таким образом, представляется важным изучение изменений как суточного профиля АД, так и сосудистой жесткости, ЦАД у пациентов с АГ и ТДР в периоды андро- и менопаузы.

В связи с этим целью настоящей работы стало выявление и анализ особенностей сосудистой ригидности, суточного профиля АД и показателей ЦАД у пациентов с АГ и ТДР в периоды андро- и менопаузы.

### Материал и методы

Проведение исследования соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской деклара-

ции. Протокол одобрен этическим комитетом КубГМУ № 102 от 01.10.2021г. Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование.

В нерандомизированное проспективное исследование были включены 120 пациентов с неконтролируемой АГ в андро- и менопаузальном периодах, ранее не леченные (99 человек — 82%) или не получавшие адекватной антигипертензивной терапии (21 человек — 18%). Из них: 60 пациентов с АГ и ТДР (30 мужчин и 30 женщин), а также контрольная группа — 60 пациентов с АГ без ТДР (30 мужчин и 30 женщин).

Критерии включения в исследование: возраст 45-65 лет; верифицированные андро- или менопауза; наличие сочетания АГ 1-2 степени и ТДР, либо АГ 1-2 степени без ТДР; предварительно подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые коронарные события, реваскуляризация коронарных артерий и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе; вторичные артериальные гипертензии; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 в мин, нарушения ритма и проводимости сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов; врожденные или приобретенные пороки сердца; острые коронарные события, ранее перенесенный миокардит; верифицированные кардиомиопатии; хронический коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность со II и выше функциональным классом по NYHA; сахарный диабет I и II типов; тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Диагноз андропаузы устанавливался совместно с урологом-андрологом на основании анализа уровня тестостерона (концентрация общего тестостерона в сыворотке крови расценивалась как пороговая —  $\leq 12,1$  нмоль/л) [12].

Диагноз менопаузы выставлялся совместно с гинекологом-эндокринологом с учетом уровней фолликулостимулирующего гормона и антимюллерова гормона в крови, а также анамнеза (12 последовательных мес. отсутствия менструаций (аменореи)) [13]. Оценка тяжести проявлений климактерического синдрома у женщин проводилась на основе шкалы Грина и индекса Куппермана.

АГ диагностировали в соответствии с действующими рекомендациями [14].

Всем пациентам было выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс ВРLab Vasotens) и проведена оценка следующих показателей: времени и скорости утреннего подъема систолического АД (САД), среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САД и диастолического АД (ДАД), типа суточного профиля АД, вариабельности (Var) САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. Также оценивались показатели жесткости сосудистой стенки: индекс ригидности артерий (ASI); время распространения от-

раженной волны (RWTT); скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV ao); индекс аугментации (AIx); показатели ASI, PWV ao и RWTT, приведенные к САД = 100 мм рт.ст. и ЧСС = 60 уд./мин (ASI пр<sub>1</sub>, PWV ao пр<sub>1</sub> и RWTT пр<sub>1</sub>); AIx, приведенный к ЧСС = 75 уд./мин (AIx пр<sub>1</sub>). Кроме того, анализировались среднесуточные показатели ЦАД: диастолическое аортальное давление (ДАД ao), систолическое аортальное давление (САД ao), среднее давление в аорте (СрАД ao), пульсовое давление в аорте (ПАД ao), индекс аугментации в аорте (AIx ao) и AIx ao, приведенные к ЧСС = 75 уд./мин (AIx пр<sub>2</sub>); амплификация пульсового давления (PPA, %), PPA, приведенное к ЧСС = 75 уд./мин (PPA пр<sub>2</sub>, %), индекс субэндокардиального кровотока (SERV, %) и SERV, приведенный к ЧСС = 75 уд./мин (SERV пр<sub>2</sub>, %), длительность периода изгнания из левого желудочка (ED, мс) и ED, приведенная к ЧСС = 75 уд./мин (ED пр<sub>2</sub>).

Все пациенты консультированы психоневрологом. Для диагностики ТДР использовались шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), самоопросник депрессии (Center for Epidemiological Studies Depression Scale — CES-D).

После проведенного обследования сформированы 4 группы пациентов:

- 1 группа: 30 мужчин с АГ и ТДР в андропаузе;
- 2 группа: 30 мужчин с АГ без ТДР в андропаузе;
- 3 группа: 30 женщин с АГ и ТДР в менопаузе;
- 4 группа: 30 женщин с АГ без ТДР в менопаузе.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медиан (50й перцентиль) и интерквартильных интервалов — Me [25й перцентиль; 75й перцентиль]. По количественным показателям выборки сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп, а по качественным показателям — критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении групп больных АГ с ТДР и без психоэмоциональных нарушений уровень АД и ЧСС, длительность заболевания оказались сопоставимыми вне зависимости от гендерной принадлежности. При этом индекс массы тела был выше у пациентов женского пола в обеих анализируемых группах (табл. 1).

Сравнение результатов СМАД у пациентов с ТДР показало, что у мужчин практически все исследуемые показатели были статистически значимо выше, чем у женщин (табл. 2). Вместе с тем среднесуточные значения ЧСС, показатели САД и ДАД в дневные часы оказались сопоставимыми. В группе лиц без ТДР величины среднесуточного ДАД, ДАД в дневные и ночные часы были существенно выше у муж-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [25; 75])

Показатель	Пациенты с АГ и ТДР		P <sub>1</sub>	Пациенты с АГ без ТДР		P <sub>2</sub>
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
Возраст, годы	61,0 [58,0; 64,0]	58,0 [52,5; 63,5]	0,034	59,0 [53,5; 64,5]	55,0 [53,0; 57,0]	0,318
Длительность АГ, годы	6,0 [4,5; 9,0]	5,5 [4,0; 8,5]	0,820	5,5 [5,0; 8,0]	6,5 [5,5; 9,5]	0,824
САД офисное, мм рт.ст.	162,3 [160,0; 170,1]	158,2 [155,0; 167,2]	0,165	158,3 [145; 167,5]	155,2 [145,0; 160,0]	0,804
ДАД офисное, мм рт.ст.	99,5 [95,0; 105,0]	95,9 [90,0; 100,0]	0,118	97,8 [95,0; 100,0]	95,5 [90; 100]	0,990
ЧСС, уд./мин	76,8 [75,2; 80,1]	73,7 [70,1; 80,0]	0,990	75,9 [69,1; 81,4]	73,5 [70,1; 78]	0,894
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6 [27,8; 32,1]	30,4 [27,9; 32,9]	0,054	25,6 [23,1; 30,5]	27,2 [25,4; 33,9]	0,894

Примечание: p<sub>1</sub> — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР, p<sub>2</sub> — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без ТДР.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Показатели САМД у мужчин и женщин с АГ с ТДР и без них (Ме [25; 75])

Показатель	Пациенты с АГ и ТДР		P <sub>1</sub>	Пациенты с АГ без ТДР		P <sub>2</sub>
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	154,9 [150,2; 162,6]	153,8 [148,6; 159,8]	0,006	143,5 [132,0; 157,5]*	142,8 [132,9; 147,0]*	0,519
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	97,2 [80,0; 102,4]*	93,76 [90,9; 99,6]	0,020	96,1 [91,7; 100,7]*	91,3 [86,01; 95,0]*	0,039
САДд, мм рт.ст.	158,8 [151,8; 162,2]	157,4 [152,3; 161,7]	0,458	147,5 [139,0; 165,0]*	142,0 [137,0; 151,0]*	0,301
ДАДд, мм рт.ст.	99,6 [94,9; 104,1]	99,2 [93,1; 101,6]	0,141	89,6 [81,0; 99,0]*	85,3 [77,0; 93,0]*	0,039
ИВ САДд, %	89,7 [86,7; 94,2]	89,1 [82,8; 92,1]	0,010	73,4 [41,0; 88,0]*	65,0 [38,0; 79,0]*	0,174
ИВ ДАДд, %	84,1 [82,7; 88,7]	82,2 [76,7; 86,9]	0,020	55,0 [18,1; 65,3]*	51,7 [17,4; 63,0]*	0,039
ВарСАДд, мм рт.ст.	17,9 [16,1; 18,9]	18,9 [17,8; 19,1]	0,010	13,0 [12,0; 21,9]	14,9 [12,0; 17,0]*	0,044
ВарДАДд, мм рт.ст.	17,3 [16,3; 17,9]	14,8 [12,1; 18,2]	0,003	13,0 [8,0; 14,0]*	12,0 [8,9; 16,1]*	0,094
САДн, мм рт.ст.	148,9 [141,6; 152,2]	146,1 [139,3; 149,1]	0,001	140,1 [131,1; 152,0]*	134,0 [125,0; 149,0]*	0,299
ДАДн, мм рт.ст.	97,0 [90,6; 97,4]	95,7 [88,6; 96,0]	0,0002	81,8 [71,0; 89,4]*	73,0 [68,0; 84,0]*	0,003
ИВ САДн, %	87,6 [81,6; 89,9]	82,7 [75,6; 87,0]	0,020	85,3 [59,6; 99,6]	82,0 [54,4; 99,5]	0,001
ИВ ДАДн, %	83,5 [77,1; 86,2]	81,2 [71,1; 84,5]	0,0003	84,2 [39,6; 92,4]	61,0 [27,5; 88,5]	0,001
ВарСАДн, мм рт.ст.	19,8 [16,8; 18,6]	16,6 [14,7; 19,0]	0,002	12,5 [9,2; 14,3]*	11,0 [7,0; 15,0]*	0,311
ВарДАДн, мм рт.ст.	17,9 [16,1; 18,9]	15,9 [13,7; 17,2]	0,001	11,5 [8,5; 13,0]*	10,0 [7,0; 12,0]*	0,456
ВУП САД, мм рт.ст.	56,7 [48,2; 59,7]	53,9 [41,2; 56,5]	0,020	40,5 [31,0; 50,5]*	35,0 [30,5; 58,5]*	0,784
ВУП ДАД, мм рт.ст.	39,6 [36,2; 41,9]	37,2 [30,2; 39,2]	0,009	32,0 [23,5; 35,05]*	29,0 [20,5; 34,5]*	0,898
СУП САД, мм рт.ст./ч	15,4 [13,2; 15,3]	13,8 [12,3; 15,6]	0,010	17,0 [12,5; 18,0]	16,0 [10,0; 22,0]	0,599
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	15,1 [12,5; 13,8]	12,2 [11,6; 12,5]	0,020	14,5 [8,5; 16,5]*	13,0 [9,0; 24,0]	0,612
ЧСС <sub>24</sub> , уд./мин	74,0 [70,0; 78,0]	72,0 [67,5; 78,0]	0,488	69,5 [61,5; 76,0]*	71,3 [60,0; 75,0]	0,188

Примечание: p<sub>1</sub> — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР; p<sub>2</sub> — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без ТДР; \* — p<0,05 — для групп больных АГ с ТДР и без них.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, Вар — вариабельность, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД<sub>24</sub> — среднесуточные показатели диастолического артериального давления, ДАДн — средненочные показатели диастолического артериального давления, ДАДд — средненежные показатели диастолического артериального давления, ИВ — индекс времени, САД<sub>24</sub> — среднесуточные показатели систолического артериального давления, САДн — средненочные показатели систолического артериального давления, САДд — средненежные показатели систолического артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЧСС<sub>24</sub> — среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений.

чин в сравнении с женщинами, однако вариабельность САД днем у женщин статистически значимо (p<0,05) превышала таковую у мужчин.

Кроме того, у пациентов с ТДР, как мужчин, так и женщин, по сравнению с лицами без психоэмоциональных расстройств регистрировались более выраженные патологические изменения большинства параметров суточного профиля АД (табл. 2).

Однако вариабельность САД днем у женщин в обеих группах значимо превышала таковые показатели у мужчин, независимо от наличия ТДР или их отсутствия, хотя у женщин с ТДР данные параметры были выше (p<0,05).

Важно, что у пациентов с ТДР в 1,9 раза чаще, чем у пациентов без психоэмоциональных расстройств регистрировались патологические профили "non-dipper" и "nigh-peaker". Напротив, у больных без ТДР физиологический суточный профиль АД "dipper" наблюдался значительно чаще. Наиболее редко и примерно с равной частотой наблюдался тип профиля "over-dipper" (табл. 3).

Сравнительный анализ показателей ригидности сосудистой стенки и центрального давления в аорте у мужчин и женщин с АГ и ТДР выявил, что такие ключевые параметры, как PWV ао, RWTT, в т.ч. соотнесенные с АД и ЧСС, были значимо хуже у мужчин

Таблица 3

## Типы суточных кривых АД у мужчин и женщин в группах больных АГ с ТДР и без них

Тип суточной кривой АД	Пациенты с АГ и ТДР			
	Мужчины		Женщины	
	По САД	По ДАД	По САД	По ДАД
dipper	8 (20)	0	5 (15)	2 (6)
non-dipper	16 (50)*	24 (80)	15 (50)*	24 (80)*
night-peaker	5 (16)*	5 (15)	10 (33)*	2 (6)
over-dipper	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)
	Пациенты с АГ без ТДР			
dipper	15 (50)*	15 (50)	12 (40)*	12 (40)*
non-dipper	12 (40)	9 (27)	6 (20)	12 (40)
night-peaker	2 (6)	4 (12)	2 (6)	5 (18)
over-dipper	1 (3)	2 (6)	0	1 (3)

**Примечание:** данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). \* —  $p < 0,05$  — для групп больных АГ с ТДР и без них.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства.

и свидетельствовали о большей, чем у женщин, жесткости сосудистой стенки (табл. 4).

У пациентов без ТДР достоверные различия имелись только в отношении следующих показателей: PWV пр,  $Alx$  ао пр<sub>2</sub>,  $Alx$ ,  $Alx$  пр<sub>2</sub>, ASI пр<sub>1</sub> и ED пр<sub>2</sub> (табл. 4).

Важно, что у мужчин с ТДР определялись более выраженные неблагоприятные изменения большинства параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с мужчинами без ТДР ( $p < 0,05$ ). Изучаемые показатели у женщин с ТДР и без нее оказались схожими, за исключением ASI пр<sub>1</sub>, который был статистически значимо выше у лиц с ТДР (табл. 4).

## Обсуждение

В настоящее время все чаще обсуждаются гендерные аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [5, 8].

Согласно данным нашего исследования, имеются более выраженные изменения показателей СМАД у пациентов с АГ и ТДР по сравнению с пациентами без ТДР. Кроме того, оказалось, что у мужчин с АГ

Таблица 4

## Показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ (Ме [25; 75])

Показатель	Пациенты с АГ и ТДР		$P_1$	Пациенты с АГ без ТДР		$P_2$
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
RWTT, мс	126,0 [119,5; 129,0]*	121,0 [115,2; 128,3]	0,041	128,5 [120,0; 134,5]	124,5 [116,2; 129,3]	0,191
RWTT пр <sub>1</sub> , мс	138,5 [126,5; 142,0]*	131,8 [124,8; 147,8]	0,037	138,6 [129,8; 144,8]	135,5 [128,2; 147,3]	0,783
PWV ао, м/с	11,7 [10,2; 13,2]*	11,5 [10,8; 11,8]	0,026	11,4 [9,7; 11,7]	10,3 [9,5; 11,8]	0,678
PWV ао пр <sub>1</sub> , м/с	11,0 [9,8; 11,2]*	10,0 [9,8; 10,6]	0,011	12,6 [9,2; 13,2]	9,2 [8,6; 9,6]	0,043
ASI, мм рт.ст.	188,0 [159,0; 212,0]	183,0 [160,0; 212,0]	0,721	184,4 [136,0; 189,0]	181,5 [154,3; 202,2]	0,140
ASI пр <sub>1</sub> , мм рт.ст.	168,5 [116,0; 189,0]*	163,0 [140,5; 200,0]*	0,007	156,0 [89,5; 162,5]	153,0 [103,0; 172,0]	0,019
$Alx$ , %	-6,0 [-23,0; 8,0]*	4,6 [-9,2; 14,2]	0,056	-25,6 [-37,8; -1,8]	4,5 [-12,2; 13,3]	0,001
$Alx$ пр <sub>1</sub> , %	-20,1 [-33,0; -2,1]*	-14,9 [-15,3; 13,6]	0,0002	-32,5 [-46,0; -16,0]	-17,0 [-21,5; 6,5]	0,0004
AASI	0,648 [0,509; 0,789]*	0,491 [0,330; 0,626]	0,067	0,559 [0,365; 0,621]	0,541 [0,444; 0,687]	0,291
САД ао, мм рт.ст.	137,5 [131,0; 144,0]	131,0 [126,5; 139,0]	0,020	134,5 [126,3; 139,2]	130,5 [124,8; 139,7]	0,471
ДАД ао, мм рт.ст.	87,6 [82,8; 91,1]*	82,54 [78,7; 88,7]	0,010	86,0 [75,5; 92,0]	86,0 [78,0; 91,0]	0,567
СрАД ао, мм рт.ст.	111,5 [104,5; 114,0]*	105,0 [102,5; 112,0]	0,296	112,0 [96,5; 116,05]	110,0 [102,0; 114,0]	0,131
ПАД ао, мм рт.ст.	50,5 [45,0; 54,0]	49,8 [42,9; 56,9]	0,986	50,5 [44,0; 55,0]	46,2 [37,6; 54,6]	0,143
$Alx$ ао, %	34,5 [17,5; 39,0]*	32,5 [26,0; 38,0]	0,191	24,5 [15,5; 28,9,5]	21,0 [19,0; 40,0]	0,631
$Alx$ ао пр <sub>2</sub> , %	29,0 [9,0; 35,0]	28,0 [22,5; 39,0]	0,005	16,5 [7,2; 26,3]	13,0 [1,0; 31,0]	0,0002
PPA, %	127,0 [122,0; 137,0]	124,5 [121,3; 128,2]	0,019	126,5 [120,2; 132,3]	122,0 [120,5; 130,5]	0,731
PPA пр <sub>2</sub> , %	133,6 [131,8; 138,8]	129,5 [126,5; 133,5]	0,0001	132,5 [130,0; 134,0]	129,8 [127,9; 133,9]	0,061
ED, мс	334,5 [300,2; 361,2]	328,0 [319,5; 377,6,0]	0,006	348,0 [322,0; 381,0]	341,0 [327,0; 384,0]	0,501
ED пр <sub>2</sub> , мс	303,5 [290,0; 326,0]	301,5 [286,5; 347,5]	0,018	308,5 [294,0; 329,0]	306,0 [302,0; 327,0]	0,009
SERV, %	127,5 [112,2; 134,3]	123,5 [110,3; 133,2]	0,491	130,5 [120,2; 145,3]	125,6 [116,7; 142,8]	0,281
SERV пр <sub>2</sub> , %	133,0 [123,0; 141,0]*	131,2 [126,6; 145,6]	0,251	142,5 [115,3; 157,2]	136,5 [132,3; 150,2]	0,341

**Примечание:**  $p_1$  — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР,  $p_2$  — для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без ТДР; \* —  $p < 0,05$  — для групп больных АГ с ТДР и без нее.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД ао — среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте, ПАД ао — среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте, пр<sub>1</sub> — значения, приведенные к систолическому артериальному давлению 100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд./мин, пр<sub>2</sub> — значения, приведенные к частоте сердечных сокращений 75 уд./мин, САД ао — среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте, СрАД ао — среднее давление в аорте, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЦАД — центральное аортальное давление, AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий,  $Alx$  — индекс аугментации,  $Alx$  ао — индекс аугментации в аорте, ASI — индекс ригидности артерий, ED — длительность периода изгнания из левого желудочка, PPA — амплификация пульсового давления, PWV ао — скорость распространения пульсовой волны в аорте, RWTT — время распространения отраженной волны, SERV — индекс субэндокардиального кровотока.

и ТДР по сравнению с женщинами большинство изученных параметров суточного профиля АД, а также показателей, характеризующих ЦАД и артериальную ригидность (САД и ДАД в аорте, скорость распространения пульсовой волны в аорте, время распространения отраженной волны, индекс субэндокардиального кровотока, индекс аугментации в аорте) были существенно выше.

Более значимые изменения суточного профиля АД и артериальной жесткости у лиц с ТДР по сравнению с больными АГ без психоэмоциональных нарушений можно объяснить тесной взаимосвязью активации двух систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наблюдаемой при депрессии, и ренин-ангиотензин-альдостероновой [5].

Вместе с тем различия регистрируемых показателей СМАД, ЦАД и ригидности сосудистой стенки у мужчин и женщин в андро-, менопаузе, вероятно, связаны с гормональными изменениями, развивающимися в данные периоды жизни. Хорошо известно, что снижение уровня эстрогенов, регистрируемое уже во время пременопаузы, сопровождается повышением САД и ДАД, а также увеличением скорости распространения пульсовой волны [11, 15].

В то же время андропауза характеризуется прежде всего снижением уровня тестостерона. Уровень тестостерона ниже референтных значений ассоциирован с развитием депрессивных эпизодов, а также является предиктором увеличения сосудистой жесткости [9].

## Литература/References

- Shahimi NH, Lim R, Mat S, et al. Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):19. doi:10.1186/s12938-022-00985-w.
- Tsartalis D, Dragioti E, Kontoangelos K, et al. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension. 2016;27(3):192-203. doi:10.22365/jpsych.2016.273.192.
- Moskalenko OL, Yaskevich RA. Anxiety-depressive disorders in patients with arterial hypertension (literature review). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;(12)1-2:185-90. (In Russ.) Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021;(12)1-2:185-90. doi:10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-185-190.
- Minhas S, Patel JR, Malik M, et al. Current Problems in Cardiology. Mind- Bodi Connection: Cardiovascular Sequelae of Psychiatric Illness. 2022;47(10):100959. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100959.
- Fendrikova AV, Skibitsky VV, Skibitsky AV. Gender characteristics of vascular wall stiffness and daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension and depression. *Cardiology*. 2020;60(12):83-9. (In Russ.) Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и депрессией. *Кардиология*. 2020;60(12):83-9. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1293.
- Ivanets NN, Tyuvina NA, Voronina EO, et al. Features of depressive disorders in women and men. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(11):159. (In Russ.) Иванец Н.Н., Тювина Н.А., Воронина Е.О. и др. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):15-9. doi:10.17116/jnevro201811811115.
- Walli-Attai M, Rosengren A, Rangarajan S, et al. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. *PURE investigators. Lancet*. 2022;400(10355):811-21. doi:10.1016/S0140-6736(22)01441-6.
- Kabutoya T, Hoshida S, Davidson KW, et al. Sex differences and the prognosis of depressive and nondepressive patients with cardiovascular risk factors: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) study. *Hypertension Research*. 2021;41(11):965-72. doi:10.1038/s41440-018-0103-8.
- Corrigan FE, Mheid IA, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol*. 2015;194:94-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.065.
- Skibitsky VV, Skibitsky AV, Fendrikova AV. Arterial hypertension and depressive disorders: the possibilities of using combined antihypertensive and psychocorrective pharmacotherapy. *Arterial hypertension*. 2016;22(5):505-18. (In Russ.) Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):505-18. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518.
- Debray A, Bherer L, Gagnon C, et al. Cross-Sectional Comparison of Arterial Stiffness and Cognitive Performances in Physically Active Late Pre- and Early Post-Menopausal Females. *Brain Sci*. 2022;12(7):901. doi:10.3390/brainsci12070901.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Проект клинических рекомендаций "Синдром гипогонадизма у мужчин". *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496-507. doi:10.14341/omet12817.
- Yureneva SV, Ermakova EI. Menopause and menopausal condition in women. *Obstetrics and gynecology*. 2018;7:32-8. (In Russ.) Юренева С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Акушерство и гинекология*. 2018;7:32-8. doi:10.18565/aig.2018.7.32-38.
- Kobalava JD, 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.
- Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, et al. Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period: The SWAN Heart Study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2020;40(4):1001-8. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313622.

Можно полагать, что сочетание снижения уровня половых гормонов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы определяет значимые изменения таких предикторов неблагоприятного прогноза, как уровни АД и ригидность сосудистой стенки у мужчин и женщин с ТДР в андро- или менопаузе. Механизмы же изменений этих показателей именно в группе мужчин в сравнении с женщинами требуют дальнейшего изучения.

## Заключение

В проведенном исследовании выявлены значимые различия суточного профиля АД, показателей ригидности артериальной стенки и центрального давления в аорте у пациентов с АГ и ТДР по сравнению с лицами без нарушений психоэмоциональной сферы. Кроме того, у мужчин с АГ и ТДР выявлены более выраженные негативные изменения изученных параметров СМАД и артериальной жесткости по сравнению с женщинами.

Дальнейшее изучение и понимание механизмов выявленных различий представляется достаточно важным, поскольку полученные результаты могут быть использованы для персонализации антигипертензивной и психокорректирующей терапии у пациентов с АГ и ТДР в андро-, менопаузе.

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

## Фенотипирование факторов риска и прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на основе методов объяснимого искусственного интеллекта

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Шахгельдян К. И.<sup>1,2</sup>, Рублев В. Ю.<sup>1</sup>, Домжалов И. Г.<sup>1</sup>, Циванюк М. М.<sup>1</sup>, Шекунова О. И.<sup>1</sup>

**Цель.** Разработать прогностические модели внутригоспитальной летальности (ВГЛ) у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования (КШ) с учетом результатов фенотипирования дооперационных факторов риска.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование по данным 999 электронных историй болезни пациентов (805 мужчин, 194 женщины) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (Me) 63 года, которым выполнялось плановое изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения. Выделено две группы пациентов, первая из которых была представлена 63 (6,3%) больными, умершими в стационаре в течение первых 30 сут. после КШ, вторая — 936 (93,7%) с благоприятным исходом операции. Дооперационный клинико-функциональный статус оценивали с помощью 102 факторов. Для обработки и анализа данных использовали методы хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни. Пороговые значения предикторов определялись комплексом методов, включающих максимизацию отношений истинно положительных случаев ВГЛ к ложноположительным. Для разработки прогностических моделей применяли многофакторную логистическую регрессию (МЛР). Точность моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Spec).

**Результаты.** Анализ показателей дооперационного статуса пациентов позволил выделить 28 факторов риска ВГЛ, объединённых в 7 фенотипов. Последние формировали признаковое пространство прогностической модели ВГЛ, в котором каждый признак демонстрирует соответствие пациента определённому фенотипу факторов риска. Авторская модель МЛР отличалась высокими метриками качества (AUC — 0,91; Sen — 0,9 и Spec — 0,85).

**Заключение.** Разработанный алгоритм обработки и анализа данных обеспечил высокое качество выделения дооперационных факторов риска и прогнозирования ВГЛ после КШ. Перспективы дальнейших исследований по данной проблеме связаны с совершенствованием технологий объяснимого искусственного интеллекта, позволяющих разрабатывать информационные системы по управлению рисками, востребованные в повседневной клинической практике.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, внутригоспитальная летальность, фенотипирование факторов риска, прогностические модели, объяснимый искусственный интеллект.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, директор, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В. Ю. — ассистент департамента клинической медицины, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454, Домжалов И. Г. — аспирант, врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Циванюк М. М.\* — м.н.с. департамента клинической медицины, врач по рентгенохирургическим методам диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шекунова О. И. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-3054-3797.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m\_tsivanyuk@list.ru

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВГЛ — внутригоспитальная летальность, ГСД — градиент систолического давления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, ИОТ — индекс относительной толщины, КДО — конечный диастолический объем, КК — клиренс креатинина, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МО — машинное обучение, НИМ — недавний инфаркт миокарда, ОИИ — объяснимый искусственный интеллект, ОИММ — относительный индекс массы миокарда, ПТИ — протромбиновый индекс, РЛП1 — продольный размер левого предсердия, РЛП2 — поперечный размер левого предсердия, РПП1 — продольный размер правого предсердия, РПП2 — поперечный размер правого предсердия, СрДЛА — среднее давление легочной артерии, ТВ — тромбиновое время, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — площадь под ROC-кривой, FP — ложноположительный случай (False Positive), Sen — чувствительность, Spec — специфичность, TP — положительный случай (True Positive).

Рукопись получена 30.11.2022

Рецензия получена 08.01.2023

Принята к публикации 20.02.2023



**Для цитирования:** Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Домжалов И. Г., Циванюк М. М., Шекунова О. И. Фенотипирование факторов риска и прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на основе методов объяснимого искусственного интеллекта. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5302. doi:10.15829/1560-4071-2023-5302. EDN UGDPS

## Phenotyping of risk factors and prediction of inhospital mortality in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting based on explainable artificial intelligence methods

Geltser B. I.<sup>1</sup>, Shakhgelyan K. I.<sup>1,2</sup>, Rublev V. Yu.<sup>1</sup>, Domzhalov I. G.<sup>1</sup>, Tsivanyuk M. M.<sup>1</sup>, Shekunova O. I.<sup>1</sup>

**Aim.** To develop predictive models of inhospital mortality (IHM) in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting (CABG), taking into account the results of phenotyping of preoperative risk factors.

**Material and methods.** This retrospective study was conducted based on the data of 999 electronic health records of patients (805 men, 194 women) aged 35 to 81

years with a median (Me) of 63 years who underwent on-pump elective isolated CABG. Two groups of patients were distinguished, the first of which was represented by 63 (6,3%) patients who died in the hospital during the first 30 days after CABG, the second — 936 (93,7%) with a favorable outcome. Preoperative clinical and functional status was assessed using 102 factors. Chi-squares, Fisher, Mann-Whitney methods

were used for data processing and analysis. Threshold values of predictors were determined by methods, including maximizing the ratio of true positive IHM cases to false positive ones. Multivariate logistic regression (MLR) was used to develop predictive models. Model accuracy was assessed using 3 following metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity (Sens), and specificity (Spec).

**Results.** An analysis of preoperative status of patients made it possible to identify 28 risk factors for IHM, combined into 7 phenotypes. The latter formed the feature space of IHM prognostic model, in which each feature demonstrates the patient's compliance with a certain risk factor phenotype. The author's MLR model had high quality metrics (AUC-0,91; Sen-0,9 and Spec-0,85).

**Conclusion.** The developed data processing and analysis algorithm ensured high quality of preoperative risk factors identification and IHM prediction after CABG. Prospects for further research on this issue are related to the improvement of explainable artificial intelligence technologies, which allow developing information systems for managing clinical practice risks.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, in-hospital mortality, risk factor phenotyping, predictive models, explainable artificial intelligence.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the FZNS-2023-0010 project of the Far Eastern Federal University State Assignment.

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok; <sup>2</sup>Vladivostok State University, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454, Domzhalov I. G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Tsivanyuk M. M.\* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Shekunova O. I. ORCID: 0000-0003-3054-3797.

\*Corresponding author:  
m\_tsivanyuk@list.ru

**Received:** 30.11.2022 **Revision Received:** 08.01.2023 **Accepted:** 20.02.2023

**For citation:** Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Rublev V. Yu., Domzhalov I. G., Tsivanyuk M. M., Shekunova O. I. Phenotyping of risk factors and prediction of in-hospital mortality in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting based on explainable artificial intelligence methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5302. doi:10.15829/1560-4071-2023-5302. EDN UGDPS

### Ключевые моменты

- Фенотипирование факторов риска является новым подходом к разработке прогностических моделей на основе методов машинного обучения.
- Использование фенотипов в качестве предикторов прогностических моделей позволяет более точно оценить вероятность неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.
- Применение технологий объяснимого искусственного интеллекта создает условия для разработки информационных систем по управлению рисками, востребованными в повседневной клинической практике.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) доминирует среди причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. Операции коронарного шунтирования (КШ) относятся к одним из наиболее распространенных видов реваскуляризации миокарда, в связи с чем неуклонно возрастает интерес к изучению роли факторов, влияющих на риск развития неблагоприятных исходов оперативного лечения. По данным ряда исследований, частота внутригоспитальной летальности (ВГЛ) после КШ составляет 1-3% среди пациентов моложе 70 лет и 5-6% среди больных старше 70 лет [1]. В последние годы в клинической кардиологии все чаще используются прогностические инструменты, позволяющие оценить риск развития неблагоприятных событий после КШ. Наиболее известными из них являются шкалы EuroSCORE II и STS Score (The Society of Thoracic Surgery), которые демонстри-

### Key messages

- Phenotyping of risk factors is a new approach to the development of predictive models based on machine learning methods.
- The use of phenotypes as predictors of prognostic models allows a more accurate prediction of adverse outcomes of coronary bypass surgery.
- The use of explainable artificial intelligence technologies creates conditions for the development of risk management information systems that are in demand in everyday clinical practice.

ровали приемлемую и сопоставимую точность прогноза во многих исследованиях [2, 3]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда данные шкалы могут использоваться только в качестве дополнительной информации для обсуждения тактики ведения пациентов командой кардиологов и кардиохирургов [4]. Отсутствие "идеальных" прогностических технологий инициирует все большее количество исследований, в которых на основе методов машинного обучения (МО) реализуются подходы, направленные на разработку новых моделей, структура которых представлена факторами с более высоким предиктивным потенциалом, чем в "классических" шкалах, что обеспечивает повышение качества прогнозирования [5, 6]. К перспективным инструментам для отбора таких предикторов относят алгоритмы на основе объяснимого искусственного интеллекта (ОИИ). Последние включают определение диапазонов значений или критериальных границ анализируемых

факторов, обладающих наибольшей предсказательной ценностью, а также расчет весовых коэффициентов, характеризующих степень влияния отдельных показателей на конечную точку исследования [7]. Концепция ОИИ базируется на возможности клинического обоснования и интерпретации тех или иных решений, полученных в результате моделирования, оценке их значимости и точности генерируемых заключений. Одним из барьеров для реализации указанных принципов является многофакторность прогностических моделей, когда влияние на конечную точку оказывает совокупность разнородных данных, ассоциированных с различными причинами фатальных событий. Непрозрачность причинно-следственных связей отдельных факторов или их комбинаций с ВГЛ может быть частично преодолена за счет фенотипирования предикторов фатального исхода, позволяющего детализировать соотношения показателей дооперационного клинико-функционального статуса больных ИБС с исходом КШ, повысить объяснимость и надежность прогностических систем.

Цель исследования состояла в разработке прогностических моделей ВГЛ у больных ИБС после КШ с учетом результатов фенотипирования дооперационных факторов риска.

### Материал и методы

Исследование выполнено по результатам ретроспективного анализа показателей базы данных "Прогностическая оценка клинико-функционального статуса пациентов с ИБС после КШ"<sup>1</sup>, включающей сведения о 999 больных (805 мужчин, 194 женщины) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (Me) 63 года, которым в период с 2008 по 2021гг в ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока выполнялось плановое изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы пациентов. В 1 из них вошли 63 (6,3%) больных, умерших в стационаре в течение первых 30 сут. после КШ, во 2 — 936 (93,7%) выживших пациентов.

Причиной смерти у 46 больных первой группы был интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), у 8 больных — послеоперационная острая почечная недостаточность. В остальных случаях летальные исходы были связаны с развитием ишемического инсульта (ИИ) (2), субарахноидального кровоизлияния (3), панкреонекроза (2) и медиастинита (2). Конечная точка исследования была представлена бинарным признаком: фатальным событием или его отсутствием.

По результатам электрокардиографии, выполненной перед КШ, оценивали продолжительность ин-

тервалов PQ, QT, QRS, RR в стандартных отведениях. Эхокардиографические измерения проводились на аппарате GE "Vivid 7" согласно стандартному протоколу [8]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки, индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Для исключения влияния гендерного фактора ИММ ЛЖ нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом: 115 гр/м<sup>2</sup> — для мужчин и 95 гр/м<sup>2</sup> — для женщин с вычислением относительного ИММ (ОИММ) ЛЖ. Регистрировали линейные размеры полостей сердца, в т.ч.: продольный и поперечный размеры правого (РПП1 и РПП2) и левого (РЛП1 и РЛП2) предсердий, их объемы, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, градиент систолического давления (ГСД) между ЛЖ и аортой, среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). Рассчитывали индекс массы тела и индекс коморбидности Чарлсона. Определяли тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластическое время (АЧТВ), клиренс креатинина (КК), концентрацию глюкозы в крови.

Дизайн исследования включал несколько этапов. На первом из них с помощью методов математической статистики (тесты Манна-Уитни, хи-квадрат, Фишера) анализировали 102 показателя, характеризующих дооперационный клинико-функциональный статус больных. По результатам межгруппового сравнения были выделены потенциальные предикторы, которые в изолированном виде ассоциировались с ВГЛ. Второй шаг включал поиск пороговых значений этих показателей, позволяющих повысить их предсказательную ценность и отнести к факторам риска фатальных событий. Эта задача решалась с помощью оптимизации 4 целевых функций, 3 из которых (минимизация величины p-value в соответствующих тестах на межгрупповые сравнения, максимизация отношения шансов и площади под ROC-кривой (AUC)) ранее применялись для бинаризации данных [9]. В качестве 4-ой целевой функции был апробирован новый метод поиска пороговых значений предикторов за счет максимизации отношений истинно положительных случаев ВГЛ (True Positive — TP) к ложноположительным (False Positive — FP). Оптимизация целевых функций осуществлялась методом перебора значений показателей с шагом  $\Delta = (\max(x) - \min(x)) / 1000$ . Выделенные таким образом дихотомические показатели относили к факторам риска ВГЛ, комбинации которых фенотипировали на 3 этапе исследования с помощью процедур перебора. При достижении близких к нулю значений FP, полученные сочетания факторов риска рассматривали как отдельные фенотипы. Фенотипирование признаков и выделение пороговых значений предикторов относятся к методам извлечения правил ОИИ [9].

<sup>1</sup> Рублев В. Ю., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И. ДВФУ. Свидетельство о государственной регистрации № 2022621907, опубли. 02.08.2022, бюл. № 8.

Таблица 1

Показатели клинично-функционального статуса больных ИБС до операции КШ, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Умершие, n=63	Выжившие, n=936	p-value	ОШ
Возраст, лет	68 [63; 72]	63 [58; 69]	0,00003	–
Женщины, n (%)	18 (28,6)	204 (21,8)	0,21	1,44 [0,8; 2,5]
Мужчины, n (%)	45 (71,4)	732 (78,2)		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 [23,7; 30,7]	28,4 [25,2; 31,6]	0,003	–
ХСН III-IV ФК, n (%)	21 (33,3)	140 (15,1)	0,00056	2,8 [1,6; 4,9]
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	32 (50,8)	321 (34,4)	0,0137	1,97 [1,2; 3,3]
ЭКА, n (%)	31 (49,2)	286 (31,4)	0,0051	2,1 [1,27; 3,54]
НИМ, n (%)	35 (55,6)	148 (16,2)	<0,00001	6,5 [3,8; 10,9]
ИИ, n (%)	7 (11,1)	59 (6,3)	0,18	1,9 [0,8; 4,3]
ФП, n (%)	13 (20,6)	97 (10,4)	0,02	2,2 [1,2; 4,3]
НТК, n (%)	20 (31,7)	141 (15,1)	0,0012	2,6 [1,5; 4,6]
ИЧ, усл. ед.	5 [4; 6]	4 [4; 6]	0,001	–
ФВ ЛЖ, %	52 [43; 60]	60 [52; 64]	<0,0001	–
СрдЛА, мм рт.ст.	27 [22; 38,7]	25 [22; 28]	0,129	–
РПП1, мм	42 [40; 45,5]	37 [34; 41]	<0,0001	–
РПП2, мм	46,1 [42; 53]	41 [37; 46]	<0,0001	–
РЛП1, мм	40 [37; 43]	40 [36; 45]	<0,0001	–
РЛП2, мм	46 [42; 52,8]	41 [37; 47]	<0,0001	–
КДО ЛЖ, мл	126,5 [116,3; 168,5]	123,8 [107,5; 147,4]	0,04	–
ОИММ ЛЖ, усл. ед.	1 [0,9; 1,2]	1 [0,9; 1,19]	0,09	–
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	0,42 [0,37; 0,49]	0,42 [0,37; 0,46]	0,26	–
ГСД, мм рт.ст.	8 [5,2; 10]	6 [5; 8]	0,372	–
QRS, мс	80 [80; 100]	95 [80; 100]	0,0045	–
QT, мс	38 [36; 42]	40 [36; 42]	0,178	–
PQ, мс	16 [14; 18]	15 [14; 18]	0,16	–
RR, мс	1000 [880; 1020]	920 [800; 1080]	0,45	–
КК, мл/мин	60,7 [50,8; 78,4]	73,9 [60,7; 89,7]	<0,0001	–
ТВ, с	17,55 [14,5; 20,1]	19,6 [16,3; 21,2]	<0,0001	–
ПТИ, %	89,7 [81,8; 96]	93,6 [86,9; 99,4]	<0,0001	–
АЧТВ, с	35,4 [31,2; 39,1]	35 [31,8; 38,4]	0,29	–
СОЭ, мм/ч	15 [9,5; 28,5]	13 [8; 22]	0,411	–
Глюкоза, ммоль/л	5,73 [4,95; 7,27]	6,64 [5,12; 6,38]	0,2	–

**Сокращения:** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГСД — градиент систолического давления, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины, ИЧ — индекс коморбидности Чарлсона, КДО — конечный диастолический объем, КК — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, НИМ — недавний инфаркт миокарда, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОИММ — относительный индекс массы миокарда, ОШ — отношение шансов, ПТИ — протромбиновый индекс, РЛП1 — продольный размер левого предсердия, РЛП2 — поперечный размер левого предсердия, РПП1 — продольный размер правого предсердия, РПП2 — поперечный размер правого предсердия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СрдЛА — среднее давление легочной артерии, ТВ — тромбиновое время, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКА — экстракардиальная артериопатия.

На четвертом этапе исследования с помощью относящейся к базовым методам МО многофакторной логистической регрессии (МЛР) была разработана прогностическая модель ВГЛ, где в качестве предикторов использовались фенотипы факторов риска ВГЛ, кодированные бинарными переменными. Для верификации модели использовали кросс-валидацию методом K-Fold на 10 выборках. Качество моделей оценивали по трем метрикам: AUC, чувствительность (Sen) и специфичность (Spec). Полученные результаты сопоставляли с прогнозом ВГЛ по шкале EuroSCORE II. Обработка и анализ данных

выполнялись на языке Python. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

**Результаты**

Межгрупповой анализ 102 факторов, характеризующих дооперационный клинично-функциональный статус умерших и выживших больных ИБС, демонстрировал достоверность различий по 17 из них (табл. 1). При этом максимальный уровень статистической значимости (p<0,0001) фиксировался у 10 показателей: возраст больных, недавний ИМ (НИМ),

ФВ ЛЖ, РПП1, РПП2, РЛП1, РЛП2, КК, ТВ, ПТИ. Высокой степенью достоверности отличались показатели хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) ( $p=0,00056$ ), индекс массы тела ( $p=0,003$ ), экстракардиальная артериопатия ( $p=0,0051$ ), индекс коморбидности Чарлсона ( $p=0,001$ ) и QRS ( $p=0,0045$ ). Менее заметные, но статистически значимые межгрупповые различия ассоциировались с наличием стенокардии III-IV ФК ( $p=0,0137$ ), фибрилляции предсердий ( $p=0,02$ ), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ( $p=0,04$ ). По данным предварительного анализа гендерная принадлежность, ИИ в анамнезе,

уровень СрДЛА, ОИММ ЛЖ, ИОТ, ГСД, АЧТВ, скорость оседания эритроцитов, продолжительность интервалов QT, PQ, RR, концентрация глюкозы в крови не имели линейных взаимосвязей с ВГЛ.

На втором этапе исследования с помощью комплекса методов для всех показателей определяли пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом. В таблице 2 представлены только те из них, которые имели по крайней мере для одного порогового значения статистическую значимость на уровне  $p\text{-value} < 0,05$ . Для категориальных факторов, которые имели более двух значений, была выполнена бинаризация переменных: например, ХСН III-

Таблица 2

## Определение пороговых значений потенциальных предикторов ВГЛ с помощью различных методов

Показатели	Порог	p-value	AUC	ОШ	ТР, абс.	FP, абс.	ТР/FP, %
Возраст, лет	>67	0,00013	0,621	2,74 [1,6; 4,6]	34	280	12,1
	>79	0,0022	0,524	23,4 [3,8; 142]	3	2	150
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	>25,4	0,011	0,576	0,5 [0,29; 0,84]	36	620	5,8
	>37,5	0,14	0,523	1,99 [0,81; 4,9]	5	43	11,6
СрДЛА, мм рт.ст.	>34	<0,00001	0,617	4,4 [2,5; 7,9]	20	83	24,1
	>38	<0,00001	0,602	5,3 [2,8; 9,9]	16	53	24,4
КДО ЛЖ, мл	>89	0,053	0,537	5,9 [0,8; 43]	61	788	7,7
	>158	0,00059	0,6	2,7 [1,6; 4,7]	23	153	15
	>163	0,00033	0,593	3 [1,7; 5,3]	20	119	16,8
	>209	0,016	0,53	3,5 [1,4; 8,7]	6	26	23,1
ОИММ ЛЖ, усл. ед.	>1,79	0,0078	0,532	5,1 [1,76; 14,9]	4	13	30,8
	>1,81	0,0158	0,526	5,2 [1,6; 17,2]	1	2	50
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	<0,21	0,0011	0,523	43,5 [4,5; 500]	3	1	300
	>0,49	0,09	0,54	1,7 [0,94; 3]	17	158	11
	>0,67	0,34	0,49	2,8 [0,32; 24,4]	1	5	20
КК, мл/мин	<30,7	0,0072	0,52	12,6 [2,5; 64]	3	3	100
	<57,7	0,00002	0,63	3,3 [1,9; 5,6]	28	150	18,7
	<63,7	0,00005	0,63	3 [1,8; 5,1]	35	224	15,8
ТВ, с	<11,8	0,00013	0,53	53 [5,9; 484,8]	4	1	400
	<13,4	<0,00001	0,57	18,7 [6,7; 52,1]	8	6	133
	<18,3	0,0037	0,6	2,2 [1,3; 3,8]	34	281	12,1
	>27	0,042	0,52	4,9 [1,3; 18,8]	3	8	37,5
ПТИ, %	<64,4	0,0258	0,536	2,8 [1,2; 6,6]	7	34	20,6
	<93	0,00029	0,622	2,8 [1,6; 4,9]	43	354	12,1
	<106	0,0227	0,543	6,9 [0,96; 50,6]	60	685	8,8
АЧТВ, с	<20,5	0,0054	0,5167	–	2	0	–
	<24	0,089	0,513	5,1 [0,98; 27,1]	2	5	40
СОЭ, мм/ч	>25	0,0042	0,575	2,3 [1,3; 4]	21	148	14,2
	>39	0,027	0,536	2,5 [1,14; 5,67]	8	45	17,8
	>70	0,31	0,489	3,3 [0,37; 30,4]	1	4	25
РПП2, мм	>39	<0,00001	0,653	5,77 [2,6; 12,8]	55	499	11
	>43	0,000001	0,66	37,6 [21,7; 65]	42	310	13,5
	>55	0,00052	0,562	44 [21; 94]	10	36	28
РЛП2, мм	>40	<0,00001	0,676	59 [29; 121]	53	433	12,2
	>55	0,00052	0,558	49 [22; 109]	9	29	31
ФВ ЛЖ, %	<29	0,0044	0,523	15,2 [3; 76,8]	3	3	100
	<50	0,000001	0,639	3,9 [2,3; 6,6]	28	155	18,1

Таблица 2. Продолжение

Показатели	Порог	p-value	AUC	ОШ	ТР, абс.	FP, абс.	ТР/FP, %
ГСД, мм рт.ст.	>6,8	0,0001	0,63	3 [1,7; 5,3]	45	358	12,6
	>12,9	0,02	0,547	2,4 [1,17; 4,75]	11	64	17,2
	>20,2	0,17	0,52	2,2 [0,83; 6]	5	29	17,2
QT, мс	<32	0,0125	0,5307	4,3 [1,55; 12]	5	18	27,8
QRS, мс	<61	0,061	0,515	30,2 [2,7; 338]	2	1	200
	<91	0,00103	0,605	2,5 [1,42; 4,4]	45	461	9,7
PQ, мс	>22	0,054	0,521	3,2 [1,05; 9,75]	4	19	21,05
RR, мс	>870	0,021	0,573	2,1 [1,13; 3,8]	49	577	8,5
	>1400	0,0043	0,521	15,3 [3; 77,3]	3	3	100
	>1500	0,00025	0,523	–	3	0	–
НИМ	–	<0,00001	0,702	6,9 [4,1; 11,7]	36	148	24,3
ИИ	–	0,18	0,524	1,9 [0,81; 4,3]	7	59	11,9
ЭКА	–	0,0051	0,589	2,1 [1,3; 3,5]	31	286	10,8
ХСН III-IV ФК	–	0,00056	0,585	2,8 [1,6; 4,9]	21	140	15
Стенокардия III-IV ФК	–	0,0137	0,578	1,96 [1,18; 3,28]	32	321	10
ФП до операции	–	0,0199	0,552	2,2 [1,18; 4,29]	13	97	13,4
НТК	–	0,00124	0,588	2,6 [1,5; 4,6]	20	141	14,2

**Сокращения:** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГСД — градиент систолического давления, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины, КДО — конечный диастолический объем, КК — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, НИМ — недавний инфаркт миокарда, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОИММ — относительный индекс массы миокарда, ОШ — отношение шансов, ПТИ — протромбиновый индекс, РПП2 — поперечный размер левого предсердия, РПП2 — поперечный размер правого предсердия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СрДЛА — среднее давление легочной артерии, ТВ — тромбиновое время, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКА — экстракардиальная артериопатия, AUC — площадь под ROC-кривой, FP — ложноположительный случай (False Positive), TP — положительный случай (True Positive).

IV ФК и стабильная стенокардия III-IV ФК сопоставлялись с ФК I-II. Для части показателей, которые не имели статистически значимых различий в непрерывной форме (табл. 1), были выделены пороговые значения, которые обеспечивали достоверное влияние соответствующего фактора на конечную точку. Так, например, показатель СрДЛА в непрерывном виде был статистически не значим ( $p=0,129$ ), но приобретал высокую значимость ( $p<0,0001$ ) при пороговом значении  $>34$  мм рт.ст. Другими примерами прогностической трансформации факторов при переходе от непрерывной к категориальной форме являются показатели КДО ЛЖ, ОИММ ЛЖ, ИОТ ЛЖ, QT, PQ, RR, АЧТВ. Кроме того, при поиске пороговых значений использовалась двух-фазная кодировка, когда на первой фазе единица ассоциировалась со значениями выше порога, а на второй — ниже. Были выделены также показатели, которые имели статистически значимые пороговые значения для обеих фаз. Так, показатель ТВ являлся фактором риска ВГЛ при значениях  $<13,4$  с и  $>27$  с. Для дальнейшего анализа выбирали показатели, имеющие по крайней мере одно статистически значимое пороговое значение. Исключение составил категориальный признак ИИ в анамнезе, который при дальнейшем исследовании демонстрировал прогностическую значимость при сочетании с предиктором РПП2  $>55$  мм (табл. 3).

Результаты оценки прогностического потенциала отдельных индикаторов с использованием метода минимизации FP и максимизации TP/FP показали, что за исключением показателей АЧТВ  $<20,5$  с и RR  $>1500$  мс ни один из анализируемых факторов в изолированной форме не обладал способностью к выделению пациентов исключительно из группы ВГЛ (табл. 2). Так, например, фактор КК  $<30,7$  мл/мин фиксировался у 3 пациентов из группы ВГЛ и у 3 выживших больных (FP=3), а РПП2  $>55$  мм имел место у 46 больных, в т.ч. только у 10 — из группы ВГЛ (FP=36). Эти данные указывают на то, что в изолированной форме анализируемые факторы не обеспечивали корректную оценку прогноза ВГЛ.

Задачей третьего этапа исследования являлось фенотипирование факторов риска ВГЛ путем формирования их комбинаций, позволяющих максимально ограничить их ассоциацию с больными 2 группы (табл. 3). Реализация данной задачи осуществлялась методом перебора ранее выделенных признаков со значениями FP, близкими к нулю. Использование данного подхода позволило сформировать 7 фенотипов факторов риска ВГЛ после КШ. Ключевыми индикаторами первого фенотипа были показатели ТВ  $<13,4$  с и АЧТВ  $<20,5$  с, указывающие на возрастающий риск тромбообразования. Сочетание ТВ  $<13,4$  с с признаками дилатации ле-

Таблица 3

## Фенотипы факторов риска ВГЛ после КШ

№	Фенотипы	TP   FP	TP	FP
1	ТВ <13,4 с + РПП2 >55 мм	10   0	3	0
	ТВ <13,4 с + РЛП2 >55 мм		3	0
	ТВ <13,4 с + КК <57,7 мл/мин		6	0
	АЧТВ <20,5 с		2	0
2	ТВ >27 с + СОЭ >39 мм/ч	10   3	2	0
	(ТВ >27 с или ПТИ <64,4%) + (РЛП2 >55 мм или РПП2 >55 мм)		6	0
	(ТВ >27 с или ПТИ <64,4%) + СрДЛА >38 мм рт.ст. + НТК		6	3
3	ИИ + РПП2 >55 мм	4   0	4	0
4	ФП + Возраст >79 лет	2   0	2	0
5	КДО ЛЖ >209 мл + НИМ	8   0	5	0
	КДО ЛЖ >209 мл + ИОТ >0,49 усл. ед.		2	0
	КДО >163 мл + ИОТ >0,49 усл. ед. + ОИММ ЛЖ >1,78 усл. ед.		2	0
6	КК <31 мл/мин + НИМ	14   4	2	1
	КК <57 мл/мин + ТВ <13,4 с		6	0
	КК <40 мл/мин + ОИММ ЛЖ >1,5 усл. ед. + НИМ		1	1
	КК <57,7 мл/мин + RR >1500 мс		3	0
	КК <57,7 мл/мин + РПП2 >55 мм + Билирубин >21 ммоль/л		4	2
7	НИМ + ХСН III-IV + ЭКА + Стенокардия III-IV ФК + (ИЧ >9 усл. ед. или ФВ ЛЖ <50% или ГСД >20,5 мм рт.ст.)	8   0	5	0
	ФВ ЛЖ <30% + ЭКА + НИМ		3	0

**Сокращения:** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГСД — градиент систолического давления, ИИ — ишемический инсульт, ИОТ — индекс относительной толщины, ИЧ — индекс коморбидности Чарлсона, КДО — конечный диастолический объем, КК — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, НИМ — недавний инфаркт миокарда, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОИММ — относительный индекс массы миокарда, ОШ — отношение шансов, ПТИ — протромбиновый индекс, РЛП2 — поперечный размер левого предсердия, РПП2 — поперечный размер правого предсердия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СрДЛА — среднее давление легочной артерии, ТВ — тромбиновое время, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКА — экстракардиальная артериопатия, FP — ложноположительный случай (False Positive), TP — положительный случай (True Positive).

вого и правого предсердий, снижения клубочковой фильтрации обеспечивало надежный прогноз ВГЛ (FP=0). Второй фенотип характеризовался повышением риска геморрагических осложнений, что иллюстрировалось уровнем ТВ >27 с или ПТИ <64,4%. К субфенотипам этой комбинации относились сочетания индикаторов гипокоагуляции с дилатацией предсердий, наличием недостаточности трикуспидального клапана, легочной гипертензии, увеличением скорости оседания эритроцитов >39 мм/ч. Третий фенотип факторов риска ВГЛ ассоциировался с ИИ в анамнезе и увеличением размеров правого предсердия, а четвертый — с наличием фибрилляции предсердий до КШ у больных старше 79 лет. Пятый фенотип был представлен признаком значительного увеличения КДО ЛЖ у больных с НИМ или его сочетанием с индикаторами гипертрофии ЛЖ (ИОТ >0,49 усл. ед. и ОИММ ЛЖ >1,78 усл. ед.). Шестой фенотип ассоциировался с маркерами снижения клубочковой фильтрации и сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ <30%, РПП2 >55 мм, RR >1500 мс, НИМ, ОИММ ЛЖ >1,5 усл. ед.). Седьмой фенотип характеризовался признаками тяжелой сердечно-сосудистой коморбидности с поражением периферических артериальных бассейнов.

На четвертом этапе исследования нами была разработана прогностическая модель ВГЛ после КШ на основе МЛР, где в качестве предикторов использовали 7 признаков, фиксирующих отношение пациентов к одному из фенотипов факторов риска. Предиктор принимал значение 1, если пациент относился к соответствующему фенотипу, и 0 — если не относился. В тех случаях, когда пациент ассоциировался с несколькими фенотипами, значение 1 принимали предикторы, относящиеся к данным фенотипам. Таким образом, главной особенностью этой модели являлась её структура, которая была представлена признаковым пространством, где каждый признак демонстрирует соответствие пациента определенному фенотипу факторов риска. Сравнительный анализ метрик качества модели EuroSCORE II и авторской модели МЛР при пороге отсечения 0,05 демонстрировал различия в их прогностической точности. Было установлено, что качество прогноза по индикаторам AUC, Sen и Spec для классической шкалы EuroSCORE II составляло 0,62, 0,85 и 0,53, соответственно, что свидетельствует о её недостаточной точности при апробации на анализируемой когорте. Авторская модель на основе МЛР демонстрировала значительно более высо-

кую точность прогноза ВГЛ после КШ: AUC — 0,91, Sen — 0,9 и Spec — 0,85.

### Обсуждение

Одним из наиболее востребованных и перспективных направлений Национального проекта "Здравоохранение" является создание информационных систем оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в т.ч. ассоциированных с реваскуляризацией миокарда [10-13]. Реализация этой задачи базируется на применении современных методов МО, с помощью которых осуществляется интеллектуальный анализ больших данных и разрабатываются модели для предсказания неблагоприятных событий в послеоперационном периоде и смертности на различных горизонтах наблюдения. В последние годы совершенствование прогностических технологий в клинической медицине, в т.ч. в кардиологии, связано с использованием методов ОИИ, позволяющих создавать интерпретируемые модели МО, повышать прозрачность и объяснимость генерируемых решений [5, 14, 15]. В настоящем исследовании для оценки рисков ВГЛ после КШ были использованы технологии ОИИ, которые включали определение пороговых значений дооперационных клинико-функциональных показателей, усиливающих их предиктивный потенциал, и выделение фенотипов факторов риска ВГЛ.

Результаты анализа показали, что у 56 (89%) больных с фатальным исходом КШ имели место дооперационные факторы риска ВГЛ, включенные в сформированные фенотипы. При этом у 13 (23,2%) пациентов фиксировались комбинации признаков из нескольких фенотипов, что может свидетельствовать о более тяжелой коморбидности этих больных и возрастающей вероятности неблагоприятного исхода КШ. Вместе с тем 7 (11%) больных из группы ВГЛ не ассоциировались ни с одним из выделенных фенотипов, что может быть обусловлено наличием более широкого спектра факторов риска ВГЛ, не относящихся к тем, которые были представлены в настоящем исследовании. Важно отметить, что часть выделенных предикторов (РПП2, РЛП2, КДО ЛЖ, ИОТ, ОИММ ЛЖ, RR, ТВ, ПТИ, АЧТВ) не входили в структуру модели EuroSCORE II. Кроме того, ряд предикторов, присутствующих в обеих моделях, имели различные

пороговые значения. Например, КК в авторской модели использовался с пороговыми значениями <40 и <57 мл/мин, в то время как в EuroSCORE II его уровень составлял <50 и 50-85 мл/мин.

Необходимо также отметить, что при фенотипировании признаков в отличие от их кластеризации, при которой используется единый набор атрибутов, в настоящей работе применялись различные наборы показателей, что позволяло формировать пересекающиеся группы и верифицировать пациентов, относящихся к одному или нескольким фенотипам факторов риска. Это, в свою очередь, создает условия для более точной оценки прогноза ВГЛ, учитывающей фенотипические особенности факторов риска и возможности управления ими. Использование фенотипов в качестве предикторов является новым подходом к разработке интерпретируемых прогностических моделей. В нашем исследовании целесообразность его применения подтверждалась высокой точностью прогнозирования ВГЛ после КШ (AUC — 0,91, Sen — 0,9, Spec — 0,85).

### Заключение

Разработанный алгоритм обработки и анализа данных, характеризующих клинико-функциональный статус больных ИБС до КШ, обеспечил высокое качество выделения факторов риска ВГЛ. В отличие от модели EuroSCORE II, структура которой представлена 18 факторами, авторская модель включает 28 предикторов, объединенных в 7 фенотипов, которые формировали признаковое пространство для верификации пациентов, соответствующих тому или иному фенотипу факторов риска. Данный подход позволяет повысить интерпретируемость моделей, объяснимость и точность результатов прогнозирования. Перспективы дальнейших исследований по данной проблеме связаны с совершенствованием технологий ОИИ, использование которых создает условия для разработки информационных систем по управлению рисками, востребованными в повседневной клинической практике.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

### Литература/References

1. Squiers JJ, Schaffer JM, Banwait JK, et al. Long-Term Survival After On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(6):1943-52. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.07.037.
2. Nashif SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2012;41(4):734-45. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
3. Vassileva CM, Aranki S, Brennan JM, et al. Evaluation of The Society of Thoracic Surgeons Online Risk Calculator for Assessment of Risk in Patients Presenting for Aortic Valve Replacement After Prior Coronary Artery Bypass Graft: An Analysis Using the STS Adult Cardiac Surgery Database. *The Annals of thoracic surgery.* 2015;100(6):2109-16. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.149.
4. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
5. Valente F, Henriques J, Paredes S, et al. A new approach for interpretability and reliability in clinical risk prediction: Acute coronary syndrome scenario. *Artificial intelligence in medicine.* 2021;117:102-13. doi:10.1016/j.artmed.2021.102113.
6. Geltser BI, Shahgeldyan KJ, Rublev VY, et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya.* 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании

- вании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2020;60(10):38-46. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1170.
7. Johnson KW, Torres SJ, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
  8. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
  9. Molnar C. *Interpretable Machine Learning. A Guide for Making Black Box Models Explainable*. 2022. 328 p. ISBN-13: 979-8411463330. Available at: <https://christophm.github.io/interpretable-ml-book/>.
  10. Shakhgeldyan KI, Rublev VY, Geltser BI, et al. Predictive potential assessment of pre-operative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):128-36. (In Russ.) Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Гельцер Б. И. и др. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):128-36. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136.
  11. Geltser BI, Rublev VYu, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI. Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4505. (In Russ.) Гельцер Б. И., Рублев В. Ю., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4505. doi:10.15829/1560-4071-2021-4505.
  12. Geltser BI, Shakhgeldyan KI, Rublev VYu, et al. Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4522. (In Russ.) Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю. и др. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4522. doi:10.15829/1560-4071-2021-4522.
  13. Shakhgeldyan K, Geltser B, Rublev V, et al. Feature Selection Strategy for Intrahospital Mortality Prediction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery on an Unbalanced Sample. *Proceedings of the 4th International Conference on Computer Science and Application Engineering*. 2020;1-7. doi:10.1145/3424978.3425090.
  14. Jo YY, Cho Y, Lee SY, et al. Explainable artificial intelligence to detect atrial fibrillation using electrocardiogram. *International journal of cardiology*. 2021;328:104-10. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.053.
  15. Taniguchi H, Takata T, Takechi M, et al. Explainable Artificial Intelligence Model for Diagnosis of Atrial Fibrillation Using Holter Electrocardiogram Waveforms. *International heart journal*. 2021;62(3):534-9. doi:10.1536/ihj.21-094.

## Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивные нарушения в России 2019–2021 годах

Самородская И. В.<sup>1</sup>, Старинская М. А.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Провести анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболеваний, ассоциированных с когнитивными нарушениями (КН), в регионах Российской Федерации.

**Материал и методы.** Данные Росстата о числе умерших в 82 регионах Российской Федерации в соответствии с Краткой номенклатурой причин смерти Росстата и среднегодовой численности населения в однолетних возрастных группах за 2019–2021 гг. В целях данной статьи сформированы 11 групп причин, определены стандартизованные коэффициенты смертности (СКС), среднерегionalные значения СКС, их динамика.

**Результаты.** Суммарно СКС от ССЗ и КН увеличился с 551,4±84,9 в 2019 г до 622,6±98,5 на 100 тыс. населения в 2020 г и снизился в 2021 г до 612,6±106 на 100 тыс. населения. Однако их доля в смертности от всех причин сократилась почти на 10% (46,97±4,6 в 2021 г и 55,98±4,6% в 2019 г). Рост СКС от года к году отмечен в 30 регионах; в остальных регионах отмечена неустойчивая динамика. Доля кардиологических причин от всех причин составила 30,5±5,8% в 2019 г, 29,1±5,7% в 2020 г и 25,95±5,56% в 2021 г ( $p < 0,0001$ ). Наибольшие СКС и их доли в структуре смертности приходятся на группу 1 (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в среднем за 3 года 17,8±5,8%) и группу 6 (причины с нечеткими критериями болезни, но связанные с КН — 13,9±5,9%). Вклад второй (острые формы ИБС — 4,6±2,8%), третьей (пороки, кардиопатии, эндо- и миокардиты — 4,8±2,7%) и пятой (острые нарушения мозгового кровообращения — 6,1±1,7%) групп причин значительно меньше. Шестое место по величине СКС и вкладу в смертность от всех причин занимают алкоголь-ассоциированные причины (1,8±1,1%). Доля других причин (артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, другие психические нарушения) небольшая.

**Заключение.** При разработке и реализации программ, направленных на снижение смертности, важно учитывать полученные результаты. Значительные региональные различия в величине и динамике СКС свидетельствуют о необходимости унификации критериев первоначальной причины смерти, особенно, при наличии мультиморбидности.

**Ключевые слова:** смертность, болезни сердца, кардиология, когнитивные нарушения, деменция.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Самородская И. В. — профессор, д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Старинская М. А.\* — к.м.н., зам. главного врача по внутреннему контролю качества оказания медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8378-7002, Бойцов С. А. — профессор, д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

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

БА — болезнь Альцгеймера, БП — болезнь Паркинсона, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КМП — ишемическая кардиомиопатия, КН — когнитивные нарушения, КНПСР — краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, ППС — первоначальная причина смерти, ПР — психические расстройства, ПФХИБС — прочие формы хронической ишемической болезни сердца, РФ — Российская Федерация, СКС — стандартизованные коэффициенты смертности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРКС — среднерегionalные значения стандартизованного коэффициента смертностью, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 12.10.2022

Рецензия получена 20.01.2023

Принята к публикации 14.02.2023



**Для цитирования:** Самородская И. В., Старинская М. А., Бойцов С. А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивные нарушения в России 2019–2021 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5256. doi:10.15829/1560-4071-2023-5256. EDN EYFUHW

## Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019–2021

Samorodskaya I. V.<sup>1</sup>, Starinskaya M. A.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To analyze mortality from cardiovascular diseases (CVDs) and diseases associated with cognitive impairment (CI) in the regions of the Russian Federation.

**Material and methods.** We analyzed Rosstat mortality data in 82 Russian regions in mid-year population in one-year age groups for 2019–2021. Eleven groups of causes have been formed, standardized mortality rates (SMRs), average regional SMRs, and their changes over time was assessed.

**Results.** In total, SMRs from CVD and CI increased from 551,4±84,9 in 2019 to 622,6±98,5 per 100 thousand population in 2020 and decreased in 2021 to 612,6±106 per 100 thousand population. However, its proportion in all-cause mortality decreased by almost 10% (46,97±4,6 in 2021 and 55,98±4,6% in 2019). The growth of SMRs from year to year was noted in 30 regions; in other regions, unstable changes were noted. The proportion of CVD causes from all-cause mortality was 30,5±5,8% in 2019, 29,1±5,7% in 2020 and 25,95±5,56% in 2021 ( $p < 0,0001$ ).

The largest SMRs and their proportion in the mortality structure are in group 1 (chronic coronary artery disease (CAD) — an average of 17,8±5,8% over 3 years) and group 6 (causes with unclear criteria for the disease, but associated with CI — 13,9±5,9%). The contribution of the second (acute coronary artery disease — 4,6±2,8%), the third (defects, cardiopathies, endo- and myocarditis — 4,8±2,7%) and the fifth (stroke — 6,1±1,7%) groups of causes are much smaller. The sixth place in terms of SMRs and contribution to all-cause mortality is occupied by alcohol-associated causes (1,8±1,1%). The proportion of other causes (hypertension, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, other mental disorders) is small.

**Conclusion.** When developing and implementing programs aimed at reducing mortality, results obtained should be taken into account. Significant regional differences in the rate and changes of SMRs over time indicate the need to unify the criteria for the underlying cause of death, especially in multimorbid patients.

**Keywords:** mortality, heart disease, cardiology, cognitive impairment, dementia.

\*Corresponding author:  
mariheli@yandex.ru

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Psychiatric Clinical Hospital № 4, Moscow; <sup>3</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Starinskaya M. A.\* ORCID: 0000-0001-8378-7002, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

**Received:** 12.10.2022 **Revision Received:** 20.01.2023 **Accepted:** 14.02.2023

**For citation:** Samorodskaya I. V., Starinskaya M. A., Boytsov S. A. Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019-2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5256. doi:10.15829/1560-4071-2023-5256. EDN EYFUHW

### Ключевые моменты

- Исследования свидетельствуют о частом сочетании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с когнитивными нарушениями (КН) и деменцией, но вклад в смертность такой патологии не оценивается, т.к. статистический учет осуществляется на основании первоначальной причины смерти (ППС). Суммарная смертность может более точно отражать вклад и структуру смертности, ассоциированной с ССЗ и КН.
- В 2019-2021 гг стандартизованные коэффициенты смертности от ССЗ и заболеваний, ассоциированных с КН, деменцией в регионах Российской Федерации значительно различались по величине, динамике и вкладу в смертность от всех причин. Часть причин не имеют четких критериев, не исключены статистические манипуляции с кодами.
- Необходима унификация критериев и подходов к определению ППС и учета смертей на фоне мультиморбидной патологии.

По мере увеличения продолжительности жизни все чаще встречаются сочетания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с когнитивными нарушениями (КН) и деменцией. КН могут быть осложнением ССЗ, развиваться одновременно или раньше ССЗ. Сочетание ССЗ и КН требует особых подходов к тактике ведения пациентов, у таких пациентов имеются не только множественные клинические, но и социальные проблемы. Наличие сочетанной патологии тесно связано с более высокими затратами на оказание медицинской помощи и уровнями смертности. Однако роль и вклад сочетанной патологии при оценке смертности не учитывается, т.к. учет и анализ причин смерти осуществляется на основании первоначальной причины смерти (ППС) [1]. На указанную ППС оказывает влияние множество факторов, включая то, что в разных странах имеют место разные подходы к определению ППС и организации кодирования причин смерти. Анализ смертности на

### Key messages

- Studies show a frequent combination of cardiovascular disease (CVD) with cognitive impairment (CI) and dementia, but its contribution to mortality is not estimated, since statistical accounting is based on the underlying cause of death (UCD). Cumulative mortality may more accurately reflect the contribution and pattern of mortality associated with CVD and CI.
- In 2019-2021, the standardized mortality rates from CVD and CI-associated diseases in the Russian regions differed significantly in size, changes over time and contribution to all-cause mortality. Some of the causes do not have clear criteria.
- Criteria and approaches to UCD determination and accounting for deaths due to multimorbid pathology should be unified.

основе Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10) и Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР), основанной на МКБ (но не являющейся аналогом МКБ-10), не являются оптимальными для понимания вклада причин в структуру смертности. Но других данных о статистике смертности населения нет.

Учитывая сказанное и доступную для исследования информацию, цель сформулирована следующим образом: провести анализ смертности от ССЗ и заболеваний, ассоциированных с КН, в регионах Российской Федерации (РФ) в 2019-2021 гг.

### Материал и методы

Данные для исследования получены по запросу ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ) из Росстата за 2019-2021 гг о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в соответствии с КНПСР. Расчёты проведены для 82 регионов Российской Федерации (за исключением тех автономных округов, которые входят в состав соответствующих субъектов РФ). В целях данного исследе-

Таблица 1

Группы причин смерти, составленные на основе КНПСР

№ группы	Пояснение	Наименование причины, которая учитывается отдельной строкой по КНПСР	Код МКБ-10
1	Причины, связанные с хроническими заболеваниями, преимущественно ассоциированными с атеросклерозом	Атеросклеротическая болезнь сердца	I25.1
		Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	I25.0
		ХИБС, неуточненная	I25.9
		Прочие формы ХИБС	I25.2-6, 8
		Атеросклероз	I70
2	Причины смерти, связанные с острыми заболеваниями/ состояниями	Острый ИМ, включая определенные осложнения, развивающиеся после острого ИМ	I21
		Повторный ИМ	I22
		Другие формы острой ИБС	I20, I24.1-9
		Внезапная сердечная смерть, так описанная	I46.1
3	Причины, не связанные с атеросклерозом (КМП, пороки сердца и сердечная недостаточность)	Острая ревматическая лихорадка	I00-I02
		Хронические ревматические болезни сердца	I05-I09
		Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	I26-I28
		Алкогольная КМП	I42.6
		КМП неуточненная	I42.9
		Дегенерация миокарда	I51.5
		Сердечная недостаточность, неуточненная	I50.9
		Прочие болезни сердца	I30-I41, I42.0-5, 7, 8, I43-I45, I46.0, 9, I47-I49, I50.0, 1, I51.0-4, I51.6-9
		Врожденные аномалии развития сердца	Q20-Q24
		Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	Q25-Q28
4	Артериальная гипертензия	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	I11
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	I12
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	I13
		Другие и неуточненные формы гипертензии	I10
5	ОНМК	Субарахноидальное кровоизлияние	I60
		Внутричерепное и другие внутричерепные кровоизлияния	I61-I62
		Инфаркт мозга	I63
		Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	I64
6	Группа "нечетко определенных" причин смерти, вероятно связанных с КН	Другие уточненные поражения сосудов мозга	I67.8
		Последствия цереброваскулярных болезней	I69
		Сенильная дегенерация головного мозга	G31.1
		Прочие цереброваскулярные болезни	I67.0, 1, 3, 5-7, I68
		Токсическая энцефалопатия	G92
		Церебральный атеросклероз	I67.2
		Цереброваскулярная болезнь неуточненная	I67.9
		Прочие нарушения нервной системы	G10-G12, G14, G23-G25, G31.0, 1, 8, 9, G36, G37, G43-G45, G47, G50-G61, G62.0, 2-9, G63-G71, G72.0, 2-9, G81-G91, G93-G98
		Старость	R54
		Другие и неуточненные болезни системы кровообращения	I95-I99
7	Психотические расстройства, вероятно связанные с КН	Психические расстройства в результате злоупотребления другими ПАВ	F13 (часть), F15 (часть), F16 (часть), F17, F19 (часть)
		Другие психозы	F00-F09, F20-F29
		Психические и поведенческие расстройства в результате злоупотребления наркотиками	F11, F12, F13, F14 (часть), F15 (часть), F16 (часть), F19 (часть)
		Другие психические и поведенческие расстройства	F30-F69, F80-F99
8	Алкогольные причины (без алкогольной КМП)		F10.2, 4, 5, 8, G31.2, G62.1, K70.0-3, K86, K85.2
9	Болезни артерий, вен, лимфатических сосудов за исключением сосудов мозга и сердца	Флебит и тромбоз, тромбозы и эмболии	I80-82
		Другие болезни артерий, артериол и капилляров	I71-I79
		Другие болезни вен и лимфатических сосудов	I83-89
10	Болезнь Альцгеймера	Болезнь Альцгеймера	G30
11	Болезнь Паркинсона	Болезнь Паркинсона	G20, G21

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КМП — ишемическая кардиомиопатия, КН — когнитивные нарушения, КНПСР — краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАВ — психоактивные вещества, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

дования сформированы 11 групп (с учетом того, что в КНПСР часть кодов МКБ-10 объединены в одну строку КНПСР) (табл. 1).

Расчеты выполнялись с использованием разработанной в НИИЦ ТПМ программы для ЭВМ "Расчёт и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ" (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). Для расчетов стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) использован Европейский стандарт (European Standard Population). Для каждой "причины" и группы причин определены среднерегиональное значение СКС, стандартное отклонение. Сравнение среднерегиональных значений СКС проведено с помощью программы SPSS 26.0 (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). Для описания результатов исследования использованы абсолютные числа (n) и относительные значения (%), среднее значение и стандартное отклонение.

### Результаты

Среднерегиональные значения СКС (СРСКС) от всех причин на 100 тыс. населения в 2019-2021гг составляли  $985,64 \pm 143,16$ ;  $1150,66 \pm 150,88$  и  $1299,36 \pm 171,74$ , соответственно. В таблице 2 представлены СРСКС 9 групп и отдельных причин смерти в соответствии с КНПСР с 2019 по 2021гг. Суммарно СКС от ССЗ и КН ежегодно увеличивался, но их доля в СКС от всех причин сократилась почти на 10%. Однако только в 30 регионах отмечен рост СКС от года к году и в 2021г по сравнению с 2019г. В других регионах отмечена разнонаправленная от года к году динамика. В таблице 2 хорошо видно, насколько отличались региональные минимальные и максимальные величины СКС и их доли в структуре смертности. По сумме причин значения минимального СКС и максимального отличались в 3 (2019г) — 4 раза (2020 и 2021гг), но по отдельным группам величина различий достигала сотен раз (например, по четвертой группе). По некоторым группам в отдельные годы в некоторых регионах не было зарегистрировано ни одной смерти (группа № 7 — Архангельская и Магаданская области).

Доля кардиологических причин (группы № 1-4) от всех причин за последние 3 года уменьшалась и составила  $30,5 \pm 5,8\%$  в 2019г,  $29,1 \pm 5,7\%$  в 2020г и  $25,95 \pm 5,56\%$  в 2021г ( $p < 0,0001$  между 2019 и 2021гг и  $p = 0,001$  между 2020 и 2021гг). В то же время отмечен рост СРСКС от кардиологических причин. Так, в 2019г СРСКС составил  $301,02 \pm 77,67$  на 100 тыс. населения, в 2020г —  $336,15 \pm 84,5$  и  $338,73 \pm 91,4$  на 100 тыс. населения в 2021г. Прирост СРСКС от кардиальных причин составил  $35,13 \pm 13,22$  на 100 тыс. населе-

ния ( $p = 0,025$ ) в 2020г по сравнению с 2019г. В 2021г по сравнению с 2020г прирост составил  $2,58 \pm 13,74$  ( $p = 0,9$ ), а между 2021 и 2019гг —  $37,71 \pm 13,24$  ( $p = 0,015$ ). Однако прирост СКС от всех кардиальных причин из года в год (в 2020г по сравнению с 2019г и в 2021г по сравнению с 2020г) зарегистрирован в 38 регионах, а в четырех регионах отмечено снижение СКС от кардиальных причин в 2020г по сравнению с 2019г и 2021г по сравнению с 2020г. В пяти регионах отмечено снижение в 2020г по сравнению с 2019г и повышение в 2021г по сравнению с 2020г. В 35 регионах отмечено увеличение СКС в 2020г по сравнению с 2019г и снижение в 2021г по сравнению с 2020г.

Наибольший СРСКС и наибольшая доля смертей приходится на группу 1, а именно хронические заболевания, преимущественно связанные с атеросклерозом. СРСКС статистически значимо увеличивались в 2020г по сравнению с 2019г ( $p = 0,042$ ) и в 2021г по сравнению с 2020г ( $p = 0,02$ ). Однако в регионах не было единой динамики. Прирост СКС из года в год (в 2020г по сравнению с 2019г и в 2021г по сравнению с 2020г) зарегистрирован только в половине (41) регионов. В трёх регионах отмечено снижение СКС от этой группы кардиальных причин в 2020г по сравнению с 2019г и 2021г по сравнению с 2020г, в остальных отмечена разнонаправленная динамика. Из причин данной группы ежегодный прирост СРСКС отмечался от трех наименований по КНПСР: прочие формы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) (ПФХИБС), ХИБС неуточненная и атеросклеротическая болезнь сердца. Но статистически значимые различия в СРСКС с учетом поправки Бонферрони выявлены только от прочих форм ХИБС (2019-2021гг,  $p = 0,044$  и 2019-2020гг,  $p = 0,042$ ). В строку ПФХИБС по КНПСР входят перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктная аневризма, ишемическая кардиомиопатия (КМП) и другие формы ХИБС (125.8), и доля этих причин составляет в структуре первой группы причин  $< 40\%$  ( $33,64 \pm 8,17$  в 2019г и  $35,79 \pm 21,95$  в 2021г).

Доля причин второй группы в среднем в 3 раза меньше доли причин первой группы. СРСКС с 2019 по 2021гг значимо не изменились (табл. 2). Отмечается небольшой рост СРСКС от острого ИМ ( $23,59 \pm 11,01$  в 2019г и  $25,73 \pm 11,38$  в 2021г) и снижение СКС от повторного ИМ ( $7,19 \pm 5,38$  и  $4,99 \pm 4,25$ , соответственно). Прирост СКС из года в год (в 2020г по сравнению с 2019г и в 2021г по сравнению с 2020г) зарегистрирован в 23 регионах. В 18 регионах отмечено ежегодное снижение, в остальных — разнонаправленная динамика. Статистически значимые различия в СРСКС с учетом поправки Бонферрони выявлены только от повторного ИМ (2019 и 2021гг,  $p = 0,048$  и 2020 и 2021гг,  $p = 0,023$ ). В 2020г по сравнению с 2019г в 42 регионах отмечалось ежегодное снижение СКС от повторного ИМ, а в 2021г по срав-

нению с 2020г — в 67 регионах. Обращает внимание, что СРСКС от других форм острой ишемической болезни сердца (ИБС) (учитывается одной строкой КНПСР) в среднем за 3 года составил  $19,93 \pm 26,7$  на 100 тыс. населения.

СРСКС от причин третьей группы (и их доля) в 2019г были меньше, чем от причин второй группы, однако в 2021г СРСКС от причин третьей группы стали превышать СКС от причин второй группы. СРСКС в 2020г по сравнению с 2019г увеличились более выражено, чем в 2021г по сравнению с 2020г, но тем не менее различия статистически не значимы ( $p=0,9$  при сравнении 2020г и 2019г,  $p=1,0$  — 2021г и 2020г). Прирост СКС из года в год зарегистрирован в 35 регионах, в 10 — ежегодное снижение СКС, а в остальных 37 — разнонаправленная динамика. В данной группе причин ежегодный прирост СРСКС отмечался от двух причин по КНПСР: КМП неуточненная и прочие болезни сердца (одна строка в КНПСР), но различия не были статистиче-

ски значимы. СРСКС за 3 года от прочих болезней сердца составил  $28,76 \pm 16,49$  на 100 тыс. населения, что превышает аналогичный показатель по острому ИМ ( $24,72 \pm 11,1$ ), а СРСКС от алкогольной КМП ( $13,12 \pm 12,6$  — среднее за 3 года) и КМП неуточненной ( $6,36 \pm 7,46$ ) превышают СКС от повторного ИМ ( $6,38 \pm 5,32$ ). По величине и доле СКС в структуре смертности имеются значительные региональные различия.

Среднерегionalные доли причин четвертой группы и девятой группы сопоставимы (1-1,5%), однако доля артериальной гипертензии в Чеченской Республике и Чукотском автономном округе превышала 6%. СРСКС как четвертой, так и девятой групп в 2021г несколько выше, чем в 2020 и 2019гг, так же, как в 2020г выше, чем в 2019г, но различия статистически не значимы. Прирост СКС от артериальной гипертензии из года в год зарегистрирован в 18 регионах, в 15 — ежегодное снижение СКС, а в остальных 49 — разнонаправленная динамика.

Таблица 2

Динамика среднерегionalных показателей смертности от 11 групп причин и их вклад в смертность от всех причин

№ группы	Год	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	2019	184,69	64,00	12,13	414,38	18,67%	6,00%	2,89%	37,00%
	2020	212,29	73,82	25,18	491,75	18,40%	5,95%	5,05%	38,95%
	2021	215,19	75,51	22,45	476,74	16,46%	5,24%	4,21%	33,49%
	В среднем за 3 года	204,06	72,32	12,13	491,75	17,84%	5,80%	2,89%	38,95%
2	2019	52,30	33,72	14,20	222,17	5,21%	3,02%	1,77%	20,89%
	2020	53,84	36,17	14,03	226,13	4,62%	2,86%	1,22%	18,58%
	2021	53,58	34,55	12,60	221,37	4,07%	2,44%	1,26%	15,90%
	В среднем за 3 года	53,24	34,69	12,60	226,13	4,63%	2,81%	1,22%	20,89%
3	2019	51,69	26,36	17,43	176,81	5,28%	2,63%	1,73%	18,61%
	2020	56,39	29,34	13,45	226,11	4,89%	2,24%	1,18%	17,32%
	2021	57,06	31,26	14,71	210,26	4,37%	2,14%	1,08%	13,75%
	В среднем за 3 года	55,05	29,04	13,45	226,11	4,84%	2,36%	1,08%	18,61%
4	2019	12,34	15,14	0,14	85,13	1,32%	1,73%	0,01%	9,60%
	2020	13,64	17,04	0,12	103,99	1,23%	1,54%	0,01%	8,66%
	2021	12,90	16,40	0,00	89,72	1,05%	1,42%	0,00%	8,36%
	В среднем за 3 года	12,96	16,15	0,00	103,99	1,20%	1,56%	0,00%	9,60%
5	2019	68,11	22,17	7,82	163,59	6,82%	1,66%	0,92%	12,81%
	2020	70,77	22,83	6,05	172,20	6,11%	1,58%	0,50%	12,21%
	2021	68,93	21,45	11,18	137,47	5,25%	1,29%	1,04%	8,72%
	В среднем за 3 года	69,27	22,10	6,05	172,20	6,06%	1,65%	0,50%	12,81%
6	2019	140,31	54,70	33,84	254,66	14,48%	5,91%	2,71%	27,80%
	2020	170,70	71,13	29,35	349,81	14,88%	6,11%	2,89%	30,31%
	2021	162,55	71,16	31,38	337,10	12,56%	5,38%	2,07%	26,22%
	В среднем за 3 года	157,85	67,09	29,35	349,81	13,97%	5,87%	2,07%	30,31%

Таблица 2. Продолжение

№ группы	Год	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
7	2019	7,14	10,50	0,00	50,23	0,73%	1,06%	0,00%	5,47%
	2020	8,16	13,06	0,00	78,20	0,72%	1,14%	0,00%	6,95%
	2021	6,64	12,50	0,00	78,31	0,51%	0,96%	0,00%	6,02%
	В среднем за 3 года	7,31	12,04	0,00	78,31	0,65%	1,06%	0,00%	6,95%
8	2019	20,57	11,86	0,00	49,41	2,03%	1,14%	0,00%	5,15%
	2020	21,15	12,82	0,18	53,45	1,80%	1,07%	0,02%	4,61%
	2021	19,90	12,21	0,00	56,31	1,49%	0,88%	0,00%	3,97%
	В среднем за 3 года	20,54	12,26	0,00	56,31	1,77%	1,06%	0,00%	5,15%
9	2019	11,58	5,52	1,02	36,10	1,16%	0,47%	0,14%	3,12%
	2020	12,49	6,66	0,00	45,06	1,08%	0,50%	0,00%	3,31%
	2021	12,85	5,93	2,15	38,56	0,98%	0,39%	0,29%	2,36%
	В среднем за 3 года	12,31	6,05	0,00	45,06	1,07%	0,46%	0,00%	3,31%
10 Болезнь Альцгеймера	2019	1,07	1,17	0,00	7,16	0,12%	0,15%	0,00%	1,19%
	2020	1,16	1,32	0,00	6,85	0,10%	0,13%	0,00%	0,88%
	2021	1,04	1,50	0,00	9,95	0,08%	0,13%	0,00%	0,84%
	В среднем за 3 года	1,09	1,33	0,00	9,95	0,10%	0,14%	0,00%	1,19%
11 Болезнь Паркинсона	2019	1,60	1,80	0,00	12,49	0,16%	0,17%	0,00%	0,98%
	2020	1,99	2,81	0,00	16,75	0,17%	0,23%	0,00%	1,37%
	2021	1,99	3,49	0,00	23,58	0,15%	0,25%	0,00%	1,81%
	В среднем за 3 года	1,86	2,78	0,00	23,58	0,16%	0,22%	0,00%	1,81%
Итого	2019	551,39	84,86	183,67	725,42	55,98%	4,63%	36,66%	64,25%
	2020	622,57	98,53	175,07	803,03	54,00%	5,08%	35,10%	64,87%
	2021	612,61	106,04	174,37	816,54	46,97%	4,62%	32,49%	57,57%
	В среднем за 3 года	595,53	101,50	174,37	816,54	52,32%	6,14%	32,49%	64,87%

Несмотря на тенденцию к росту СКС, средне-региональные доли СКС в структуре смертности от всех причин в 2021г уменьшились по сравнению с 2019г от причин первой ( $p=0,043$ ), второй ( $p=0,029$ ), третьей ( $p=0,041$ ), пятой ( $p=0,0001$ ), восьмой ( $p=0,003$ ) и девятой группы ( $p=0,031$ ).

Доля болезни Альцгеймера (БА) от всех причин за рассматриваемый трехлетний период сократилась с  $0,12 \pm 0,15\%$  в 2019г до  $0,10 \pm 0,13\%$  в 2020г и  $0,08 \pm 0,13\%$  в 2021г. Доля болезни Паркинсона (БП) от всех причин за аналогичный период возросла с  $0,16 \pm 0,17\%$  в 2019г до  $0,17 \pm 0,23\%$  в 2020г, однако в 2021г уменьшилась до  $0,15 \pm 0,25\%$ .

В 43 регионах отмечен рост СКС от БА в 2020г относительно 2019г, причем в Псковской области рост с нулевого показателя до 0,1, в Республике Адыгея — до 0,2, аналогично в 2021г относительно 2020г в Забайкальском крае (увеличение с 0 до 0,48, при этом в 2019г СКС в данном регионе отмечался на уровне 2021г — 0,58). В трех регионах наблюдались нулевые показатели в 2019–2021г (Еврейская

автономная область, Камчатская, Магаданская области). В Республике Калмыкии в 2019 и 2020г динамики не отмечено, и показатель оставался на уровне 2,49. В 2020г в сравнении с 2021г увеличение показателя наблюдалось в 18 регионах. В Республиках Ингушетия и Тыва показатель в 2020г снизился до нуля с 1,03 и 1,69, соответственно, и сохранялся без динамики в 2021г.

Прирост СКС от БП в 2019г относительно 2020г зафиксирован в 41 регионе. Чукотский автономный округ — единственный регион, где СКС от БП оставался на нулевом значении весь период 2019–2021г. Республика Ингушетия характеризуется ростом СКС в 2021г до 0,76 при сохранении нулевого показателя в 2019–2020г.

Пять регионов из года в год входят в "лидеры" по значению СКС от БП (табл. 3).

Случаи смерти от психических расстройств (ПР) в результате злоупотребления другими психоактивными веществами зафиксированы в 2021г в двух регионах, в 2019г и 2020г — в пяти, при этом

**Таблица 3**  
СКС от БП в отдельных регионах

Регион/год	2019г	2020г	2021г
Кировская область	4,56	15,47	23,58
Амурская область	12,49	16,75	20,70
Воронежская область	5,68	7,45	7,06
Республика Калмыкия	3,39	5,19	4,08
Сахалинская область	5,82	6,02	3,58

в Челябинской области — на протяжении всего рассматриваемого трехлетнего периода (в 2019г СКС составил 0,03, в 2020г и 2021г — 0,01). В Московской области СКС от ПР в результате злоупотребления другими психоактивными веществами в 2020г и 2021г сохранялся на уровне 0,01 (в 2019г — смертей не зарегистрировано). Также в число пяти регионов, где отмечены случаи смерти, вошли Алтайский край (СКС в 2019г — 0,26, в 2020г — 0,20), Вологодская и Воронежская области (в 2019г — 0,07 и 0,04, соответственно), Москва (в 2019г — 0,03), Амурская и Тамбовская области (в 2020г — 0,11 и 0,10, соответственно).

На протяжении рассматриваемого трехлетнего периода наблюдается динамика распространенности смертности и роста СКС от ПР в результате злоупотребления наркотиками. В 2019г смерти от указанной причины зарегистрированы в 14 регионах, в 2020г — в 17, в 2021г — в 22. Максимальное значение СКС из года в год фиксируется в г. Москве, при этом обращает на себя внимание, что показатель 2021г (16,59) в сравнении с 2020г (5,05) выше более чем в 3 раза, а относительно 2019г (0,62) — почти в 27 раз. Данный регион лидирует с отрывом, особенно в 2020-2021гг — так, СКС в Липецкой области, которая занимает в 2019г и 2020г второе место, составляет 0,14 и 0,24, соответственно, в 2021г — третье место со значением СКС 0,31 (второе место — Республика Коми 0,35). Минимальные СКС в 2019г — в Ростовской области (0,02), в 2020г — в Краснодарском крае (0,01), в Нижегородской области (0,02).

Случаи смерти от "других психических и поведенческих расстройств" зафиксированы как в 2019г, так и 2020г, 2021г в 19 регионах. Минимальный СКС в 2019-2021гг сохраняется на уровне 0,02-0,03, максимальный — колеблется от 0,85 в 2019г (Мурманская область) и 0,73 в 2020г (Республика Адыгея) до 0,42 в 2019г (Забайкальский край).

В группе 7 от "других психозов" не зарегистрировано смертей в 2019-2021гг в 9 регионах.

В таблице 4 приводится СКС от "других психозов" в регионах, где на протяжении трёхлетнего периода наблюдаются максимальные значения. Следует отметить, что в Кировской области в 2020г и 2021г отме-

**Таблица 4**  
СКС от группы "Другие психозы" (F00-F09, F20-F29) в отдельных регионах

Регион/год	2019г	2020г	2021г
Кировская область	35,97	78,02	78,26
Курганская область	41,99	46,64	24,74
Курская область	42,10	32,72	25,12
Тамбовская область	50,16	55,04	46,98

чается рост показателя более чем в 2 раза. В остальных, указанных в таблице 4 регионах, в 2021г тенденция к снижению относительно предшествующего двухлетнего периода.

### Обсуждение

Существующий порядок учета смертей по ППС не позволяет однозначно выделить случаи смерти, связанные только с кардиальной патологией, только с КН и случаи смерти, связанные с комбинированной патологией. Кроме того, выявленная значительная межрегиональная вариабельность СКС от причин, связанных с ССЗ и КН, свидетельствует о большой значимости такого фактора, как разные подходы к определению ППС. Так, несмотря на клинические рекомендации о необходимости использовать универсальные критерии диагностики ИМ, нет уверенности в том, что при заполнении медицинского свидетельства о смерти используют именно эти критерии. Так, по данным Timonin S, et al. разные подходы к определению ППС приводят к тому, что ИМ зарегистрирован в качестве ППС в РФ в 12%, а в Норвегии — в 63% смертей из группы ИБС [2]. Выявленное в нашем исследовании значительное снижение СРСКС от повторного ИМ, при значительно меньших колебаниях СКС от острого ИМ, вероятно, связано именно с расхождением экспертных мнений в вопросе, какие именно случаи следует учитывать как повторный ИМ<sup>1</sup>.

То же самое можно сказать и по отношению смерти на фоне ХИБС (группа 1). Именно эти причины доминируют в структуре смертности все 3 года. В мире не существует критериев установления атеросклероза или атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни в качестве ППС, но именно такие коды и термины используются в МКБ при заполнении медицинского свидетельства о смерти. Особого внимания требуют заболевания и состояния, составляющие третью группу причин — их вклад в кардиальную смертность и СРСКС превысил

<sup>1</sup> Бойцов С. А., Барбараш О. Л., Вайсман Д. Ш. и др. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца: Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf) (01 октября 2022).

вклад и величину СКС от острых форм ИБС. Так, в 2021г в 44 регионах СКС от причин третьей группы были выше СКС от причин второй группы, а в 6 регионах в 2021г СКС от алкогольной КМП превысил СКС от ИМ. В настоящее время причинам, входящим в третью группу (табл. 1), не уделяется достаточно внимания, поскольку практически все меры направлены на профилактику и лечение атеросклеротических ССЗ.

В последние несколько лет неоднократно обсуждались проблемы корректного статистического учета причин смерти от отдельных причин и групп заболеваний [3-5]. Однако до настоящего времени это не оказало значимого влияния на ситуацию с определением ППС и кодированием причин смерти. Результаты нашего и других исследований свидетельствуют, что пандемия COVID-19 только усугубила существующие проблемы. До сих пор нет четкого понимания того, отражает ли увеличение смертности от ряда ССЗ и других заболеваний истинное увеличение смертности от этих причин, или такие изменения связаны с проблемами в определении ППС при заболевании COVID-19 на фоне имеющейся хронической патологии [3, 6, 7].

Выявленная в нашем исследовании разнонаправленная региональная динамика показателей смертности от отдельных причин (ССЗ и КН) с нашей точки зрения указывает именно на проблемы с выделением и кодированием одного заболевания в качестве единственной причины смерти при наличии комплекса жизнеугрожающих заболеваний и состояний. Это особенно актуально при сочетании ССЗ с КН. БА и другие формы деменции входят в десятку основных

причин смерти во всем мире, занимая 3-е место, как в Америке, так и в Европе в 2019г<sup>2,3</sup>. При этом исследователи отмечают значительные расхождения в смертности от БА, а также цереброваскулярной болезни и сосудистой деменции между РФ и Европейским регионом, США. Значительные региональные различия, в свою очередь, требуют проведения специальных исследований для уточнения и обоснования причин различий в распространенности смертности от ПР и иных причин смерти у лиц, страдающих ПР [8].

### Заключение

При разработке и реализации программ, направленных на снижение смертности, важно учитывать полученные результаты. Выявленные значительные региональные различия в величине и динамике СКС от ССЗ и заболеваний, ассоциированных с КН, свидетельствуют о проблемах определения ППС и требуют применения унифицированных критериев и подходов к определению основной причины смерти и учета нескольких заболеваний при смерти на фоне мультиморбидной патологии.

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

### Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Cardiovascular disease and cognitive impairment. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(7):7-13. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):7-13. doi:10.17116/jnevro20221220717.
- Timonin S, Shkolnikov V, Andreev E, et al. Evidence of large systematic differences between countries in assigning ischaemic heart disease deaths to myocardial infarction: the contrasting examples of Russia and Norway. International Journal of Epidemiology. 2021;50(6):2082-90. doi:10.1093/ije/dyab188.
- Zhu D, Ozaki A, Virani SS. Disease-Specific Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Weekly US Death Data for 2020. Am J Public Health. 2021;111(8):1518-22. doi:10.2105/AJPH.2021.306315.
- Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP. Variability in regional mortality rates. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):28-33. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. Профилактическая медицина. 2019;22(6):28-33. doi:10.17116/profmed20192206228.
- Samorodskaya IV Cause-of-death coding as a factor influencing mortality rates from individual causes. Vrach (Doctor). 2021;32(5):21-7. (In Russ.) Самородская И.В. Кодирование причин смерти как фактор, влияющий на показатели смертности населения от отдельных причин. Врач. 2021;(5):21-7. doi:10.29296/25877305-2021-05-04.
- Bongiovanni D, Klug M, Valgimigli M, Bernlochner I. Not only lungs: COVID-19 hits platelets as well. European Heart Journal. 2022;6;43(22):2092-3. doi:10.1093/eurheartj/ehac076.
- Vai B, Gennaro Mazza M, Delli Colli C. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2021;8(9):797-812. doi:10.1016/S2215-0366(21)00232-7.
- Kakorina EP, Kazakovtsev BA, Holland VB. Mortality from mental disorders and mortality for mental disorders. Mental health. 2015;13(3(106)):22-7. (In Russ.) Какорина Е.П., Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. Смертность от психических расстройств и смертность при психических расстройствах. Психическое здоровье. 2015;13(3(106)):22-7. EDN UAGUHB.

<sup>2</sup> Психическое здоровье: информационный бюллетень о Целях в области устойчивого развития (ЦУР): задачи, связанные со здоровьем. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/376476/fact-sheet-sdg-mental-health-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/376476/fact-sheet-sdg-mental-health-rus.pdf) (01 октября 2022).

<sup>3</sup> <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (01 октября 2022).



## Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

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

**Цель.** Проанализировать вновь возникшие заболевания и особенности течения постковидного периода у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), за 12 мес. наблюдения.

**Материал и методы.** Всего в регистр АКТИВ включено 9364 последовательно госпитализированных пациента. Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 29.06.2020, завершение набора 30.03.2021, что соответствует 1-й и 2-й волне пандемии. Демографические, клинические, лабораторные данные, данные компьютерной томографии, клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Дизайн регистра предполагал для изучения особенностей течения постковидного периода проведение контрольных телефонных опросов с помощью стандартной карты через 3, 6, 12 мес.

**Результаты.** По данным регистра АКТИВ, у 18,1% пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих 12 мес. были зарегистрированы вновь диагностированные заболевания (ВДЗ). В структуре ВДЗ преобладали артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При сравнении стандартизированной по возрасту заболеваемости ВДЗ (АГ, ИБС, СД) в постковидный период в регистре АКТИВ с заболеваемостью ВДЗ в 2019г по данным Росстат и ожидаемой заболеваемостью ВДЗ по данным исследования ЭПОХА установлено, что АГ, СД, ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались чаще: АГ в 7,0 и 4,4 раза, СД в 7,3 и 8,8 раз, ИБС в 2,3 и 2,9 раза, соответственно. ВДЗ чаще всего развивались у пациентов в возрасте от 47 до 70 лет. При сравнении фактического и ожидаемого (по данным эпидемиологического

исследования ЭПОХА) количества случаев вновь диагностированных АГ, ИБС и СД в зависимости от возраста было обнаружено, что фактическое количество случаев в популяции пациентов регистра АКТИВ достоверно больше, чем ожидаемое для пациентов в возрасте 45-69 лет, а для пациентов с АГ или СД и в возрасте <45 лет.

Пациенты с ВДЗ в сравнении с пациентами без ВДЗ имели более тяжелое течение острого периода COVID-19. Статистически значимыми независимыми предикторами возникновения ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) в течение 1 года после выписки из стационара являлся возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь) и уровень глюкозы при поступлении на госпитализацию (прямая связь).

**Заключение.** Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стратегия помощи пациентам, перенесшим COVID-19, должна включать обязательный скрининг на раннее выявление сердечно-сосудистой патологии и СД, что будет иметь ключевое значение для снижения риска дальнейших неблагоприятных последствий COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный период, вновь диагностированные заболевания.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Рабочая группа регистра АКТИВ выражает искреннюю и глубокую благодарность д.м.н., профессору Шальной С. А. за консультации при проведении статистического анализа результатов регистра.

**ID исследования:** "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", идентификатор NCT 04492384, (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <sup>4</sup>Национальный Институт Здравоохранения им. акад. С.Авдалбекяна, Ереван, Армения; <sup>5</sup>ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; <sup>6</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>7</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>10</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>12</sup>Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения; <sup>13</sup>Государственный Университет Медицины и Фармакологии им. Николая Тестемизану, Кишинев, Молдова; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>15</sup>ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Россия; <sup>16</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>17</sup>ГАУЗ Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань, Россия; <sup>18</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия; <sup>19</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; <sup>20</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; <sup>21</sup>КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; <sup>22</sup>ГБУЗ Московской области Красногорская Городская Больница № 1, Красногорск, Россия; <sup>23</sup>ГБУЗ Ленинградской области Кировская клиническая межрайонная больница, Кировск, Россия; <sup>24</sup>ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия; <sup>25</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; <sup>26</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Казань, Россия; <sup>27</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия; <sup>28</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; <sup>29</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; <sup>30</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская Клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>31</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>32</sup>ГБУЗ города Москвы Государственная клиническая больница № 40, Москва, Россия; <sup>33</sup>УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь; <sup>34</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан; <sup>35</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алма-Ата, Казахстан; <sup>36</sup>ФГБУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, 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 им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения; <sup>40</sup>ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации,

Москва, Россия; <sup>41</sup>ГБУ Пермского края Клинический кардиологический диспансер, Пермь, Россия; <sup>42</sup>ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА, Нижний Новгород, Россия; <sup>43</sup>Муниципальная клиническая больница № 1, Кишинев, Молдова; <sup>44</sup>ФГБУ Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; <sup>45</sup>ГБУЗ Пермского Края Ордена "Знак Почёта" Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия; <sup>46</sup>ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; <sup>47</sup>ГБУЗ Самарской области Чапаевская центральная городская больница, Чапаевск, Россия; <sup>48</sup>ГБУЗ Республики Карелия Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия; <sup>49</sup>Российское научное медицинское общество терапевтов, Москва, Россия; <sup>50</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия; <sup>51</sup>ГБУЗ Новосибирской Области Новосибирский областной клинический госпиталь Ветеранов Войн № 3, Новосибирск, Россия; <sup>52</sup>ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, Россия; <sup>53</sup>Частное учреждение здравоохранения Клиническая Больница "РЖД-Медицина" на станции Самара, Самара, Россия; <sup>54</sup>ГБУЗ Иркутская Ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия; <sup>55</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>56</sup>ГАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск, Челябинск, Россия; <sup>57</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>58</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городецкая центральная районная больница, Городец, Россия; <sup>59</sup>ГБУЗ Республики Мордовия Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова, Саранск, Россия; <sup>60</sup>ГБУЗ Республики Карелия Городская поликлиника № 1, Петрозаводск, Россия; <sup>61</sup>Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия; <sup>62</sup>ГБУЗ города Москвы Городская Клиническая Больница № 4 Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; <sup>63</sup>ГБУЗ Республики Карелия Республиканский противотуберкулезный диспансер, Петрозаводск, Россия; <sup>64</sup>ПБМСУ Центр здоровья Бричень, Бричень, Молдова; <sup>65</sup>ГБУЗ Нижегородской Области Городская Клиническая Больница № 38 Нижегородского Района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>66</sup>Медицинский центр "Зимамед", Краснодар, Россия; <sup>67</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия; <sup>68</sup>Акционерное Общество "Лаборатории Будущего", Москва, Россия; <sup>69</sup>ООО "Клиника доктора Фомина", Сочи, Россия; <sup>70</sup>ГБУЗ Нижегородской Области Городская Клиническая Больница № 3 (Нижегородский Гериатрический Центр), Нижний Новгород, Россия; <sup>71</sup>ГБУЗ Нижегородской Области Городская Поликлиника № 1 Приокского Района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; <sup>72</sup>ГБУЗ Республики Мордовия Республиканская Клиническая Больница № 4, Саранск, Россия; <sup>73</sup>Многофункциональный Медицинский Центр МЕДСИ На Мичуринском Проспекте, Москва, Россия; <sup>74</sup>ГБУЗ Самарской Области Самарская Городская Поликлиника № 3, Самара, Россия; <sup>75</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, президент, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И.\* — д.м.н., профессор зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., вице-президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, FEFIM, FESC, профессор Национального Института Здоровья имени акад. С.Авдалбекяна Казахстанского университета, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Поляков Д. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Беленков Ю.Н. — академик РАН, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Коиради 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, член-корр. РАН, 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, 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, Бабина 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. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, директор Медицинского института, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Благодарова 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, Бутомо 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, Галаявич А. С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии, главный внештатный кардиолог ПФО, 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 внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, зав. легочно-аллергологическим центром, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Евзерикина 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, Затейщикова А. А. — зав. терапевтическим отделением, 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, физиотриатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии Петрозаводского Медицинского института, зам. директора по ПДО, 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, заслуженный врач РФ, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, 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 имени 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 болез-

ней, главный врач, ORCID: 0000-0002-6332-9503, Аветисян С. А. — клинический ординатор, кафедра кардиологии, ORCID: нет, Авоян О. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3335-7255, Азарян К. К. — врач-кардиолог, 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 ургентной кардиологии и реанимации-2, ORCID: нет, Алиева М. К. — терапевт, ORCID: 0000-0002-0763-6111, Алмухамбедова А. Р. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-2887-6453, 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, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Батчаева А. С. — врач КЛД, 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, ORCID: 0000-0002-4015-5109, Везикова Н. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, главный внештатный терапевт Минздрава Республики Карелия, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Вербицкая Е. А. — врач-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 физиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перельмана, ORCID: 0000-0003-1946-5193, Гордейчук Е. Д. — медицинский советник, ординатор первого года, ORCID: 0000-0002-6334-907X, 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-стажёр отделения COVID, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — к.м.н., главный врач, ORCID: нет, Дуйшобаев М. Ы. — врач отделения ургентной 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, 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. — научный секретарь Новосибирского регионального отделения РНМО терапевтов, врач — терапевт-кардиолог, старший лаборант кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, ORCID: 0000-0001-9027-6884, Иванова С. Ю. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, 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, Калинин Ю. С. — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0001-6037-5857, Камардина Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Караченова А. М. — 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 ПО, 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. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Клименко Д. А. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажер отделения COVID, ORCID: нет, Ковалишена 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, ORCID: 0000-0002-4092-6612, Коновал 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 внутренних болезней 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, 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, Ледяева 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, Любавина 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, Майсеенко 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, Марипов А. М. — зав. отделением горной медицины и легочных гипертензий, в.н.с., ORCID: 0000-0003-2175-0241, 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. — врач, 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, Пластинина 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, Пугребская 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, 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, Раков 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 внутренних болезней 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, 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. — врач, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Торгунакова М. С. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, 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 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 специалист по терапии Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Федоришина 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, Фоминова И. С. — врач-невролог, ORCID: нет, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2274-6543, 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, главный внештатный пульмонолог КЗ Волгоградской области, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Чолпонбаева М. Б. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: нет, Чуудиновских Т. И. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Шаврин И. В. — врач-терапевт, ORCID: нет, Шевченко О. А. — врач-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, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Щербakov С. Ю. — ординатор по дисциплине "анестезиология и реаниматология", ORCID: нет, Щербаква Г. В. — доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перель

мана, ORCID: 0000-0003-2541-8692, Яушева Е. А. — врач-эндокринолог, ORCID: нет.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВДЗ — вновь диагностированные заболевания, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИРК — индивидуальная регистрационная карта, КТ — компьютерная томография, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧДД — частота дыхательных движений, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

Рукопись получена 17.03.2023  
Рецензия получена 04.04.2023  
Принята к публикации 12.04.2023



**Для цитирования:** Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., 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., Балькова Л. А., Благодравова 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., Евзерикина А. В., Жарков А. В., Затейщикова А. А., Камилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Куликов А. Н., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогада 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., Щукарев 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., Алмухамбедова А. Р., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бадина О. Ю., Барышева О. Ю., Батлук Т. И., Бат-

чаева А. С., Башкинов Р. А., Битиева А. М., Бихтеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Бразжник 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., Гордейчук Е. Д., Горшенникова Е. И., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Зиминова Ю. Д., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева 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., Касимова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Ковалишова 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., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчорова 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., Погребецкая В. А., Поляков Д. В., 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., Тихонова Е. П., Токмин 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., Щербачев С. Ю., Щербачева Г. В., Яушева Е. А. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424. EDN TRVHTP 

## Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

Gregory P. Arutyunov<sup>1,2</sup>, Ekaterina I. Tarlovskaya<sup>1,3</sup>, Alexander G. Arutyunov<sup>1,4</sup>, Dmitry S. Polyakov<sup>3,5</sup>, Yuri N. Belenkov<sup>6</sup>, Alexandra O. Konradi<sup>7</sup>, Yury M. Lopatin<sup>8</sup>, Andrey P. Rebrov<sup>9</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>10</sup>, Anna I. Chesnikova<sup>11</sup>, Hamlet G. Hayrapetyan<sup>12</sup>, Aleksandr P. Babin<sup>13</sup>, Igor G. Bakulin<sup>14</sup>, Natalia V. Bakulina<sup>14</sup>, Larisa A. Balykova<sup>15</sup>, Anna S. Blagonravova<sup>3</sup>, Marina V. Boldina<sup>3</sup>, Maria I. Butomo<sup>16</sup>, Alexandra R. Vaisberg<sup>3</sup>, Albert S. Galyavich<sup>17,18</sup>, Veronika V. Gomonova<sup>14</sup>, Natalia Yu. Grigoryeva<sup>5</sup>, Irina V. Gubareva<sup>19</sup>, Irina V. Demko<sup>20,21</sup>, Angelika V. Evzerikhina<sup>22</sup>, Aleksandr V. Zharkov<sup>23</sup>, Anna A. Zateishchikova<sup>24</sup>, Umida K. Kamilova<sup>25</sup>, Zulfiya F. Kim<sup>26</sup>, Tatiana Yu. Kuznetsova<sup>27</sup>, Alexandr N. Kulikov<sup>16</sup>, Natalia V. Lareva<sup>28</sup>, Ekaterina V. Makarova<sup>3</sup>, Svetlana V. Malchikova<sup>29</sup>, Sergey V. Nedogoda<sup>8</sup>, Marina M. Petrova<sup>20</sup>, Ilya G. Pochinka<sup>3,30</sup>, Konstantin V. Protasov<sup>31</sup>, Denis N. Protsenko<sup>2,32</sup>, Dmitry Yu. Ruzanov<sup>33</sup>, Sergey A. Saiganov<sup>14</sup>, Akpay Sh. Sarybaev<sup>34</sup>, Natalia M. Selezneva<sup>15</sup>, Akhmetzhan B. Sugraliev<sup>35</sup>, Igor V. Fomin<sup>3</sup>, Olga V. Khlynova<sup>36</sup>, Olga Yu. Chizhova<sup>14</sup>, Igor I. Shaposhnik<sup>46</sup>, Dmitry A. Schukarev<sup>23</sup>, Aysel K. Abdrahmanova<sup>37,38</sup>, Susanna A. Avetisyan<sup>39</sup>, Hovhannes G. Avoyan<sup>12</sup>, Karine K. Azaryan<sup>12</sup>, Galina T. Aimakhanova<sup>35</sup>, Dinara A. Aypova<sup>34</sup>, Almazbek Ch. Akunov<sup>34</sup>, Marianna K. Alieva<sup>14</sup>, Asel R. Almukhambetova<sup>40</sup>, Alyona V. Aparkina<sup>9</sup>, Olga R. Arslanova<sup>41</sup>, Ekaterina Yu. Ashina<sup>3</sup>, Olga Yu. Badina<sup>42</sup>, Olga Yu. Barysheva<sup>27</sup>, Tatiana I. Batluk<sup>1</sup>, Alina S. Batcheva<sup>2</sup>, Roman A. Bashkinov<sup>1,14</sup>, Anna M. Bitieva<sup>14</sup>, Ismail U. Bikhteev<sup>14</sup>, Nataliya A. Borodulina<sup>41</sup>, Maksim V. Bragin<sup>14</sup>, Viktoria A. Brazhnik<sup>24</sup>, Angela M. Budu<sup>43</sup>, Galina A. Bykova<sup>36</sup>, Kristina R. Vagapova<sup>44</sup>, Darina D. Varlamova<sup>27</sup>, Natalia N. Vezikova<sup>27</sup>, Elena A. Verbitskaya<sup>21</sup>, Olga E. Vilko<sup>18,5</sup>, Elena A. Vinnikova<sup>14</sup>, Vera V. Vustina<sup>45</sup>, Elena A. Galova<sup>3</sup>, Vadim V. Genkel<sup>46</sup>, Dmitry B. Giller<sup>6</sup>, Elizaveta D. Gordeychuk<sup>1,2</sup>, Elena I. Gorshenina<sup>15</sup>, Elena V. Grigoryeva<sup>9</sup>, Ekaterina Yu. Gubareva<sup>19</sup>, Gaukhar M. Dabylova<sup>35</sup>, Anastasiya I. Demchenko<sup>19</sup>, Oleg Yu. Dolgikh<sup>47</sup>, Melis Y. Duishobaev<sup>34</sup>, Dmitry S. Evdokimov<sup>14</sup>, Ksenia E. Egorova<sup>48</sup>, Aliya E. Zheldybaeva<sup>35</sup>, Nataliya V. Zarechnova<sup>42</sup>, Yuliya D. Zimina<sup>49,50,51</sup>, Svetlana Yu. Ivanova<sup>52</sup>, Elena Yu. Ivanchenko<sup>3</sup>, Mariya V. Ilina<sup>23</sup>, Mariya V. Kazakovtseva<sup>29</sup>, Elena V. Kazymova<sup>53</sup>, Yuliya S. Kalinina<sup>20</sup>, Nadezhda A. Kamardina<sup>42</sup>, Anastasiya M. Karachenova<sup>28</sup>, Igor A. Karetnikov<sup>54</sup>, Nina A. Karoli<sup>9</sup>, Magomed Kh. Karsiev<sup>14</sup>, Daria S. Kaskaeva<sup>20</sup>, Karina F. Kasymova<sup>20</sup>, Zhainagul B. Kerimbekova<sup>34</sup>, Evgeniy S. Kim<sup>26</sup>, Nina V. Kiseleva<sup>55</sup>, Daria A. Klimentko<sup>19</sup>, Olga V. Kovalishena<sup>3</sup>, Sergey V. Kozlov<sup>24</sup>, Elena V. Kolmakova<sup>13</sup>, Tatyana P. Kolchinskaya<sup>56</sup>, Maria I. Kolyadich<sup>46,56</sup>, Olga V. Kondryakova<sup>19</sup>, Marina P. Konoval<sup>14</sup>, Dmitriy Yu. Konstantinov<sup>19</sup>, Elena A. Konstantinova<sup>19</sup>, Vera A. Kordyukova<sup>3</sup>, Ekaterina V. Koroleva<sup>5,57</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>20,21</sup>, Tamara V. Kryukova<sup>1</sup>, Alla S. Kuznetsova<sup>46</sup>, Tatyana Yu. Kuzmina<sup>20</sup>, Kirill V. Kuzmichev<sup>30</sup>, Cholpon K. Kulchoroeva<sup>34</sup>, Tatyana V. Kuprina<sup>27</sup>, Irina M. Kuranova<sup>58</sup>, Liliya V. Kurenkova<sup>59</sup>, Natalia Yu. Kurchugina<sup>19</sup>, Nadira A. Kushubakova<sup>34</sup>, Valeriya I. Levankova<sup>60</sup>, Alla A. Ledyeva<sup>8</sup>, Tatyana V. Lisun<sup>32</sup>, Victoria E. Lisyanskaya<sup>16</sup>, Natalia A. Lyubavina<sup>3</sup>, Nadezhda A. Magdeeva<sup>9</sup>, Konstantin V. Mazalov<sup>42</sup>, Victoria I. Mayseenko<sup>33</sup>, Aleksandra S. Makarova<sup>31</sup>, Abdirashit M. Maripov<sup>34</sup>, Nikita V. Markov<sup>16</sup>, Anastasiya A. Marusina<sup>23</sup>, Evgeniy S. Melnikov<sup>1,14</sup>, Anna I. Metlinskaya<sup>16</sup>, Nikita B. Moiseenko<sup>5</sup>, Faslino N. Muradova<sup>3</sup>, Rimma G. Muradyan<sup>61</sup>, Shagane N. Musaelyan<sup>39</sup>, Ekaterina S. Nekaeva<sup>3</sup>, Natalia M. Nikitina<sup>9</sup>, Sergey E. Nifontov<sup>16</sup>, Ekaterina Yu. Obolentseva<sup>16</sup>, Anna A. Obukhova<sup>16</sup>, Bela B. Ogurlieva<sup>2,62</sup>, Alla A. Odegova<sup>29</sup>, Yuliya V. Omarova<sup>3</sup>, Nazgul A. Omurzakova<sup>34</sup>, Shunor O. Ospanova<sup>35</sup>, Victoria A. Pavlova<sup>16</sup>, Ekaterina V. Pakhomova<sup>63</sup>, Livi D. Petrov<sup>64</sup>, Svetlana S. Platinina<sup>3</sup>, Dmitry A. Platonov<sup>24</sup>, Vera A. Pogrebetskaya<sup>65</sup>, Dmitry V. Polyakov<sup>2</sup>, Ekaterina V. Ponomarenko<sup>66</sup>, Larisa L. Popova<sup>19</sup>, Artem A. Potanin<sup>16</sup>, Natalia A. Prokofieva<sup>14</sup>, Yuliya D. Rabik<sup>16</sup>, Nikita A. Rakov<sup>3</sup>, Abdurahmon N. Rakhimov<sup>25</sup>, Nadezhda A. Rozanova<sup>22</sup>, Saltanat Serikbolkyzy<sup>35</sup>, Yana A. Sidorkina<sup>24</sup>, Andrey A. Simonov<sup>14</sup>, Valeriya V. Skachkova<sup>45</sup>, Ruth D. Skvortsova<sup>16</sup>, Daniil S. Skuridin<sup>16</sup>, Daria V. Solovieva<sup>5</sup>, Irina A. Solovieva<sup>20,21</sup>, Irina M. Sukhomlinova<sup>67</sup>, Anastasiya G. Sushilova<sup>14</sup>, Dilnoza R. Tagaeva<sup>25</sup>, Elena P. Tikhonova<sup>20</sup>, Danil S. Tokmin<sup>68</sup>, Anastasiya A. Tolmacheva<sup>50,51</sup>, Mariya S. Torgunakova<sup>20</sup>, Ksenia V. Trenogina<sup>45</sup>, Natalia A. Trostyanetskaya<sup>14</sup>, Dmitriy A. Trofimov<sup>18,26</sup>, Marina A. Trubnikova<sup>1,69</sup>, Alexander A. Tulichev<sup>3,70</sup>, Assiya T. Tursunova<sup>35</sup>, Nina D. Ulanova<sup>30</sup>, Oleg V. Fatenkov<sup>19</sup>, Olga V. Fedorishina<sup>31</sup>, Tatyana S. Fil<sup>14</sup>, Irina Yu. Fomina<sup>3,71</sup>, Irina S. Fominova<sup>72</sup>, Irina A. Frolova<sup>42</sup>, Svetlana M. Tsvinger<sup>28</sup>, Vera V. Tsoma<sup>8</sup>, Meerim B. Cholponbaeva<sup>34</sup>, Tatyana I. Chudinovskikh<sup>29</sup>, Igor V. Shavrin<sup>73</sup>, Olga A. Shevchenko<sup>74</sup>, Dzhosgun R. Shikhaliev<sup>16</sup>, Ekaterina A. Shishkina<sup>36</sup>, Konstantin Yu. Shishkov<sup>19</sup>, Stanislav Yu. Shcherbakov<sup>75</sup>, Galina V. Shcherbakova<sup>6</sup>, Ekaterina A. Yausheva<sup>53</sup>

**Aim.** To analyze newly diagnosed diseases and features of the post-COVID course in patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19) within 12-month follow-up.

**Material and methods.** A total of 9364 consecutively hospitalized patients were included in the ACTIV registry. Enrollment of patients began on June 29, 2020, and was completed on March 30, 2021, corresponding to the first and second waves of the pandemic. Demographic, clinical, and laboratory data, computed tomography (CT) results, information about in-hospital clinical course and complications of COVID-19 during hospitalization were extracted from electronic health records using a standardized data collection form. The design included follow-up telephone interviews with a standard questionnaire at 3, 6, and 12 months to examine the course of post-COVID period.

**Results.** According to the ACTIV registry, 18.1% of patients after COVID-19 had newly diagnosed diseases (NDDs) over the next 12 months. Hypertension (HTN), type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD) prevailed in the NDD structure. Comparison of the age-standardized incidence of NDDs (HTN, CAD, diabetes) in the post-COVID period in the ACTIV registry with NDD incidence in 2019 according to Rosstat and the expected incidence of NDDs according to the EPOHA study revealed that HTN, diabetes, CAD in patients after COVID-19 were registered more often as follows: HTN by 7.0 and 4.4 times, diabetes by 7.3 and 8.8 times, CAD by 2.3 and 2.9 times, respectively.

NDDs most often developed in patients aged 47 to 70 years. Comparison of the actual and expected number of cases of newly diagnosed HTN, CAD and diabetes depending on age showed that the actual number of cases in the population of

patients in the ACTIV register is significantly higher than expected for patients aged 45-69 years and for patients with hypertension or diabetes and aged <45 years. Patients with NDDs, compared with patients without NDDs, had a more severe acute COVID-19 course. Statistically significant independent predictors of NDD occurrence (HTN and/or diabetes and/or CAD) within 1 year after hospital discharge were age (direct relationship), body mass index (direct relationship) and glucose levels upon admission to hospital (direct relationship).

**Conclusion.** Available evidence suggests that a strategy for managing COVID-19 survivors should include mandatory screening for early detection of cardiovascular disease and diabetes, which will be key to reducing the risk of further COVID-19 consequences.

**Keywords:** COVID-19, post-COVID period, newly diagnosed diseases.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The working group of the ACTIV registry expresses sincere and deep gratitude to Doctor of Medicine, Professor Shalnova S.A. for consultations during the statistical analysis.

**Trial ID:** "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", NCT 04492384 (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>Association "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>S. Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; <sup>5</sup>Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>6</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>7</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; <sup>8</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <sup>9</sup>V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; <sup>10</sup>E. I. Chazov National medical research center of cardiology, Moscow, Russia; <sup>11</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>12</sup>Erebouni Cardiology Center, Cardiology and Cardiac Surgery Clinic, Yerevan, Armenia; <sup>13</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Moldova; <sup>14</sup>I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>15</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia; <sup>16</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>17</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; <sup>18</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia; <sup>19</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia; <sup>20</sup>V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical University, Krasnoyarsk, Russia; <sup>21</sup>Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; <sup>22</sup>Krasnogorsk city hospital № 1, Krasnogorsk, Russia; <sup>23</sup>Kirovsk Interdistrict Hospital, Kirovsk, Russia; <sup>24</sup>City Hospital № 51, Moscow, Russia; <sup>25</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; <sup>26</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia; <sup>27</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; <sup>28</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia; <sup>29</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia; <sup>30</sup>City Clinical Hospital № 13 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>31</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; <sup>32</sup>Moscow City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia; <sup>33</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; <sup>34</sup>M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>35</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>36</sup>E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>37</sup>Kazakh University of Continuing Education, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>38</sup>I. Zhekenova Clinical Infectious Diseases Hospital, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>39</sup>M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; <sup>40</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of RF, Moscow, Russia; <sup>41</sup>Perm Regional Clinical Cardiology Dispensary, Perm, Russia; <sup>42</sup>Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>43</sup>Clinical City Hospital № 1 of Kishinev, Kishinev, Moldova; <sup>44</sup>Polyclinic № 1 Polyclinic of the Office of the President of RF, Moscow, Russia; <sup>45</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; <sup>46</sup>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; <sup>47</sup>Chapaevskaya Central City Hospital, Chapaevsk, Russia; <sup>48</sup>V. A. Baranov Republic hospital, Petrozavodsk, Russia; <sup>49</sup>Russian Scientific Medical Society of Therapists, Moscow, Russia; <sup>50</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; <sup>51</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital of War Veterans № 3, Novosibirsk, Russia; <sup>52</sup>Hospital for Veterans, Petrozavodsk, Russia; <sup>53</sup>Clinical Hospital RZHD Meditsyna at Samara railway station, Samara, Russia; <sup>54</sup>Irkutsk regional clinical hospital of Conferred Order of Merit, Irkutsk, Russia; <sup>55</sup>Nizhny Novgorod City Hospital № 40, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>56</sup>Order of the Red Banner of Labor City Clinical Hospital № 1 of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia; <sup>57</sup>City clinical hospital № 5 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>58</sup>Gorodetskaya Central City Hospital of Nizhny Novgorod Region, Gorodets, Russia; <sup>59</sup>S. V. Katkov Republic hospital, Saransk, Russia; <sup>60</sup>Republic of Karelia City Polyclinic № 1, Petrozavodsk, Russia; <sup>61</sup>Global Medical System clinics and hospitals, Moscow, Russia; <sup>62</sup>Moscow City Clinical Hospital № 4, Moscow, Russia; <sup>63</sup>Republican tuberculosis dispensary, Petrozavodsk, Russia; <sup>64</sup>Health Center of Briceni, Briceni, Moldova; <sup>65</sup>City Clinical Hospital № 38 of Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>66</sup>Medical center "Zimamed", Krasnodar, Russia; <sup>67</sup>Saint-Petersburg hospital for veterans, St. Petersburg, Russia; <sup>68</sup>Labs of the Future, Moscow, Russia; <sup>69</sup>LLC "Dr. Fomin's clinic", Sochi, Russia; <sup>70</sup>City Clinical Hospital № 3, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>71</sup>City Polyclinic № 1 of Prioksky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>72</sup>Republic of Mordovia Clinical Hospital № 4, Saransk, Russia; <sup>73</sup>Meds, Moscow, Russia; <sup>74</sup>Samara City Polyclinic № 3, Samara, Russia; <sup>75</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia.

Gregory P. Arutyunov ORCID: 0000-0002-6645-2515, Ekaterina I. Tarlovskaya\* ORCID: 0000-0002-9659-7010, Alexander G. Arutyunov ORCID: 0000-0003-1180-3549, Dmitry S. Polyakov ORCID: 0000-0001-8421-0168, Yuri N. Belenkov ORCID: 0000-0002-3014-6129, Alexandra O. Konradi ORCID: 0000-0001-8169-7812,

Yury M. Lopatin ORCID: 0000-0003-1943-1137, Andrey P. Rebrov ORCID: 0000-0002-3463-7734, Sergey N. Tereshchenko ORCID: 0000-0001-9234-6129, Anna I. Chesnikova ORCID: 0000-0002-9323-592X, Hamlet G. Hayrapetyan ORCID: 0000-0002-8764-5623, Aleksandr P. Babin ORCID: none, Igor G. Bakulin ORCID: 0000-0002-6151-2021, Natalia V. Bakulina ORCID: 0000-0003-4075-4096, Larisa A. Balykova ORCID: 0000-0002-2290-0013, Anna S. Blagonravova ORCID: 0000-0002-1467-049X, Marina V. Boldina ORCID: 0000-0002-1794-0707, Maria I. Butomo ORCID: 0000-0003-2506-0862, Alexandra R. Vaisberg ORCID: 0000-0003-3658-5330, Albert S. Galyavich ORCID: 0000-0002-4510-6197, Veronika V. Gomonova ORCID: 0000-0002-9816-9896, Natalia Yu. Grigoryeva ORCID: 0000-0001-6795-7884, Irina V. Gubareva ORCID: 0000-0003-1881-024X, Irina V. Demko ORCID: 0000-0001-8982-5292, Angelika V. Evzerikhina ORCID: none, Aleksandr V. Zharkov ORCID: 0000-0001-6649-0928, Anna A. Zateishchikova ORCID: 0000-0003-2563-6083, Umida K. Kamilova ORCID: 0000-0002-5104-456X, Zulfiya F. Kim ORCID: 0000-0003-4240-3329, Tatiana Yu. Kuznetsova ORCID: 0000-0002-6654-1382, Alexandr N. Kulikov ORCID: 0000-0002-4544-2967, Natalia V. Lareva ORCID: 0000-0001-9498-9216, Ekaterina V. Makarova ORCID: 0000-0003-4394-0687, Svetlana V. Malchikova ORCID: 0000-0002-2209-9457, Sergey V. Nedogoda ORCID: 0000-0001-5981-1754, Marina M. Petrova ORCID: 0000-0002-8493-0058, Ilya G. Pochinka ORCID: 0000-0001-5709-0703, Konstantin V. Protasov ORCID: 0000-0002-6516-3180, Denis N. Protsenko ORCID: 0000-0002-5166-3280, Dmitry Yu. Ruzanov ORCID: 0000-0001-5291-4937, Sergey A. Saiganov ORCID: 0000-0001-7319-2734, Akpav Sh. Sarybaev ORCID: 0000-0003-2172-9776, Natalia M. Selezneva ORCID: 0000-0002-3004-2063, Akhmetzhan B. Sugraliev ORCID: 0000-0002-8255-4159, Igor V. Fomin ORCID: 0000-0003-0258-5279, Olga V. Khlynova ORCID: 0000-0003-4860-0112, Olga Yu. Chizhova ORCID: 0000-0002-1716-7654, Igor I. Shaposhnik ORCID: 0000-0002-7731-7730, Dmitry A. Schukarev ORCID: none, Aygul K. Abdrakhmanova ORCID: 0000-0002-6332-9503, Susanna A. Avetisyan ORCID: none, Hovhannes G. Avoyan ORCID: 0000-0002-3335-7255, Karine K. Azaryan ORCID: none, Galiya T. Aimakhanova ORCID: none, Dinara A. Aypova ORCID: none, Almazbek Ch. Akunov ORCID: none, Marianna K. Alieva ORCID: 0000-0002-0763-6111, Asel R. Almkhambetova ORCID: 0000-0003-2887-6453, Alyona V. Aparkina ORCID: 0000-0001-8463-2379, Olga R. Aruslanova ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ekaterina Yu. Ashina ORCID: 0000-0002-7460-2747, Olga Yu. Badina ORCID: 0000-0001-9068-8088, Olga Yu. Barysheva ORCID: 0000-0001-6317-1243, Tatiana I. Batluk ORCID: 0000-0002-0210-2321, Alina S. Batchaeva ORCID: none, Roman A. Bashkinov ORCID: 0000-0001-9344-1304, Anna M. Bitieva ORCID: 0000-0002-5383-2367, Ismail U. Bikhteev ORCID: 0000-0003-0663-3549, Nataliya A. Borodulina ORCID: 0000-0003-1107-5772, Maksim V. Bragin ORCID: 0000-0003-2308-4887, Viktoria A. Brazhnik ORCID: none, Angela M. Budu ORCID: none, Galina A. Bykova ORCID: 0000-0003-0823-4605, Kristina R. Vagapova ORCID: none, Darina D. Varlamova ORCID: 0000-0002-4015-5109, Natalia N. Vezirova ORCID: 0000-0002-8901-3363, Elena A. Verbitskaya ORCID: 0000-0002-5710-7082, Olga E. Vilko ORCID: 0000-0002-1129-7511, Elena A. Vinnikova ORCID: 0000-0002-5948-1561, Vera V. Vustina ORCID: 0000-0003-1466-285X, Elena A. Galova ORCID: 0000-0002-9574-2933, Vadim V. Genkel ORCID: 0000-0001-5902-3803, Dmitry B. Giller ORCID: 0000-0003-1946-5193, Elizaveta D. Gordeychuk ORCID: 0000-0002-6334-907X, Elena I. Gorshenina ORCID: none, Elena V. Grigoryeva ORCID: 0000-0001-6064-560X, Ekaterina Yu. Gubareva ORCID: 0000-0001-6824-3963, Gaukhar M. Dabylova ORCID: none, Anastasiya I. Demchenko ORCID: none, Oleg Yu. Dolgikh ORCID: none, Melis Y. Dui-shobaev ORCID: none, Dmitry S. Evdokimov ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ksenia E. Egorova ORCID: 0000-0003-4233-3906, Aliya E. Zheldybaeva ORCID: none, Nataliya V. Zarechnova ORCID: none, Yuliya D. Zimina ORCID: 0000-0001-9027-6884, Svetlana Yu. Ivanova ORCID: 0000-0002-0720-6621, Elena Yu. Ivanchenko ORCID: 0000-0003-4506-1053, Mariya V. Ilina ORCID: 0000-0003-2566-1086, Mariya V. Kazakovtseva ORCID: 0000-0002-0981-3601, Elena V. Kazymova ORCID: none, Yuliya S. Kalinina ORCID: 0000-0001-6037-5857, Nadezhda A. Karmardina ORCID: none, Anastasiya M. Karachenova ORCID: 0000-0003-1704-490X, Igor A. Karetnikov ORCID: 0000-0002-0922-6925, Nina A. Karoli ORCID: 0000-0002-7464-826X, Magomed Kh. Karsiev ORCID: 0000-0002-1794-0694, Daria S. Kaskaeva ORCID: 0000-0002-0794-2530, Karina F. Kasymova ORCID: 0000-0001-8448-6113, Zhainagul B. Kerimbekova ORCID: none, Evgeniy S. Kim ORCID: none, Nina V. Kiseleva ORCID: 0000-0002-0935-8717, Daria A. Klimentko ORCID: none, Olga V. Kovalishena ORCID: 0000-0002-9595-547X, Sergey V. Kozlov ORCID: none, Elena V. Kolmakova ORCID: none, Tatyana P. Kol-

chinskaya ORCID: none, Maria I. Kolyadich ORCID: 0000-0002-0168-1480, Olga V. Kondryakova ORCID: 0000-0002-4092-6612, Marina P. Konoval ORCID: 0000-0002-8187-6105, Dmitriy Yu. Konstantinov ORCID: 0000-0002-6177-8487, Elena A. Konstantinova ORCID: 0000-0002-6022-0983, Vera A. Kordyukova ORCID: none, Ekaterina V. Koroleva ORCID: none, Angelina Yu. Kraposhina ORCID: 0000-0001-6896-877X, Tamara V. Kryukova ORCID: none, Alla S. Kuznetsova ORCID: 0000-0002-1136-7284, Tatyana Yu. Kuzmina ORCID: 0000-0002-0105-6642, Kirill V. Kuzmichev ORCID: none, Cholpon K. Kulchoroeva ORCID: 0000-0003-2801-1994, Tatyana V. Kuprina ORCID: 0000-0002-1176-7309, Irina M. Kuranova ORCID: none, Liliya V. Kurenkova ORCID: none, Natalia Yu. Kurchugina ORCID: 0000-0003-2988-7402, Nadira A. Kushubakova ORCID: 0000-0001-6874-7125, Valeriya I. Levankova ORCID: 0000-0002-0788-4449, Alla A. Ledyaeva ORCID: 0000-0003-4771-6025, Tatyana V. Lisun ORCID: 0000-0002-1616-4750, Victoria E. Lisyanskaya ORCID: none, Natalia A. Lyubavina ORCID: 0000-0002-8914-8268, Nadezhda A. Magdeeva ORCID: 0000-0002-6397-3542, Konstantin V. Mazalov ORCID: none, Victoria I. Mayseenko ORCID: 0000-0003-2133-4360, Aleksandra S. Makarova ORCID: 0000-0002-0486-9657, Abdirashit M. Maripov ORCID: 0000-0003-2175-0241, Nikita V. Markov ORCID: 0000-0002-6992-0169, Anastasiya A. Marusina ORCID: 0000-0002-5301-5746, Evgeniy S. Melnikov ORCID: 0000-0002-8521-6542, Anna I. Metlinskaya ORCID: 0000-0002-1264-1425, Nikita B. Moiseenko ORCID: 0000-0003-2072-6370, Fasliniso N. Muradova ORCID: 0000-0002-2723-8081, Rimma G. Muradyan ORCID: none, Shagane N. Musaelyan ORCID: none, Ekaterina S. Nekaeva ORCID: 0000-0002-8511-2276, Natalia M. Nikitina ORCID: 0000-0002-0313-1191, Sergey E. Nifontov ORCID: 0000-0002-8857-7992, Ekaterina Yu. Obolentseva ORCID: 0000-0002-3642-0440, Anna A. Obukhova ORCID: 0000-0003-4818-9255, Bela B. Ogurlieva ORCID: none, Alla A. Odegova ORCID: 0000-0001-9691-6969, Yuliya V. Omarova ORCID: 0000-0002-0942-6070, Nazgul A. Omurzakova ORCID: 0000-0003-3970-9706, Shunar O. Ospanova ORCID: none, Victoria A. Pavlova ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ekaterina V. Pakhomova ORCID: 0000-0002-8335-4626, [Livi D. Petrov](#) ORCID: none, Svetlana S. Platinina ORCID: 0000-0002-0534-5986, Dmitry A. Platonov ORCID: 0000-0003-3011-0385, Vera A. Pogrebetskaya ORCID: none, Dmitriy V. Polyakov ORCID: 0000-0002-8738-6924, Ekaterina V. Ponomarenko ORCID: none, Larisa L. Popova ORCID: 0000-0003-0549-361X, Artem A. Potanin ORCID: 0000-0002-3664-5586, Natalia A. Prokofieva ORCID: 0000-0002-7679-413X, Yuliya D. Rabik ORCID: none, Nikita A. Rakov ORCID: none, Abdurahmon N. Rakhimov ORCID: none, Nadezhda A. Rozanova ORCID: none, Saltanat Serikbolkyzy ORCID: none, Yana A. Sidorkina ORCID: none, Andrey A. Simonov ORCID: 0000-0002-7915-3880, Valeriya V. Skachkova ORCID: 0000-0001-7512-2414, Ruth D. Skvortsova ORCID: 0000-0002-9523-2749, Daniil S. Skuridin ORCID: 0000-0002-1541-9248, Daria V. Solovieva ORCID: 0000-0001-5695-0433, Irina A. Solovieva ORCID: 0000-0002-1999-9534, Irina M. Sukhomlinova ORCID: none, Anastasiya G. Sushilova ORCID: 0000-0002-7277-5046, Dilnoza R. Tagaeva ORCID: none, Elena P. Tikhonova ORCID: 0000-0001-6466-9609, Danil S. Tokmin ORCID: none, Anastasiya A. Tolmacheva ORCID: 0000-0003-1687-4100, Mariya S. Torgunakova ORCID: 0000-0002-5483-0048, Ksenia V. Trenogina ORCID: 0000-0002-4137-5533, Natalia A. Trostyanetskaya ORCID: none, Dmitriy A. Trofimov ORCID: 0000-0001-7613-7132, Marina A. Trubnikova ORCID: 0000-0003-4116-096X, Alexander A. Tulichev ORCID: 0000-0002-3157-2218, Assiya T. Tursunova ORCID: none, Nina D. Ulanova ORCID: 0000-0002-5107-6051, Oleg V. Fatenkov ORCID: 0000-0002-4928-5989, Olga V. Fedorishina ORCID: 0000-0002-0155-676X, Tatyana S. Fil ORCID: 0000-0002-2859-4942, Irina Yu. Fomina ORCID: none, Irina S. Fominova ORCID: none, Irina A. Frolova ORCID: 0000-0003-2274-6543, Svetlana M. Tsvinger ORCID: 0000-0003-2082-9839, Vera V. Tsoma ORCID: 0000-0002-0662-1217, Meerim B. Cholponbaeva ORCID: none, Tatyana I. Chudinovskikh ORCID: 0000-0002-7515-2215, Igor V. Shavrin ORCID: none, Olga A. Shevchenko ORCID: none, Dzhoshgun R. Shikhaliev ORCID: 0000-0002-8591-7576, Ekaterina A. Shishkina ORCID: 0000-0001-6965-7869, Konstantin Yu. Shishkov ORCID: 0000-0003-2942-6200, Stanislav Yu. Shcherbakov ORCID: none, Galina V. Shcherbakova ORCID: 0000-0003-2541-8692, Ekaterina A. Yausheva ORCID: none.

\*Corresponding author: etarlovskeya@mail.ru

**For citation:** Gregory P. Arutyunov, Ekaterina I. Tarlovskeya, Alexander G. Arutyunov, Dmitry S. Polyakov, Yuri N. Belenkov, Alexandra O. Konradi, Yury M. Lopatin, Andrey P. Rebrov, Sergey N. Tereshchenko, Anna I. Chesnikova, Hamlet G. Hayrapetyan, Aleksandr P. Babin, Igor G. Bakulin, Natalia V. Bakulina, Larisa A. Balykova, Anna S. Blagonravova, Marina V. Boldina, Maria I. Butomo, Alexandra R. Vaisberg, Albert S. Galyavich, Veronika V. Gomonova, Natalia Yu. Grigoryeva, Irina V. Gubareva, Irina V. Demko, Angelika V. Evzerikhina, Aleksandr V. Zharkov, Anna A. Zateishchikova, Umida K. Kamilova, Zulfiya F. Kim, Tatiana Yu. Kuznetsova, Alexandr N. Kulikov, Natalia V. Lareva, Ekaterina V. Makarova, Svetlana V. Malchikova, Sergey V. Nedogoda, Marina M. Petrova, Ilya G. Pochinka, Konstantin V. Protasov, Denis N. Protsenko, Dmitriy Yu. Ruzanov, Sergey A. Saiganov, Akpay Sh. Sarybaev, Natalia M. Selezneva, Akhmetzhan B. Sugraliev, Igor V. Fomin, Olga V. Khlynova, Olga Yu. Chizhova, Igor I. Shaposhnik, Dmitriy A. Schukarev, Aygul K. Abdrakhmanova, Susanna A. Avetisyan, Hovhannes G. Avoyan, Karine K. Azaryan, Galiya T. Aima-khanova, Dinara A. Aypova, Almazbek Ch. Akunov, Marianna K. Alieva, Asel R. Al-mukhambetova, Alyona V. Aparkina, Olga R. Aruslanova, Ekaterina Yu. Ashina, Olga Yu. Badina, Olga Yu. Barysheva, Tatiana I. Batluk, Alina S. Batchaeva, Roman A. Bashkinov, Anna M. Bitieva, Ismail U. Bikhteev, Nataliya A. Borodulina, Maksim V. Bragin, Viktoria A. Brazhnik, Angela M. Budu, Galina A. Bykova, Kristina R. Vagapova, Darina D. Varlamova, Natalia N. Vezikova, Elena A. Verbitskaya, Olga E. Vilkova, Elena A. Vinnikova, Vera V. Vustina, Elena A. Galova, Vadim V. Genkel, Dmitriy B. Giller, Elizaveta D. Gordeychuk, Elena I. Gorshenina, Elena V. Grigoryeva, Ekaterina Yu. Gubareva, Gaukhar M. Dabylova, Anastasiya I. Demchenko, Oleg Yu. Dolgikh, Melis Y. Duishobaev, Dmitriy S. Evdokimov, Ksenia E. Egorova, Aliya E. Zheldybaeva, Nataliya V. Zarechnova, Yuliya D. Zimina, Svetlana Yu. Ivanova, Elena Yu. Ivanchenko, Mariya V. Ilina, Mariya V. Kazakovtseva, Elena V. Kazymova, Yuliya S. Kalinina, Nadezhda A. Kamardina, Anastasiya M. Karachenova, Igor A. Karretnikov, Nina A. Karoli, Magomed Kh. Karsiev, Daria S. Kaskaeva, Karina F. Kasy-mova, Zhainagul B. Kerimbekova, Evgeniy S. Kim, Nina V. Kiseleva, Daria A. Klimenko, Olga V. Kovalishena, Sergey V. Kozlov, Elena V. Kolmakova, Tatyana P. Kolchinskaya, Maria I. Kolyadich, Olga V. Kondryakova, Marina P. Konoval, Dmitriy Yu. Konstantinov, Elena A. Konstantinova, Vera A. Kordyukova, Ekaterina V. Koroleva, Angelina Yu. Kraposhina, Tamara V. Kryukova, Alla S. Kuznetsova, Tatyana Yu. Kuzmina, Kirill V. Kuzmichev, Cholpon K. Kulchoroeva, Tatyana V. Kuprina, Irina M. Kuranova, Liliya V. Kurenkova, Natalia Yu. Kurchugina, Nadira A. Kushubakova, Valeriya I. Levankova, Alla A. Ledyaeva, Tatyana V. Lisun, Victoria E. Lisyanskaya, Natalia A. Lyubavina, Nadezhda A. Magdeeva, Konstantin V. Mazalov, Victoria I. Mayseenko, Aleksandra S. Makarova, Abdirashit M. Maripov, Nikita V. Markov, Anastasiya A. Marusina, Evgeniy S. Melnikov, Anna I. Metlinskaya, Nikita B. Moiseenko, Fasliniso N. Muradova, Rimma G. Muradyan, Shagane N. Musaelyan, Ekaterina S. Nekaeva, Natalia M. Nikitina, Sergey E. Nifontov, Ekaterina Yu. Obolentseva, Anna A. Obukhova, Bela B. Ogurlieva, Alla A. Odegova, Yuliya V. Omarova, Nazgul A. Omurzakova, Shunar O. Ospanova, Victoria A. Pavlova, Ekaterina V. Pakhomova, Livi D. Petrov, Svetlana S. Platinina, Dmitry A. Platonov, Vera A. Pogrebetskaya, Dmitriy V. Polyakov, Ekaterina V. Ponomarenko, Larisa L. Popova, Artem A. Potanin, Natalia A. Prokofieva, Yuliya D. Rabik, Nikita A. Rakov, Abdurahmon N. Rakhimov, Nadezhda A. Rozanova, Saltanat Serikbolkyzy, Yana A. Sidorkina, Andrey A. Simonov, Valeriya V. Skachkova, Ruth D. Skvortsova, Daniil S. Skuridin, Daria V. Solovieva, Irina A. Solovieva, Irina M. Sukhomlinova, Anastasiya G. Sushilova, Dilnoza R. Tagaeva, Elena P. Tikhonova, Danil S. Tokmin, Anastasiya A. Tolmacheva, Mariya S. Torgunakova, Ksenia V. Trenogina, Natalia A. Trostyanetskaya, Dmitriy A. Trofimov, Marina A. Trubnikova, Alexander A. Tulichev, Assiya T. Tursunova, Nina D. Ulanova, Oleg V. Fatenkov, Olga V. Fedorishina, Tatyana S. Fil, Irina Yu. Fomina, Irina S. Fominova, Irina A. Frolova, Svetlana M. Tsvinger, Vera V. Tsoma, Meerim B. Cholponbaeva, Tatyana I. Chudinovskikh, Igor V. Shavrin, Olga A. Shevchenko, Dzhoshgun R. Shikhaliev, Ekaterina A. Shishkina, Konstantin Yu. Shishkov, Stanislav Yu. Shcherbakov, Galina V. Shcherbakova, Ekaterina A. Yausheva. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424. EDN TPVHTP

Received: 17.03.2023 Revision Received: 04.04.2023 Accepted: 12.04.2023

### Ключевые моменты

- У 18,1% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в течение последующих 12 мес. зарегистрированы вновь диагностированные заболевания (ВДЗ).
- В структуре ВДЗ преобладали артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа и ишемическая болезнь сердца (ИБС).
- При сравнении установлено, что регистрировались чаще: АГ в 7,0 и 4,4 раза, СД в 7,3 и 8,8 раз, ИБС в 2,3 и 2,9 раза, соответственно.
- Независимыми предикторами возникновения ВДЗ в течение 1 года после выписки из стационара являлся возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь) и уровень глюкозы при поступлении в стационар (прямая связь).

### Key messages

- In 18,1% of patients with a coronavirus disease 2019 (COVID-19), newly diagnosed diseases (NDDs) was revealed within 12 months.
- Hypertension (HTN), type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD) prevailed in the NDD structure.
- Comparison showed that the following diseases were registered more often: HTN by 7,0 and 4,4 times, diabetes by 7,3 and 8,8 times, CAD by 2,3 and 2,9 times, respectively.
- Independent predictors of NDDs within 1 year after hospital discharge were age (direct relationship), body mass index (direct relationship), and glucose levels upon admission to the hospital (direct relationship).

Целью исследования явилось изучение особенностей течения постковидного периода у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), за 12 мес. наблюдения<sup>1</sup>, в частности анализ вновь возникших (диагностированных) заболеваний (ВДЗ).

### Материал и методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (АКТИВ)", 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 последовательно госпитализированных пациента. Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 29.06.2020, завершение набора 30.03.2021, что соответствует 1-й и 2-й волне пандемии.

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, 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. Дизайн регистра [1] предполагал для изучения особенностей течения постковидного периода проведение контрольных телефонных опросов с помощью стандартной карты через 3, 6, 12 мес. Стандартная карта для опроса пациентов по телефону представлена на <https://activ.euat.ru/documents>. Оценка постковидного периода была запланирована у 5 тыс. пациентов, фактически через 3 мес. было выполнено 4017 телефонных звонков. Из них на 475 (11,8%) пациенты не ответили, 443 (11,0%) ответа были расценены как некорректные (во время телефонного опроса получено <50% ответов от пациентов, либо отвечали родственники, которые не могли ответить на вопросы стандартной анкеты), в анализ вошло 3099 качественно заполненных анкет. Через 6 мес. было выполнено 3213 телефонных звонков. Из них на 328 (10,2%) пациенты не ответили, 392 (12,2%) ответа были расценены как некорректные, в анализ вошло 2493 качественно заполненных анкеты. Через 12 мес. было выполнено 2570 телефонных звонков. Из них на 401 (15,6%) пациенты не ответили, 387 (15,0%) ответов были расценены

<sup>1</sup> Свидетельство о регистрации базы данных № 2021622728. База данных регистра "АКТИВ1 & АКТИВ 2" Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация "Евразийская ассоциация терапевтов" (RU), 01.12.2021.

как некорректные, в анализ вошло 1782 качественно заполненных анкеты.

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. 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 ( $pCO_2$ ,  $pO_2$ ), аспаратамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета расчетной скорости клубочковой фильтрации, уровень калия в сыворотке, D-димер, лактатдегидрогеназа, международное нормализованное отношение, фибриноген, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицериды, сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ ). Всем пациентам в ИРК были внесены данные КТ органов грудной клетки.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка материала выполнялась в среде R<sup>2</sup>. При расчете описательных статистик для количественных признаков выполнялся расчет медианы (квартиль 1, квартиль 3), а для качественных — процентной доли.

При оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, а для качественного — хи-квадрат или точный тест Фишера. Расчет показателя отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для него при проведении однофакторного анализа осуществлялся при помощи построения однофакторной логит-модели. Влияние переменной считалось статистически значимым, если значение p-value составляло  $<0,05$ .

С целью визуальной оценки наиболее значимых ассоциаций между качественными переменными был выполнен анализ соответствия и построены асимметричные графики би-плоты с использованием алго-

ритма трансформации<sup>3</sup>, когда переменные-колонки (основные оси, отмечены красным цветом) помещались в систему основных координат, а переменные-строки (оси отмечены синим цветом) оставались в системе стандартных координат, умноженных на их массы. Данный подход позволяет оценить степень ассоциации между переменной-колонкой (красный цвет) и переменной-столбцом (синий цвет) по величине острого угла между векторами, проведенными от начала отсчета координат до соответствующей точки переменной в системе координат. Угол между векторами  $=90^\circ$  говорит об отсутствии связи между переменными. Для проведения анализа соответствия все количественные переменные переведены в качественные с помощью точек разделения, основанных на нормальном значении показателей.

В ходе проведения многофакторного анализа выполнялось построение математических моделей для предсказания риска развития конечной точки (обнаружения нового заболевания) с использованием переменных-предикторов, отобранных при помощи алгоритма машинного обучения, который носит название "случайный лес" ("random forest"<sup>4</sup>).

В ходе реализации алгоритма "случайного леса" с использованием процедур перестановочных тестов определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ по усредненной величине снижения индекса Джини. Отобранные таким образом "значимые" переменные включались в многофакторную логит-модель методом пошагового отбора по алгоритму включения/исключения ковариат.

Эффективность всех полученных многофакторных логит-моделей оценивалась посредством ROC-анализа.

Сравнение заболеваемости ВДЗ (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД)) проводилось с аналогичными показателями Росстат за 2019г<sup>5</sup> и с заболеваемостью ВДЗ (АГ, ИБС, СД) по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, которые были использованы для расчета стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости АГ, ИБС, СД в качестве эталонной выборки.

Данные эпидемиологического исследования ЭПОХА (срезы 2007, 2017гг) [2] были использованы в сравнительном анализе, поскольку в открытых источниках официальной информации относительно повозрастной заболеваемости АГ, ИБС, СД на территории Российской Федерации не удалось обнаружить. Дизайн эпидемиологического исследования

<sup>2</sup> R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

<sup>3</sup> Gabriel, K.R. and Odoroff, C.L. (1990), Biplots in biomedical research. *Statist. Med.*, 9: 469-485. doi:10.1002/sim.4780090502.

<sup>4</sup> Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 45,5-32 (2001). doi:10.1023/A:1010933404324.

<sup>5</sup> Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. Росстат. М., 3-46. 2021. 171 с. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.

Таблица 1

Структура ВДЗ после COVID-19 за 1-3, 4-6 и 7-12 мес. наблюдения

Заболевание	1-3 мес., N=292	4-6 мес., N=189	7-12 мес., N=73
АГ, n (%)	73 (25,00)	51 (27,00)	16 (21,90)
СД 2 типа, n (%)	36 (12,30)	8 (4,23)	5 (6,85)
<sup>1</sup> Заболевание ЖКТ, n (%)	32 (11,00)	31 (16,60)	8 (11,00)
<sup>2</sup> Заболевания суставов и мышц, n (%)	20 (6,85)	8 (4,23)	6 (8,22)
ИБС, n (%)	18 (6,16)	24 (12,70)	4 (5,48)
ФП, n (%)	12 (4,11)	5 (2,65)	3 (4,11)
<sup>3</sup> Психические расстройства, n (%)	10 (3,42)	7 (3,70)	1 (1,37)
Другие заболевания, n (%)	10 (3,42)	7 (3,70)	6 (8,22)
ХОБЛ, n (%)	9 (3,08)	0 (0,00)	0 (0,00)
Инсульт, n (%)	9 (3,08)	7 (3,70)	6 (8,22)
БА, n (%)	8 (2,74)	3 (1,59)	1 (1,37)
МС/ожирение, n (%)	7 (2,40)	3 (1,59)	1 (1,37)
Анемия, n (%)	6 (2,05)	0 (0,00)	3 (4,11)
НРС (кроме ФП), n (%)	6 (2,05)	3 (1,59)	2 (2,74)
ТГВ/ТЭЛА, n (%)	6 (2,05)	4 (2,12)	2 (2,74)
Онкологические заболевания, n (%)	5 (1,71)	1 (0,53)	2 (2,74)
Бронхит, n (%)	4 (1,37)	13 (6,88)	3 (4,11)
<sup>4</sup> Заболевания МВС, n (%)	4 (1,37)	6 (3,17)	3 (4,11)
ИМ, n (%)	4 (1,37)	4 (2,12)	0 (0,00)
ХБП, n (%)	3 (1,03)	1 (0,53)	0 (0,00)
Миокардит, n (%)	3 (1,03)	0 (0,00)	0 (0,00)
Гипотиреоз, n (%)	3 (1,03)	2 (1,06)	1 (1,37)
ВИЧ, n (%)	1 (0,34)	0 (0,00)	0 (0,00)
СД 1 типа, n (%)	1 (0,34)	0 (0,00)	0 (0,00)
ХСН, n (%)	1 (0,34)	0 (0,00)	0 (0,00)
Аллопеция, n (%)	1 (0,34)	1 (0,53)	0 (0,00)

**Примечание:** <sup>1</sup> — гепатиты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, колиты; <sup>2</sup> — артриты и артрозы крупных суставов, миалгии; <sup>3</sup> — генерализованное тревожное расстройство, депрессия; <sup>4</sup> — пиелонефрит, цистит.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МВС — мочевыводящая система, МС — метаболический синдром, НРС — нарушения ритма сердца, СД — сахарный диабет, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ЭПОХА включал поквартирный обход респондентов с целью выявления у респондентов сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний методом опроса и/или анализа медицинской документации. Выбор респондентов осуществлялся с помощью пошаговой рандомизации исходя из числа терапевтических участков в регионе и общей численности населения региона. В срез 2007г было включено 14534 респондента из 8 регионов европейской части Российской Федерации. Повторный анализ респондентов проводился в 2017г, в ходе которого была получена информация о возникновении новых заболеваний. Важно отметить, что в 2007г из всех включенных в исследование пациентов было сформировано 3 популяции: 1 — 4757 пациентов без АГ, 2 — 7381 пациент без ИБС и 3 — 7980 пациентов без СД. В 2017г было определено количество случаев вновь возникших АГ в 1 популяции, ИБС во 2 популяции и СД в 3 популяции пациентов. Уровень заболевае-

мости в исследовании ЭПОХА и расчет стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости для регистра АКТИВ осуществлялся с использованием информации о частоте ВДЗ в вышеописанных группах пациентов. В ходе проведения анализа был рассчитан уровень заболеваемости АГ, ИБС и СД 2 типа (СД2) среди респондентов в исследовании ЭПОХА за десятилетний период, после чего сделано предположение о равномерном распределении риска развития нового заболевания на протяжении всего периода наблюдения, что позволило оценить средний уровень заболеваемости за 1 год. С использованием показателя среднего уровня заболеваемости за 1 год из исследования ЭПОХА было рассчитано ожидаемое число новых заболеваний в регистре АКТИВ при условии, что уровень заболеваемости оказался бы неизменным. Полученное теоретическое ожидаемое число было сопоставлено с фактическим числом новых случаев заболевания в регистре АКТИВ.

Таблица 2

**Заболеваемость ВДЗ (АГ, ИБС, СД) за 12 мес. наблюдения в регистре АКТИВ  
в сравнении с заболеваемостью в 2019г по данным Росстат\*  
и ожидаемой заболеваемостью по данным исследования ЭПОХА (на 100 тыс. населения)**

Заболевание	Не стандартизованная по возрасту заболеваемость в регистре АКТИВ	Стандартизованная по возрасту заболеваемость в регистре АКТИВ	Заболеваемость 2019г, Росстат	Ожидаемая заболеваемость по данным исследования ЭПОХА
АГ	12912,9	8292,8	1176,7	1871,7
СД 2 типа	2,711,4	2053,6	279,7	232,0
ИБС	2 641,5	1695,7	740,6	581,5

**Примечание:** \* — Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. Росстат. М., 3-46. 2021. 171 с. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3

**Сравнительный анализ ожидаемого и фактического количества заболевших ВДЗ (АГ, ИБС, СД)  
за 12 мес. наблюдения в зависимости от возраста пациентов**

Возраст (годы)/заболевание	Количество пациентов без заболевания до COVID-19 (n)	Ожидаемое количество ВДЗ по данным ЭПОХА, n (%)	Фактическое количество ВДЗ в регистре АКТИВ, n (%)	p-value (критерий Фишера)
<b>АГ</b>				
<45	372	3,4 (0,92)	23 (6,18)	0,0001
45-69	571	22,4 (3,92)	101 (17,69)	<0,0001
>69	55	3,3 (5,97)	5 (9,09)	0,7161
Всего	998	29,1 (1,87)	129 (12,92)	<0,0001
<b>ИБС</b>				
<45	419	0,3 (0,07)	1 (0,24)	1,0000
45-69	1021	10,4 (1,01)	34 (3,33)	0,0003
>69	149	3,7 (2,51)	7 (4,70)	0,5411
Всего	1589	14,4 (0,58)	42 (2,64)	0,0002
<b>СД</b>				
<45	414	0,2 (0,06)	6 (1,45)	0,0306
45-69	955	3,9 (0,40)	34 (3,56)	<0,0001
>69	179	0,7 (0,36)	2 (1,12)	1,0000
Всего	1548	4,7 (0,23)	42 (2,71)	<0,0001

**Примечание:** \* — в анализ включены только те пациенты, которые прошли 4 (3 мес.), 5 (6 мес.) и 6 (12 мес.) визиты наблюдения.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВДЗ — вновь диагностированные заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Для расчета стандартизованного показателя заболеваемости в регистре АКТИВ использовался косвенный метод стандартизации [3].

### Результаты

В течение 12 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 18,01% пациентов сообщили хотя бы об одном ВДЗ. ВДЗ чаще возникали в первые 3 мес. после выписки пациентов из стационара. В течение первых 3 мес. о возникновении ВДЗ сообщили 8,17% пациентов, за 4–6 мес. — 6,30% пациентов и за 7–12 мес. — 3,54% пациентов. Весь спектр ВДЗ представлен в таблице 1. В структуре ВДЗ преобладали АГ, СД2 и ИБС, доли которых среди ВДЗ составили 24,63%, 7,79% и 8,11%, соответственно.

При сравнении стандартизированной по возрасту заболеваемости ВДЗ (АГ, ИБС, СД) в постковидный период (12 мес.) в регистре АКТИВ с за-

болеваемостью ВДЗ в 2019г по данным Росстат<sup>5</sup> и ожидаемой заболеваемостью ВДЗ по данным исследования ЭПОХА установлено, что АГ, СД2, ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались чаще (табл. 2). Данные, приведенные в таблице 2 показывают, что стандартизованная по возрасту заболеваемость ВДЗ в регистре АКТИВ была выше, чем ожидаемая заболеваемость, определенная на основании данных исследования ЭПОХА, для АГ в 4,4 раза, для СД в 8,8 раз и для ИБС в 2,9 раза. Стандартизованная по возрасту заболеваемость ВДЗ в регистре АКТИВ была выше, чем заболеваемость ВДЗ за 2019г по данным Росстат для АГ в 7,0 раз, для СД в 7,3 раз и для ИБС в 2,3 раз. С учетом этих данных в популяции пациентов, перенесших COVID-19, наблюдаются дополнительные случаи ВДЗ в сравнении с данными исследования ЭПОХА и данными Росстат за 2019г (на 100 тыс. населения): для АГ —

Таблица 4

**Сравнительный анализ исходных клинико-лабораторных параметров пациентов с вновь диагностированными АГ, СД, ИБС и без них за 12 мес. наблюдения\***

Параметры	Нет ВДЗ (АГ, СД, ИБС)	Есть ВДЗ (АГ, СД, ИБС)	ОШ** [95% ДИ]	p.ratio	p.overall	N
Пол:			Ref.	0,731	0,797	921
Женщины	398 (51,8%)	81 (53,3%)	0,94 [0,66;1,33]			
Мужчины	371 (48,2%)	71 (46,7%)				
Возраст, годы, Me [IQR]	46,0 [37,0;55,0]	54,0 [47,0;60,0]	1,05 [1,03;1,06]	<0,001	<0,001	921
Ожирение, n (%)	121 (19,5%)	42 (28,8%)	1,66 [1,10;2,49]	0,017	0,020	765
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [IQR]	26,2 [23,8;28,8]	27,2 [25,2;30,8]	1,06 [1,02;1,10]	0,002	<0,001	765
ЧДД в мин, Me [IQR]	18,0 [17,0;20,0]	19,0 [18,0;20,0]	1,06 [0,99;1,12]	0,084	0,003	920
SaO <sub>2</sub> , %, Me [IQR]	96,0 [94,0;97,0]	95,0 [94,0;97,0]	0,95 [0,90;1,01]	0,091	0,001	918
Повышение тропонина, n (%)	8 (16,3%)	5 (50,0%)	4,92 [1,10;22,8]	0,038	0,033	59
СРБ, Me [IQR]	17,4 [5,95;51,2]	32,8 [13,2;93,7]	1,00 [1,00;1,00]	0,050	<0,001	682
Лимфоциты, %, Me [IQR]	22,0 [6,75;35,0]	18,0 [1,90;28,3]	0,99 [0,97;1,00]	0,020	0,007	795
Глюкоза, ммоль/л, Me [IQR]	5,30 [4,72;6,02]	5,80 [5,00;6,70]	1,25 [1,12;1,40]	<0,001	<0,001	771
Глюкоза			Ref.	Ref.	0,001	771
<5,5 ммоль/л	352 (54,5%)	48 (38,4%)	1,92 [1,30;2,85]	0,001		
≥5,5 ммоль/л	294 (45,5%)	77 (61,6%)				

**Примечание:** \* — в анализ включены только те пациенты, которые прошли 4 (3 мес.), 5 (6 мес.) и 6 (12 мес.) визиты наблюдения, \*\* — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения. p.ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, Ref. — Reference, референсный уровень, относительно которого рассчитывается ОШ.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВДЗ — вновь диагностированные заболевания, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, SaO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

6421,1 и 7116,1 случаев; для ИБС — 1114,2 и 955,1 случаев; для СД 1821,6 и 1773,9 случаев, соответственно.

При сравнении фактического и ожидаемого (по данным исследования ЭПОХА) количества случаев вновь диагностированных АГ или СД в зависимости от возраста было обнаружено, что фактическое количество случаев в популяции пациентов регистра АКТИВ достоверно больше, чем ожидаемое для пациентов в возрасте младше 45 лет и для пациентов 45-69 лет, а также для общего количества пациентов, не имевших АГ или СД до COVID-19 (табл. 3).

При сравнении фактического и ожидаемого (по данным исследования ЭПОХА) количества случаев вновь диагностированной ИБС в зависимости от возраста было обнаружено, что фактическое количество случаев в популяции пациентов регистра АКТИВ достоверно больше, чем ожидаемое для пациентов в возрасте 45-69 лет, а также для общего количества пациентов, не имевших ИБС до COVID-19 (табл. 3).

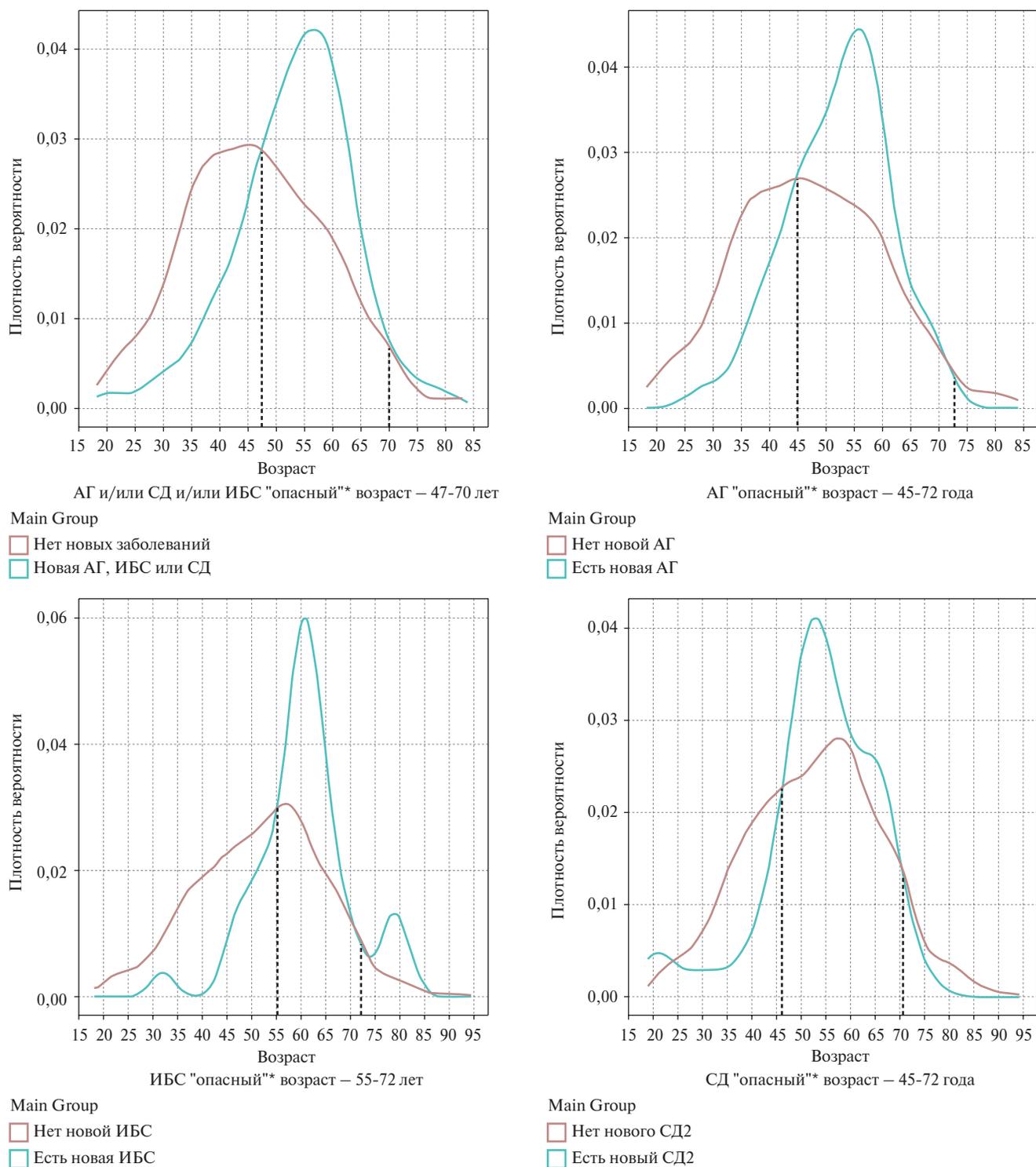
Частота вновь диагностированных онкологических заболеваний в постковидный период (12 мес.) не отличалась от данных Росстат по аналогичному показателю за 2019г (310,0 vs 430,5 на 100 тыс. взрослого населения, соответственно)<sup>5</sup>.

Представляло особый интерес сравнить клинические, инструментальные и лабораторные параметры, характеризующие популяции пациентов с ВДЗ и пациентов, у которых не возникли "новые" заболевания. Для выполнения такого анализа в качестве зависимой переменной использовался факт выявле-

ния ВДЗ (АГ, ИБС или СД в совокупности или отдельно) в течение 12-мес. периода наблюдения. Для каждого ВДЗ была сформирована группа пациентов, у которых не было указаний в анамнезе на наличие этого заболевания. Например, при прогнозировании новых случаев АГ и/или ИБС и/или СД, в качестве исходного набора данных отбирались те пациенты, которые не имели АГ, ИБС и СД в анамнезе.

При сравнении данных пациентов с вновь диагностированными АГ и/или СД и/или ИБС и пациентов, у которых эти заболевания не развились, установлено, что пациенты с ВДЗ были старше, чем пациенты без ВДЗ (табл. 4), ВДЗ чаще всего развивались у пациентов в возрасте от 47 до 70 лет (рис. 1). Пациенты с ВДЗ в сравнении с пациентами без ВДЗ имели более тяжелое течение острого периода COVID-19, во время которого у них была ниже SpO<sub>2</sub>, выше частота дыхательных движений (ЧДД), выше уровень СРБ, ниже уровень лимфоцитов, чаще наблюдался повышенный уровень тропонина и был выше уровень глюкозы в первые сутки пребывания в стационаре. Уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л в первые сутки госпитализации ассоциировался с повышением на 92% риска вновь диагностированных АГ, ИБС, СД. Ожирение на 66% чаще встречалось у пациентов с ВДЗ, у них также был выше индекс массы тела (ИМТ), чем у пациентов без ВДЗ (табл. 4).

С целью визуальной оценки наиболее значимых ассоциаций между качественными переменными был выполнен анализ соответствия и построен ассиметрич-



**Рис. 1.** Возраст пациентов в зависимости от наличия ВДЗ в течение 1 года после госпитализации по поводу COVID-19.

**Примечание:** \* — наиболее опасный возраст в плане возникновения ВДЗ определен как интервал на оси абсцисс между перпендикулярами, опущенными из точек пересечения красной (нет новых заболеваний) и бирюзовой (есть новые заболевания) кривых.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВДЗ — вновь диагностированные заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

ный график (рис. 2). Данный подход позволяет оценить степень ассоциации между переменными по величине острого угла между векторами, проведенными

от начала отсчета координат до соответствующей точки переменной в системе координат (см. раздел "статистический анализ"). Основные оси (наличие ВДЗ

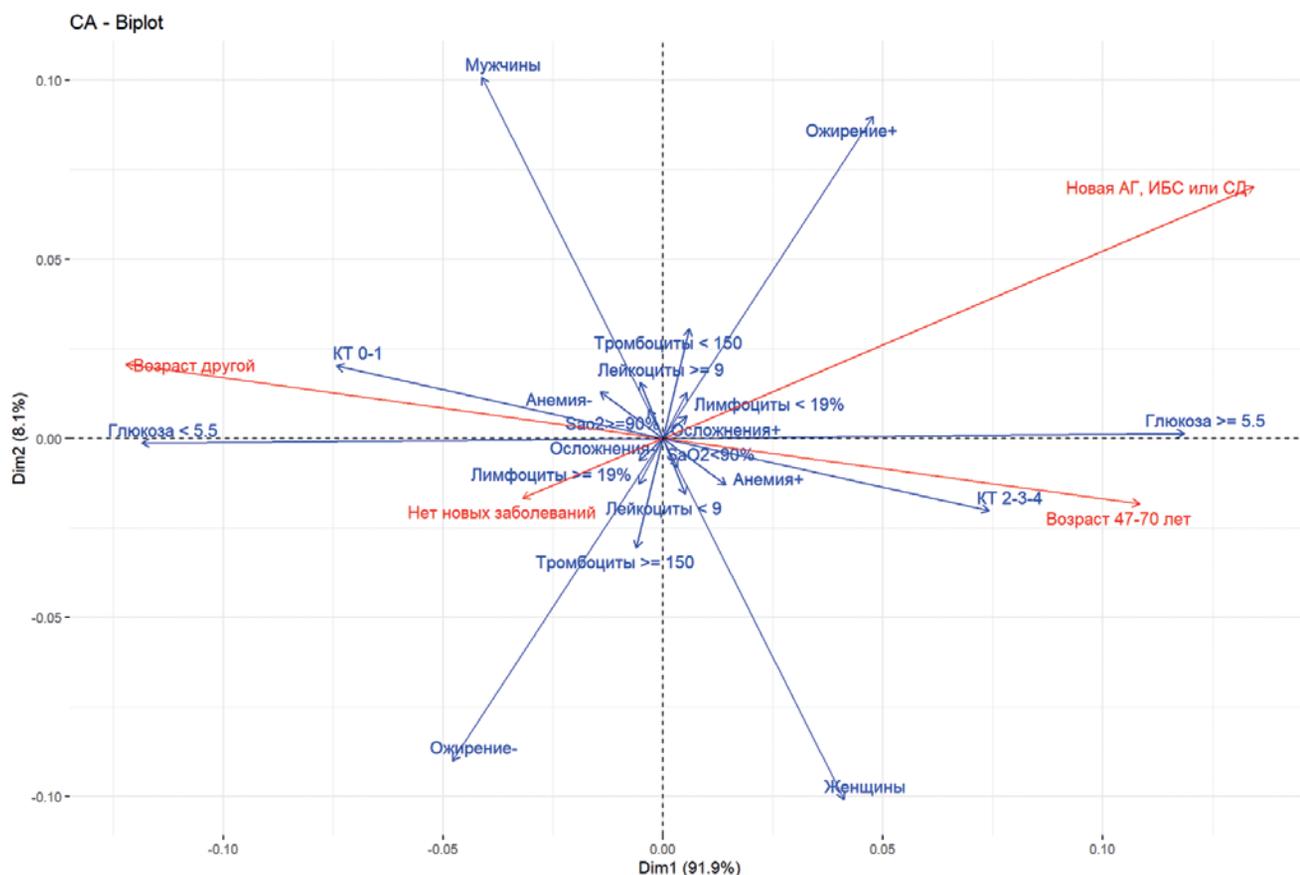


Рис. 2. Анализ соответствий для ВДЗ (АГ, СД, ИБС) в течение 1 года после госпитализации по поводу COVID-19.

**Примечание:** выбраны основные оси (красный цвет): новые случаи АГ, ИБС и СД; "опасный возраст" (47-70 лет). Точки разделения для количественных параметров:  $SaO_2 \geq 90\%$  и  $< 90\%$ , тромбоциты  $\geq 150$  и  $< 150 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты  $\geq 19$  и  $< 19\%$ , лейкоциты  $\geq 9$  и  $< 9 \times 10^9/\text{л}$ , глюкоза  $\geq 5,5$  и  $< 5,5$  ммоль/л.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет,  $SaO_2$  — сатурация крови кислородом.

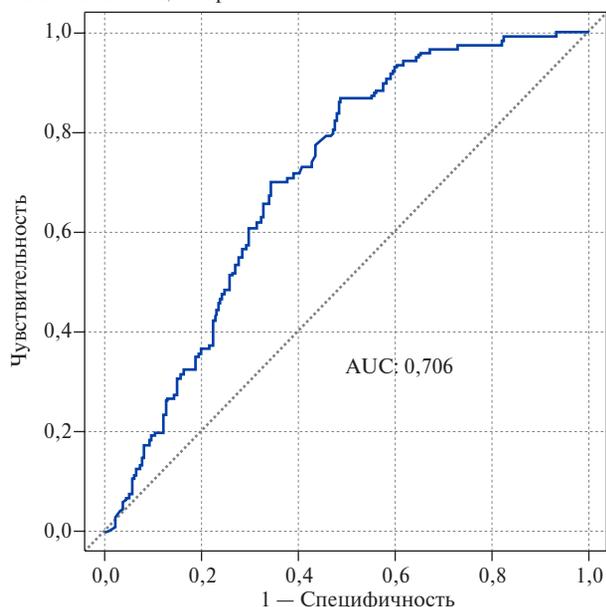
и "опасный" возраст пациентов) отмечены красным цветом. Оси, отражающие наличие других характеристик пациентов, отмечены синим цветом. С помощью анализа соответствия практический врач может получить представление о клиническом фенотипе пациента с высоким риском развития ВДЗ после COVID-19. При проведении "анализа соответствий" для вновь диагностированных АГ, ИБС, СД (рис. 2) было найдено, что наличие ВДЗ соответствуют (по мере убывания значимости): наличие  $\geq 1$  осложнения острого периода, уровень глюкозы  $\geq 5,5$  ммоль/л, ожирение, содержание лимфоцитов  $< 19\%$ , уровень лейкоцитов  $\geq 9 \times 10^9/\text{л}$ , уровень тромбоцитов  $< 150 \times 10^9/\text{л}$ , степень поражения легких по данным КТ  $> 25\%$  и анемия.

Таким образом, клинический фенотип пациента, у которого развилось ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) после COVID-19, это пациент вне зависимости от половой принадлежности в возрасте 47-70 лет, с ожирением, со средне-тяжелым или тяжелым течением COVID-19, с  $\geq 1$  осложнениями острого периода инфекции, с гипергликемией в первые сутки госпитализации.

Для выявления наиболее значимых независимых предикторов возникновения ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) был проведен многофакторный анализ, в процессе которого при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" было обнаружено, что статистически значимыми независимыми предикторами возникновения ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) в течение 1 года после выписки из стационара является возраст (прямая связь), ИМТ и уровень глюкозы при поступлении на госпитализацию (прямая связь). ROC анализ многофакторной модели прогнозирования риска ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) в течение 1 года показал, что модель имеет характеристики высокой прогностической ценности: площадь под кривой 70,6%, чувствительность — 86,7%, специфичность — 51,1% (рис. 3).

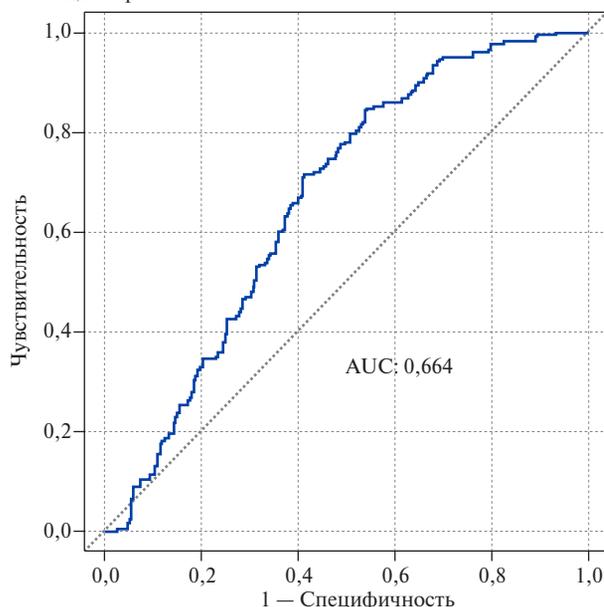
Найденные независимые предикторы ВДЗ являются компонентами клинического фенотипа пациента, определенного с помощью анализа соответствия, и могут быть использованы в реальной клинической практике для выявления пациентов с высоким риском развития АГ и/или СД и/или ИБС в постковидном периоде.

ROC анализ многофакторной модели для прогнозирования риска вновь диагностированной АГ, СД, ИБС в течение 1 года после выписки из стационара



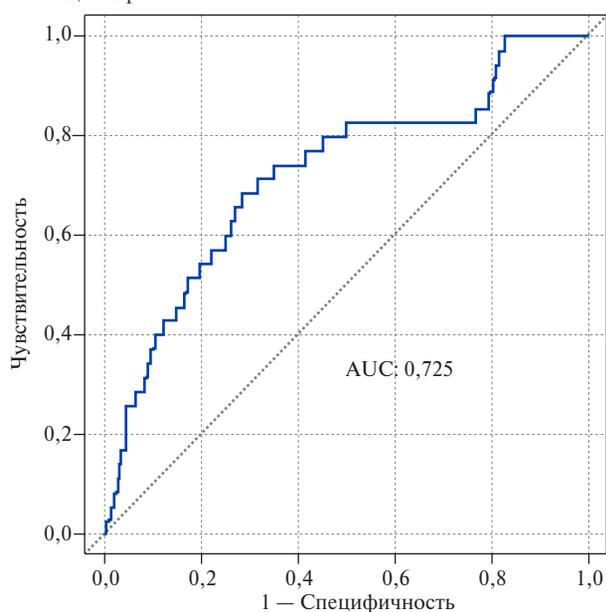
Auc	Acc	Er	Se	Sp	Ppv	Npv
0,706	0,577	0,423	0,867	0,511	0,290	0,943

ROC анализ многофакторной модели для прогнозирования риска вновь диагностированной АГ в течение 1 года после выписки из стационара



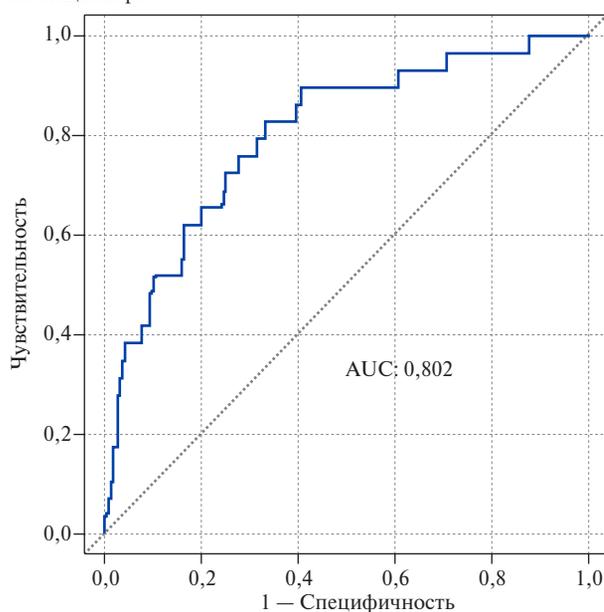
Auc	Acc	Er	Se	Sp	Ppv	Npv
0,664	0,517	0,483	0,844	0,460	0,212	0,945

ROC анализ многофакторной модели для прогнозирования риска вновь диагностированной ИБС в течение 1 года после выписки из стационара



Auc	Acc	Er	Se	Sp	Ppv	Npv
0,725	0,718	0,282	0,686	0,719	0,064	0,988

ROC анализ многофакторной модели для прогнозирования риска вновь диагностированного СД в течение 1 года после выписки из стационара



Auc	Acc	Er	Se	Sp	Ppv	Npv
0,802	0,673	0,327	0,828	0,667	0,085	0,990

**Рис. 3.** Предикторы ВДЗ (АГ, СД, ИБС) за 12 мес. постгоспитального периода. Многофакторный анализ при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" (random forest).

**Примечание:** Auc — area under curve, площадь под кривой, Acc — accuracy, правильность классификации — доля истинно положительных и истинно отрицательных классификаций среди всех выполненных классификаций, Er — error rate, коэффициент ошибок — доля ложноположительных и ложноотрицательных классификаций среди всех выполненных классификаций, Se — sensitivity, чувствительность — доля правильно классифицированных положительных случаев, Sp — specificity, специфичность — доля правильно классифицированных отрицательных случаев, Ppv — precision, positive predictive value, прогностическая ценность положительных результатов — доля истинно положительных результатов среди всех положительных классификаций, Npv — negative predictive value, прогностическая ценность отрицательных результатов — доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров пациентов с вновь диагностированной АГ и без нее, наблюдавшихся в течение 12 мес.\***

Характеристики, Ме [IQR]	Нет "новой" АГ	Есть "новая" АГ	ОШ**	p.ratio	p.overall	N
Возраст (годы)	48,0 [38,0;58,0]	54,0 [47,0;59,0]	1,03 [1,02;1,05]	<0,001	<0,001	1010
Пол:			1,02*** [0,70;1,49]	0,903	0,797	1010
Женщины, n (%)	457 (51,8%)	65 (51,2%)				
Мужчины, n (%)	426 (48,2%)	62 (48,8%)				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 [24,0;29,1]	27,4 [25,2;30,8]	1,06 [1,02;1,10]	0,002	0,005	831
Глюкоза, ммоль/л	5,43 [4,80;6,39]	5,74 [5,12;6,70]	1,07 [0,99;1,16]	0,008	0,075	849
Глюкоза			Ref.	Ref.	0,025	849
<5,5 ммоль/л	378 (50,6%)	39 (38,2%)	1,65 [1,08;2,54]	0,019		
≥5,5 ммоль/л	369 (49,4%)	63 (61,8%)				
Лимфоциты, %	20,4 [6,00;34,0]	18,0 [1,89;27,0]	0,98 [0,97;1,00]	0,010	0,018	879
СРБ, мг/л	20,0 [6,63;58,9]	35,1 [1,1;96,0]	1,00 [1,00;1,00]	0,004	0,068	758

**Примечание:** \* — в анализ включены только те пациенты, которые прошли 4 (3 мес.), 5 (6 мес.) и 6 (12 мес.) визиты наблюдения, \*\* — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения, \*\*\* — референсным уровнем переменной установлен женский пол. p.ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, Ref. — Reference, референсный уровень, относительно которого рассчитывается ОШ.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 6

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров пациентов с вновь диагностированной ИБС и без нее, наблюдавшихся в течение 12 мес.\***

Характеристики, Ме [IQR]	Нет "новой" ИБС	Есть "новая" ИБС	ОШ**	p.ratio	p.overall	N
Возраст, годы	53,0 [43,0;62,0]	61,0 [57,0;65,0]	1,06 [1,03;1,08]	<0,001	<0,001	1630
Пол:			0,84*** [0,44;1,56]	0,682	0,577	1630
Женщины, n (%)	859 (54,1%)	24 (58,5%)				
Мужчины, n (%)	730 (45,9%)	17 (41,5%)				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [24,8;31,1]	27,5 [26,1;31,2]	1,05 [1,00;1,10]	0,034	0,398	1255
ЧДД, в мин	19,0 [18,0;21,0]	20,0 [19,0;21,0]	1,05 [0,96;1,16]	0,047	0,262	1627
Минимальное значение SpO <sub>2</sub> , %	96,0 [94,0;97,0]	94,0 [93,0;95,0]	0,91 [0,86;0,97]	<0,001	0,003	1625
Лимфоциты, %	22,0 [11,0;32,1]	13,0 [1,49;21,6]	0,96 [0,94;0,99]	0,001	0,002	1462
Лимфоциты <19%	599 (42,2%)	25 (61,0%)	Ref.	Ref.	0,025	1462
Лимфоциты ≥19%	822 (57,8%)	16 (39,0%)	0,47 [0,24;0,88]	0,018		
СРБ, мг/л	24,0 [8,60;73,0]	52,9 [30,0;96,0]	1,00 [1,00;1,00]	0,001	0,351	1289
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	93,3 [80,3;104]	84,9 [67,7;102]	0,98 [0,97;1,00]	0,043	0,022	1448
Цитокиновый шторм, n (%)	42 (2,64%)	4 (9,76%)	4,10 [1,16;10,9]	0,026	0,031	1630

**Примечание:** \* — в анализ включены только те пациенты, которые прошли 4 (3 мес.), 5 (6 мес.) и 6 (12 мес.) визиты наблюдения, \*\* — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения, \*\*\* — референсным уровнем переменной установлен женский пол. p.ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, Ref. — Reference, референсный уровень, относительно которого рассчитывается ОШ.

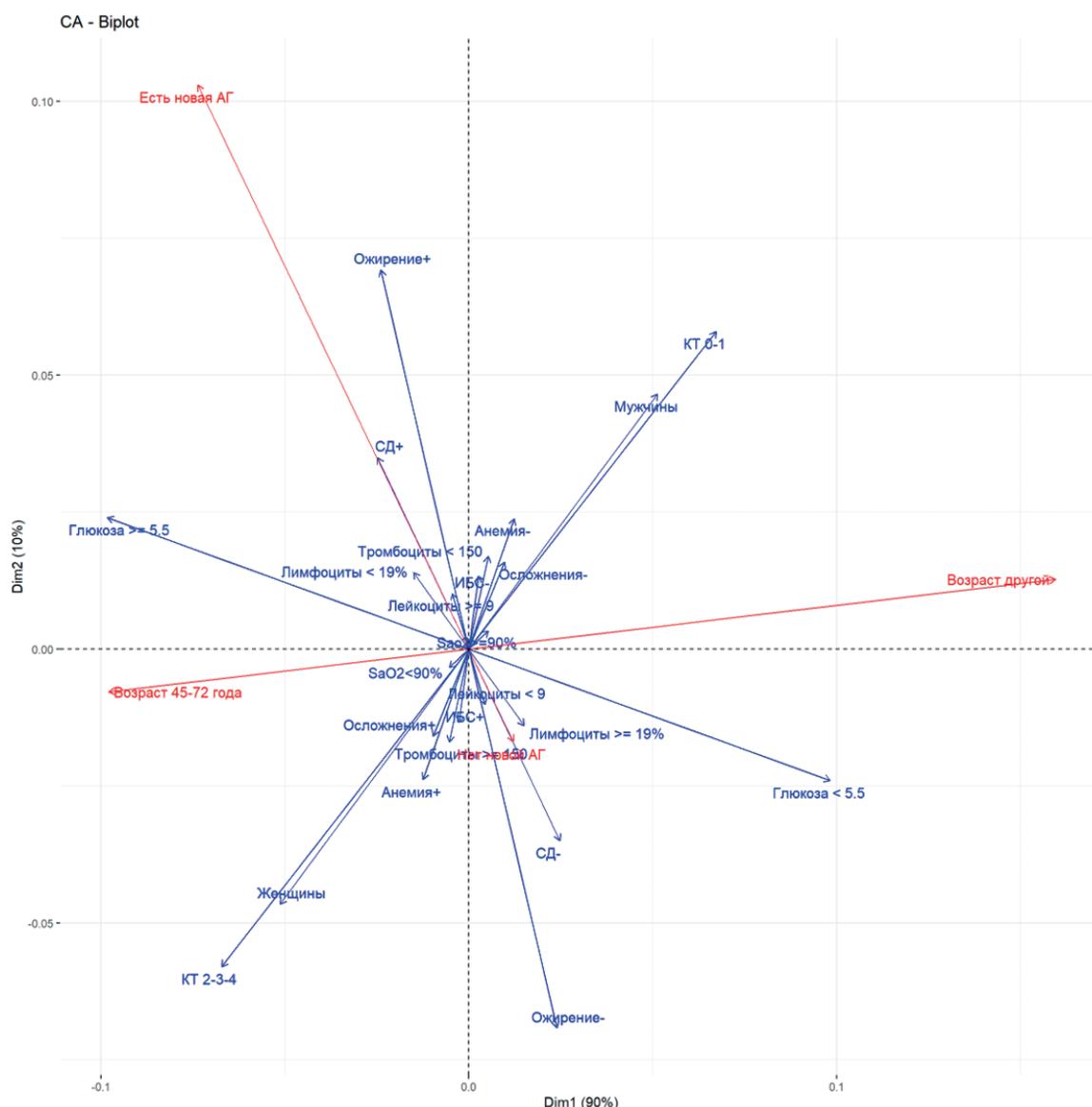
**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

При сравнительном анализе популяции пациентов с вновь диагностированной АГ в течение 12 мес. после COVID-19 с популяцией пациентов без АГ как до COVID-19, так и в период 12 мес. после COVID-19 установлено, что пациенты с "новой" АГ старше и у них выше ИМТ (табл. 5). АГ чаще всего диагностировалась в возрастной группе от 45 до 72 лет (рис. 1). Во время госпитализации у пациентов с возникшей впоследствии АГ были выше уровни СРБ и глюкозы, был ниже уровень лимфоцитов (табл. 5). Уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л в первые сутки госпитализации ассоциировался

с повышением на 65% риска вновь диагностированной АГ.

При проведении анализа соответствий для вновь диагностированной АГ (рис. 4) было найдено, что ВДЗ (АГ) соответствуют (по мере убывания значимости): наличие СД исходно, уровень лейкоцитов ≥9×10<sup>9</sup>/л, содержание лимфоцитов <19%, ожирение, уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л в первые сутки госпитализации, отсутствие ИБС, отсутствие осложнений острого периода и анемии.

Таким образом, клинический фенотип пациента, у которого развилась "новая" АГ после COVID-19, это



**Рис. 4.** Анализ соответствий для вновь диагностированной АГ в течение 1 года после госпитализации по поводу COVID-19.

**Примечание:** выбраны основные оси (красный цвет): новые случаи АГ, "опасный возраст" (45-72 года). Точки разделения для количественных параметров: SaO<sub>2</sub> ≥90% и <90%, тромбоциты ≥150 и <150×10<sup>9</sup>/л, лимфоциты ≥19 и <19%, лейкоциты ≥9 и <9×10<sup>9</sup>/л, глюкоза ≥5,5 и <5,5 ммоль/л.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, SaO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

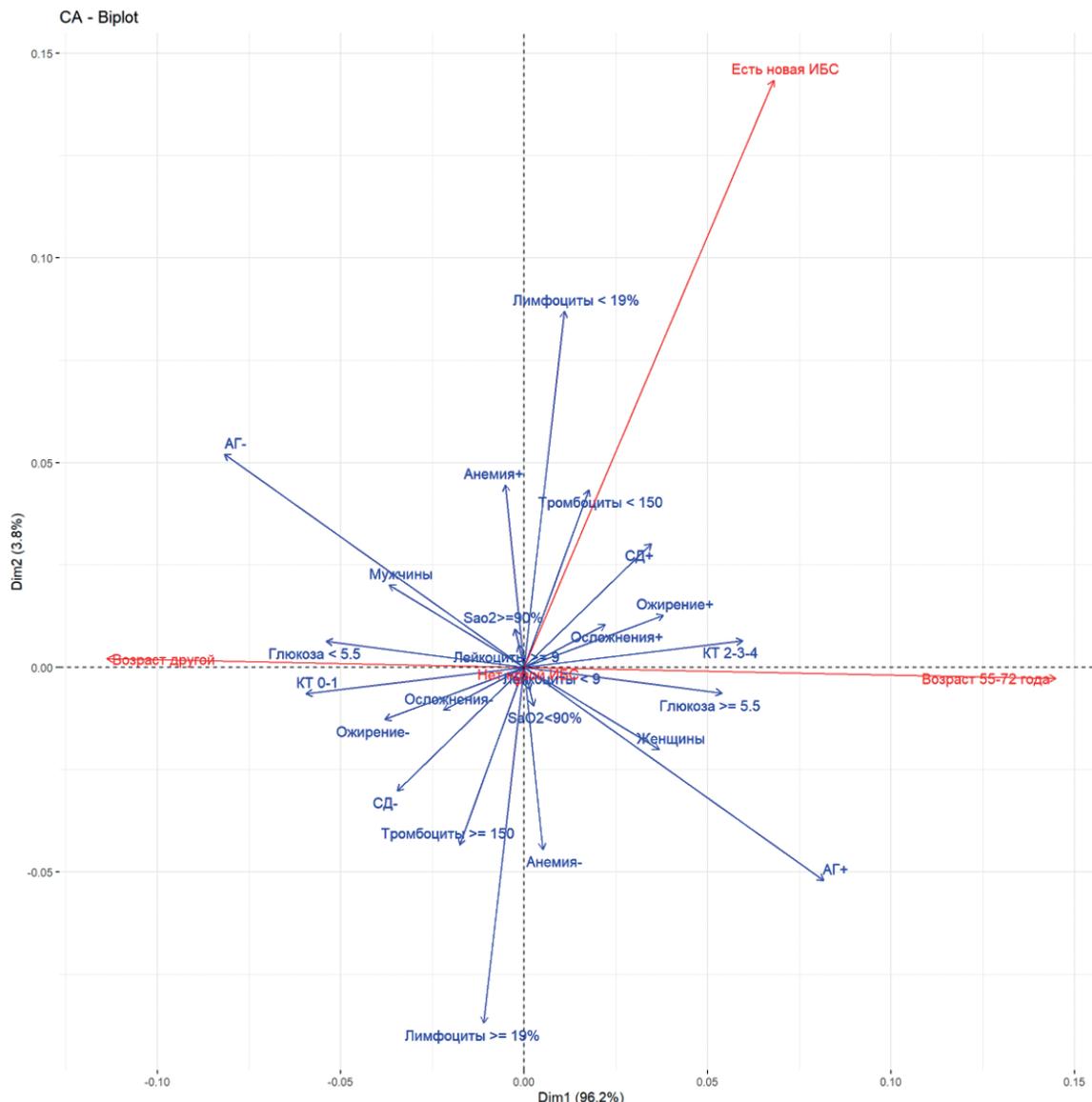
пациент вне зависимости от половой принадлежности в возрасте 45-72 лет, с ожирением, с высокой вероятностью СД, со средне-тяжелым течением инфекции, с гипергликемией в первые сутки госпитализации.

В процессе многофакторного анализа при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" было обнаружено, что статистическими значимыми независимыми предикторами возникновения вновь диагностированной АГ в течение 1 года после выписки из стационара является возраст (прямая связь) и ИМТ (прямая связь), ROC анализ многофакторной модели прогнозирования риска возникновения "новой" АГ в течение 1 года показал, модель имеет

характеристики удовлетворительной прогностической ценности: площадь под кривой 66,4%, чувствительность — 84,4%, специфичность — 46,0% (рис. 3).

Найденные независимые предикторы являются компонентами клинического фенотипа пациента с высоким риском развития "новой" АГ в постковидном периоде, который может быть использован в реальной клинической практике для выявления такого рода пациентов.

При сравнительном анализе популяции пациентов с вновь диагностированной ИБС в течение 12 мес. после COVID-19 с популяцией пациентов без ИБС как до COVID-19, так и в период 12 мес. после COVID-19



**Рис. 5.** Анализ соответствий для вновь диагностированной ИБС в течение 1 года после госпитализации по поводу COVID-19.  
**Примечание:** выбраны основные оси (красный цвет): новые случаи ИБС, "опасный возраст" (55-72 года). Точки разделения для количественных параметров: SaO<sub>2</sub> ≥90% и <90%, тромбоциты ≥150 и <150×10<sup>9</sup>/л, лимфоциты ≥19 и <19%, лейкоциты ≥9 и <9×10<sup>9</sup>/л, глюкоза ≥5,5 и <5,5 ммоль/л.  
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, SaO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

установлено, что пациенты с "новой" ИБС старше и у них был больше ИМТ (табл. 6). ИБС чаще всего диагностировалась в возрастной группе от 55 до 72 лет (рис. 1). Во время госпитализации у пациентов, с возникшей в последствии ИБС, была больше ЧДД, был выше уровень СРБ, были ниже уровни лимфоцитов, скорость клубочковой фильтрации и SpO<sub>2</sub>, чаще наблюдался цитокиновый шторм (табл. 6). Уровень лимфоцитов <19% ассоциировался с повышением на 53% риска вновь диагностированной ИБС.

При проведении анализа соответствий для вновь диагностированной ИБС (рис. 5) было найдено, что ВДЗ (ИБС) соответствуют (по мере убывания значи-

мости): уровень тромбоцитов <150×10<sup>9</sup>/л, содержание лимфоцитов <19%, СД исходно, уровень лейкоцитов ≥9×10<sup>9</sup>/л, наличие ≥1 осложнения острого периода, анемия, ожирение, степень поражения легких по данным КТ >25%, уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л в первые сутки госпитализации.

Таким образом, клинический фенотип пациента, у которого развилось "новая" ИБС после COVID-19, это пациент вне зависимости от половой принадлежности в возрасте 55-72 лет, с ожирением, с высокой вероятностью СД, с тяжелым течением COVID-19, с ≥1 осложнениями острого периода инфекции, с гипергликемией в первые сутки госпитализации.

Таблица 7

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров пациентов  
с вновь диагностированным СД и без него, наблюдавшихся в течение 12 мес.\***

Характеристики Ме [IQR]	Нет "нового" СД	Есть "новый" СД	ОШ**	p.ratio	p.overall	N
Возраст (годы)	54,0 [43,0;62,0]	54,0 [50,2;62,5]	1,01 [0,98;1,03]	0,408	0,590	1582
Пол:			0,76*** [0,40;1,42]	0,486	0,400	1582
Женщины, n (%)	814 (52,9%)	25 (59,5%)				
Мужчины, n (%)	726 (47,1%)	17 (40,5%)				
КТ 0-1	644 (49,3%)	12 (31,6%)	Ref.	Ref.	0,046	1344
КТ 2-3-4	662 (50,7%)	26 (68,4%)	2,09 [1,06;4,36]	0,032		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,0 [24,6;30,8]	29,4 [25,9;33,4]	1,04 [0,99;1,10]	0,041	0,086	1238
ЧДД, в мин	19,0 [18,0;21,0]	20,0 [19,0;22,0]	1,12 [1,03;1,22]	<0,001	0,008	1579
Минимальное значение SpO <sub>2</sub> , %	96,0 [94,0;97,0]	94,5 [94,0;96,0]	0,93 [0,87;0,99]	0,010	0,026	1573
АСТ, ед./л	29,0 [21,0;42,5]	35,0 [26,0;56,8]	1,01 [1,00;1,01]	0,017	0,059	1441
Глюкоза, ммоль/л	5,50 [4,90;6,30]	7,17 [6,03;8,96]	1,38 [1,24;1,54]	<0,001	<0,001	1326
Глюкоза			Ref.	Ref.	<0,001	1326
<5,5 ммоль/л	608 (47,2%)	6 (15,8%)	4,66 [2,07;12,6]	<0,001		
≥5,5 ммоль/л	680 (52,8%)	32 (84,2%)				
СРБ, мг/л	23,2 [7,90;67,9]	51,8 [16,4;82,1]	1,00 [1,00;1,00]	0,014	0,373	1246
Цитокиновый шторм, n (%)	42 (2,73%)	6 (14,3%)	6,04 [2,17;14,3]	0,001	0,001	1582
Миокардит, n (%)	3 (0,19%)	2 (4,76%)	26,0 [2,95;175]	0,007	0,007	1582
ОРДС, n (%)	15 (0,97%)	3 (7,14%)	8,09 [1,74;26,1]	0,011	0,012	1582

**Примечание:** \* — в анализ включены только те пациенты, которые прошли 4 (3 мес.), 5 (6 мес.) и 6 (12 мес.) визиты наблюдения, \*\* — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения, \*\*\* — референсным уровнем переменной установлен женский пол. p.ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, Ref. — Reference, референсный уровень, относительно которого рассчитывается ОШ.

**Сокращения:** АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

В процессе многофакторного анализа при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" было обнаружено, что статистическими значимыми независимыми предикторами возникновения вновь диагностированной ИБС в течение 1 года после выписки из стационара является возраст (прямая связь) и % содержание лимфоцитов (обратная связь). ROC анализ многофакторной модели прогнозирования риска возникновения "новой" ИБС в течение 1 года показал, модель имеет характеристики удовлетворительной прогностической ценности: площадь под кривой 72,7%, чувствительность — 68,6%, специфичность — 71,9% (рис. 3).

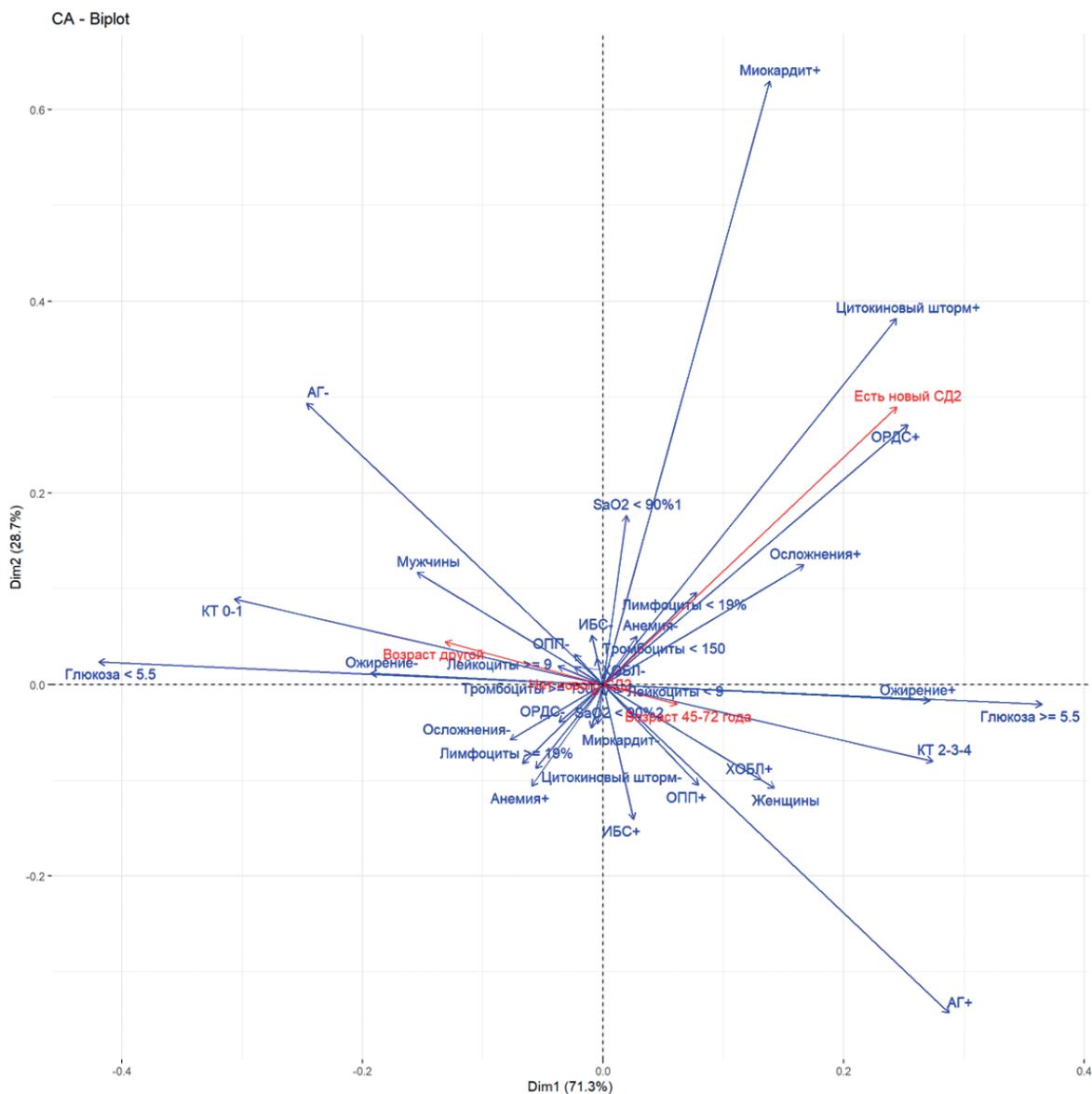
Найденные независимые предикторы являются компонентами клинического фенотипа пациента с высоким риском развития "новой" ИБС в постковидном периоде, который может быть использован в реальной клинической практике для выявления такого рода пациентов.

При сравнительном анализе популяции пациентов с вновь диагностированным СД в течение 12 мес. после COVID-19 с популяцией пациентов без СД как до COVID-19, так и в период 12 мес. после COVID-19 установлено, что пациенты с "новым" СД по возрасту не отличались от пациентов без него. (табл. 7). СД чаще всего диагностировался в возрастной группе от

45 до 72 лет (рис. 1). У пациентов с "новым" СД был выше ИМТ. Во время госпитализации у пациентов, с возникшим в последствии СД, была больше ЧДД, были выше уровни СРБ, аспартатаминотрансферазы и глюкозы, был ниже уровень SpO<sub>2</sub>, чаще наблюдались цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и миокардит (табл. 7). Степень поражения легких по данным КТ >25% ассоциировалась с увеличением в 2 раза риска возникновения "нового" СД. Уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л в первые сутки госпитализации ассоциировался с повышением в 2,5 раза риска вновь диагностированного СД.

При проведении анализа соответствий для вновь диагностированного СД (рис. 6) было найдено, что ВДЗ соответствуют (по мере убывания значимости): содержание лимфоцитов <19%, ОРДС, цитокиновый шторм, уровень тромбоцитов <150×10<sup>9</sup>/л, наличие ≥1 осложнения острого периода, отсутствие анемии, миокардит, SpO<sub>2</sub> <90%, уровень глюкозы ≥5,5 ммоль/л, ожирение, уровень лейкоцитов ≥9×10<sup>9</sup>/л, степень поражения легких по данным КТ >25%.

Таким образом, клинический фенотип пациента, у которого развился "новый" СД после COVID-19, это пациент вне зависимости от половой принадлежности в возрасте 45-72 лет, с ожирением, с тяжелым или очень тяжелым течением новой коронавирус-



**Рис. 6.** Анализ соответствий для вновь диагностированного СД в течение 1 года после госпитализации по поводу COVID-19.

**Примечание:** выбраны основные оси (красный цвет): новые случаи АГ, "опасный возраст" (45-72 года). Точки разделения для количественных параметров:  $SaO_2 \geq 90\%$  и  $< 90\%$ , тромбоциты  $\geq 150$  и  $< 150 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $\geq 19$  и  $< 19\%$ , лейкоциты  $\geq 9$  и  $< 9 \times 10^9$ /л, глюкоза  $\geq 5,5$  и  $< 5,5$  ммоль/л.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОПП — острое повреждение почек, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, СД — сахарный диабет,  $SaO_2$  — сатурация крови кислородом.

ной инфекции, с  $\geq 1$  осложнениями острого периода инфекции, такими как ОРДС, цитокиновый шторм, миокардит, с гипергликемией в первые сутки госпитализации.

В процессе многофакторного анализа было обнаружено, что статистически значимыми независимыми предикторами возникновения вновь диагностированного СД в течение 1 года после выписки из стационара являются уровень глюкозы (прямая связь), ЧДД (прямая связь) и цитокиновый шторм. ROC анализ многофакторной модели прогнозирования риска возникновения "нового СД" в течение 1 года показал, что модель имеет характеристики

высокой прогностической ценности: площадь под кривой 80,2%, чувствительность — 82,8%, специфичность — 66,7% (рис. 3).

Найденные независимые предикторы являются компонентами клинического фенотипа пациента с высоким риском развития "нового" СД в постковидном периоде, которые могут использоваться в реальной клинической практике для выявления такого рода пациентов.

Таким образом, сравнение клинических фенотипов пациентов позволяет установить, что пол пациентов не имеет решающего клинического прогностического значения в постковидном периоде.

Отличительными особенностями фенотипов пациентов в зависимости от варианта ВДЗ являются:

- пациенты, у которых возникла "новая" ИБС, были старше, чем пациенты с "новыми" АГ или СД;
- для всех фенотипов были характерны ожирение и гипергликемия в первые сутки госпитализации;
- "новые" АГ и ИБС обнаруживались у пациентов с исходно имевшимся СД, что является важной особенностью клинических фенотипов пациентов с этими ВДЗ;
- вновь диагностированной АГ могло предшествовать как средне-тяжелое, так и тяжелое течение инфекции;
- для пациентов с "новой" ИБС было характерно тяжелое течение острого периода инфекции с наличием  $\geq 1$  осложнения;
- для пациентов с "новым" СД было характерно наиболее тяжелое течение острого периода инфекции, с такими осложнениями, как ОРДС, цитокиновый шторм и миокардит.

Найденные независимые предикторы таких ВДЗ, как АГ или СД или ИБС, соответствовали клиническому фенотипу пациентов, что делает возможным использовать клинические фенотипы в практической работе врача для выявления пациентов с высоким риском развития ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) в постковидном периоде.

### Обсуждение

Согласно данным регистра АКТИВ, у 18,01% пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих 12 мес. были зарегистрированы ВДЗ. В структуре ВДЗ преобладали АГ, СД2 и ИБС. При сравнении стандартизированной по возрасту заболеваемости ВДЗ (АГ, ИБС, СД) в постковидный период в регистре АКТИВ с заболеваемостью ВДЗ в 2019г по данным Росстат и ожидаемой заболеваемостью ВДЗ по данным исследования ЭПОХА установлено, что АГ, СД2, ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались чаще.

ВДЗ чаще всего развивалось у пациентов в возрасте от 47 до 70 лет. При сравнении фактического и ожидаемого количества случаев вновь диагностированных АГ, ИБС и СД в зависимости от возраста было обнаружено, что фактическое количество случаев в популяции пациентов регистра АКТИВ достоверно больше, чем ожидаемое для пациентов в возрасте 45-69 лет, а для пациентов с АГ или СД и в возрасте младше 45 лет.

Пациенты с ВДЗ в сравнении с пациентами без ВДЗ имели более тяжелое течение острого периода COVID-19. Статистическими значимыми независимыми предикторами возникновения ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) в течение 1 года после выписки из стационара являлся возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь) и уровень глюкозы при поступлении на госпитализацию (прямая связь).

В настоящее время во многих исследованиях подтверждается связь вновь возникших АГ, ИБС и СД с перенесенным COVID-19 [4-12].

В консенсусе экспертов Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology) [4] указывается на возможность возникновения вновь диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) после COVID-19, что подразумевает ССЗ, которые проявляются через  $\geq 4$  нед. после заражения SARS-CoV-2. В качестве примеров приводятся: миокардит, перикардит, ИБС, микроваскулярная дисфункция, неишемическая кардиопатия, сердечно-сосудистые последствия легочных заболеваний (легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность) и нарушения ритма сердца. Эксперты АСС отмечают, что выяснить, началось ли "новое" ССЗ с острой инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, может быть непросто, что связано с вариабельностью времени возникновения клинической картины и типа проводимого диагностического тестирования, однако пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в углубленном обследовании в связи с возможностью вновь диагностированных ССЗ.

О повышении артериального давления (АД) у взрослого населения в США во время пандемии COVID-19 сообщается в исследовании Laffin LJ, et al. [13], включившем данные 464585 пациентов, которые участвовали в оздоровительной программе для населения по систематическому измерению АД на протяжении 2018-2020гг. Не было обнаружено различий систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) между 2019г и январем-мартом 2020г. Напротив, годовой прирост АД был значительно выше с апреля по декабрь 2020г, чем в 2019г и составил от 1,10 до 2,50 мм рт.ст. для САД и от 0,14 до 0,53 мм рт.ст. для ДАД. Повышение АД наблюдалось во всех возрастных группах, большее увеличение АД наблюдалось у женщин, у пожилых участников в большей степени повышалось САД, а у более молодых участников — ДАД.

В исследовании Акрек М [14] при наблюдении за 158 пациентами с COVID-19 было найдено, что как САД ( $120,9 \pm 7,2$  vs  $126,5 \pm 15,0$  мм рт.ст.,  $P < 0,001$ ), так и ДАД ( $78,5 \pm 4,4$  vs  $81,8 \pm 7,4$  мм рт.ст.,  $P < 0,001$ ) были значительно выше в период после COVID-19, чем до заболевания. Вновь возникшая АГ отмечена у 18 пациентов (11,4%) в среднем через  $31,6 \pm 5,0$  дней после выздоровления. Причем у большинства пациентов было относительно легкое течение инфекции, и только 5% пациентов были госпитализированы.

В исследовании Gameil MA, et al. [15] при сравнении клинико-лабораторных параметров у 120 выживших после COVID-19 и 120 здоровых участниках без COVID-19, было найдено, что САД было значительно повышено у выживших после COVID-19. В исследовании Золотовской И.А. и др. [16] при

анализе динамики АД в зависимости от тяжести течения COVID-19 у 437 пациентов было обнаружено, что при отсутствии исходных различий, после выздоровления у пациентов с более тяжелым течением инфекции достоверно чаще наблюдалась неконтролируемая АГ (33% vs 11%,  $p=0,02$ ).

Основным механизмом развития впервые возникшей АГ из-за инфекции SARS-CoV-2 эксперты считают нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящее к повышению уровня ангиотензина II [17] и к подавлению кардиопротективных эффектов ангиотензина 1-7 [18].

Ряд авторов отмечает повышенную частоту вновь диагностированной ИБС и других ССЗ у пациентов, перенесших COVID-19. В исследовании Xie Y, et al. [9] с участием 153760 пациентов с COVID-19, 5637647 человек контрольной группы, сформированной из пациентов, не болевших COVID-19, 5859411 человек контрольной группы, сформированной из пациентов, обращавшихся в Министерство по делам ветеранов США до пандемии COVID-19, показано, что в период наблюдения за пациентами между 30 днем после инфицирования SARS-CoV-2 и завершением 12-го мес. отмечен повышенный риск ССЗ, в т.ч. различных клинических форм ИБС (стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда). В цитируемом исследовании при сравнении сопоставимых популяций было обнаружено 728 дополнительных случаев вновь диагностированной ИБС в пересчете на 100 тыс. населения. Интересно, что по данным регистра АКТИВ, стандартизированных по возрасту, этот показатель составляет 1114,2 (в сравнении с данными исследования ЭПОХА) и 955,1 (в сравнении с данными Росстат за 2019г), что является сопоставимыми результатами. По данным этого исследования риск возникновения новых ССЗ не зависел от возраста, расы, пола, ожирения, АГ, СД, хронической болезни почек, дислипидемии и предшествующих ССЗ до возникновения COVID-19, что свидетельствует о реальном повышении риска манифеста ССЗ даже у лиц с исходно низким риском ССЗ в период до инфицирования SARS-CoV-2. Риск возникновения ВДЗ после COVID-19 возрастал при более тяжелом течении острого периода инфекции, что позволило авторам цитируемого исследования сделать вывод, что повышенный риск сердечно-сосудистых исходов после острой COVID-19 является следствием самой COVID-19.

Данные исследования Ayoubkhani D, et al. [12], включившего 47780 пациентов, перенесших COVID-19, и 47780 пациентов контрольной группы (подобранной из пациентов, соответствующих по полу, возрасту, факторам риска пациентам основной группы), продемонстрировали увеличение частоты вновь диагностированных ССЗ (ОШ 3,0 (2,7-3,2)) и СД (ОШ 1,5 (1,4-1,6)) у лиц с COVID-19 по сравнению с тако-

выми в контрольной группе. Частота полиорганной дисфункции после выписки была выше у лиц в возрасте до 70 лет, чем у лиц в возрасте 70 лет и старше, что совпадает с данными регистра АКТИВ, согласно которым ВДЗ чаще всего развивались у пациентов в возрасте от 47 до 70 лет. Рабочая группа специалистов регистра АКТИВ предполагает, что эта закономерность обусловлена тем, что пациенты старше 69 лет, как правило, были полиморбидными и уже имели АГ и/или ИБС и/или СД. Ayoubkhani D, et al. [12] также отмечают, что риск вновь диагностированного СД был выше у пациентов с более тяжелым течением острого периода COVID-19, что также согласуется с данными регистра АКТИВ.

В качестве возможных патофизиологических механизмов развития новых ССЗ у пациентов, перенесших COVID-19, обсуждаются выраженные нарушения липидного обмена в постковидном периоде [10, 11], прямая вирусная инвазия кардиомиоцитов, множественные повреждения ДНК в клетках сердца у пациентов с COVID-19 [19], эндотелиальная дисфункция [20], наличие антифосфолипидных антител, активация системы комплемента [21], повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [22], нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вегетативная дисфункция и повышенные уровни провоспалительных цитокинов [23].

В самом начале пандемии COVID-19 появились сообщения о высокой частоте возникновения СД у пациентов, перенесших COVID-19. В метаанализе 6 исследований [24] было показано, что 19,70% (95% ДИ: 10,93-32,91,  $I^2=96,71$ ) случаев COVID-19 были связаны с вновь диагностированным СД. Эти данные были подтверждены в ряде больших исследований. Например, в исследовании Xie Y, et al. [7] на основе базы данных Министерства по делам ветеранов США были созданы: когорта из 181280 пациентов, перенесших COVID-19 с 01.03.2020 по 30.09.2021, контрольная группа пациентов, не болевших COVID-19 ( $n=4118441$ ) и группа контроля ( $n=4286911$ ), в которую включались пациенты, обращавшиеся в это учреждение с 01.03.2018 по 30.09.2019. Участники всех трех групп сравнения не имели СД до включения в исследование и наблюдались в среднем в течение 352 дней. У пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с "современной" контрольной группой был выявлен повышенный риск возникновения СД в течение 12 мес. после инфекционного заболевания (отношение рисков 1,40, 95% ДИ: 1,36-1,44), который увеличивался в зависимости от тяжести острой фазы COVID-19. В этом исследовании было зарегистрировано 1346 дополнительных случаев вновь возникшего СД на 100 тыс. населения, что сопоставимо с данными регистра АКТИВ: 1821,6 дополнительных случаев на 100 тыс. населения в сравнении с данными исследова-

ния ЭПОХА и 1773,9 дополнительных случая в сравнении с данными Росстат за 2019 г. Факторами риска вновь диагностированного СД в цитируемом исследовании являлись возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), наличие ССЗ, АГ, дилатации левого предсердия и преддиабета. Авторы исследования подчеркивают, что даже пациенты с низким риском СД до заболевания COVID-19 демонстрируют повышенный риск возникновения СД по сравнению с пациентами из обеих контрольных групп.

В исследовании Keerthi BY, et al. [6], включившем 100 пациентов, госпитализированных с COVID-19, среди которых при поступлении 58 не имели СД и 42 пациента имели преддиабет, установлено, что у 10,3% из 58 без СД развился преддиабет, у 13,8% — СД 2 типа, а из 42 пациентов с преддиабетом у 16,6% развился СД. Факторами риска возникновения СД являлись: семейный анамнез СД, тяжелое течение острого периода инфекции, диабетический кетоацидоз, ИМТ (прямая связь), продолжительность приема и доза стероидов (прямая связь), уровень гликемии натощак и после приема пищи (прямая связь) во время госпитализации. Многие из этих факторов риска совпадают с факторами риска, найденными при анализе данных регистра АКТИВ.

В систематическом обзоре Harding JL, et al. [8] было показано, что среди 14 исследований, сообщающих о впервые возникшем СД, в 12 (86%) был сделан вывод, что COVID-19 (по сравнению с отсутствием COVID-19) повышал риск развития СД от 11% до 276%. В ряде исследований, включенных в обзор, было показано, что риск вновь развившегося СД снижается с увеличением времени после заражения SARS-CoV-2. Среди исследований, которые были стратифицированы по степени тяжести острого периода COVID-19, установлено, что более тяжелое течение острого периода болезни имело прямую корреляционную тесную связь с более высоким риском развития СД, что согласуется с данными регистра АКТИВ. При этом в качестве ограничения в трактовке полученных результатов авторы обзора отмечают, что нельзя полностью исключить, что на частоту впервые выявленного СД могли повлиять недиагностированные преддиабет и СД или существовавшая ранее гипергликемия.

В качестве возможных механизмов патогенеза возникновения нового СД у пациентов после COVID-19 ряд авторов рассматривает данные о том, что SARS-CoV-2 может инфицировать и размножаться в бета-клетках поджелудочной железы, экспрессирующих рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и продуцирующих инсулин, что впоследствии приводит к нарушению выработки и секреции инсулина, возникновению кетоацидоза и гиперосмолярности [25–27]. Однако другие эксперты считают, что прямая инфекция клеток поджелудочной железы сама по себе вряд ли полностью

объяснит возникновение нового СД после COVID-19 [28]. Другие возможные объяснения включают тяжелую вегетативную дисфункцию, нарушения системы иммунитета и системное воспаление, способствующее возникновению резистентности к инсулину [27].

**Принципиальная научная новизна исследования.** COVID-19 является фактором риска возникновения дополнительных случаев ВДЗ (АГ и/или ИБС и/или СД) в странах евразийского региона.

**Рекомендации практическому здравоохранению.** Рекомендуется включить в программу диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19, целевой скрининг на ССЗ и СД. Целесообразно усилить существующий стандарт диспансеризации<sup>6</sup> за счет включения в перечень обязательных исследований всех четырех показателей липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды) с расчетом уровня холестерина не липопротеидов высокой плотности, определение уровней глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина. Рекомендуется информировать практикующих врачей о необходимости углубленного опроса и осмотра пациентов в отношении АГ и ИБС. Рабочая группа считает нецелесообразным построения алгоритма диспансеризации на основе показателя SpO<sub>2</sub>, поскольку через 2–3 мес. после COVID-19 у большинства пациентов SpO<sub>2</sub> значительно улучшается [29], и этот показатель в постковидном периоде не является предиктором развития ВДЗ (АГ и/или СД и/или ИБС) [7, 9, 15].

Необходимо наиболее интенсивное наблюдение за пациентами высокого риска развития ВДЗ (АГ, ИБС, СД), для фенотипа которых типичны: возраст 47–70 лет, ожирение, средне-тяжелое или тяжелое течение острого периода COVID-19, наличие  $\geq 1$  осложнений острого периода инфекции, гипергликемия ( $\geq 5,5$  ммоль/л) в первые сутки госпитализации.

**Ограничения исследования.** Пациенты с бессимптомным течением или легкими симптомами, не потребовавшие госпитализации, не включались в исследование, поэтому наша когорта представляет в основном пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. При прогнозировании возникновения ВДЗ не учитывалось влияние препаратов для лечения COVID-19. В регистр АКТИВ пациенты включались с 29.06.2020 по 30.03.2021, что соответствует 1-й и 2-й волне пандемии.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время имеется большая доказательная база, свидетельствующая, что

<sup>6</sup> О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 июня 2021 г. № 927. <http://static.government.ru/media/files/FS7aufhAevO69NfdBTzAmt5YnQ4duNE5.pdf>.

проблемы, связанные с COVID-19, не ограничиваются полиорганной дисфункцией во время острого периода инфекции.

Все больше фактических данных, в т.ч. и наше исследование, позволяют утверждать, что COVID-19 является независимым, новым фактором риска развития *de novo* ССЗ и СД.

Возникновение дополнительных случаев кардио-метаболических заболеваний ляжет тяжелым бременем на плечи пациентов и ресурсы здравоохранения, особенно на первичную медико-санитарную помощь. Рабочая группа регистра АКТИВ считает важным информировать регуляторные органы здравоохранения об увеличении числа пациентов с вновь диагностированными ССЗ и СД.

### Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologia. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary statistics. M.: Medicine, 1974. 384 p. (In Russ.) Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974г. 384 с.
- Gluckman T, Bhawe N, 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. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003.
- Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(20):13280. doi:10.3390/ijerph192013280.
- Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. J Family Med Prim Care. 2022;11(10):5961-8. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_316\_22.
- Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(5):311-21. doi:10.1016/S2213-8587(22)00044-4.
- Harding JL, Oviedo SA, Ali MK, et al. The bidirectional association between diabetes and long-COVID-19 — A systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2023;195:110202. doi:10.1016/j.diabres.2022.110202.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
- Durrington P. Blood lipids after COVID-19 infection. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):68-9. doi:10.1016/S2213-8587(22)00389-8.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
- Laffin LJ, Kaufman HW, Chen Z, et al. Rise in Blood Pressure Observed Among US Adults During the COVID-19 Pandemic. Circulation. 2022;145(3):235-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057075.
- Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? Angiology. 2022;73(7):682-7. doi:10.1177/00033197211053903.
- Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, et al. Long-Term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. Egypt Liver J. 2021;11:74. doi:10.1186/s43066-021-00144-1.
- Zolotovskaya IA, Gimatdinova GR, Davydkin IL. Arterial hypertension in patients who underwent COVID-19: features and possibilities of blood pressure correction. Preventive medicine. 2022;25(1):63-70. (In Russ.) Золотовская И.А., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления. Профилактическая медицина. 2022;25(1):63-70. doi:10.17116/profmed20222501163.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020;382:1653-9. doi:10.1056/NEJMs200576.
- Martinez-Martinez AB, Torres-Perez E, Devaney N, et al. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. Neurobiol. Dis. 2020;138:104809. doi:10.1016/j.nbd.2020.104809.
- Kulasinghe A, Liu N, Tan CW, et al. Transcriptomic profiling of cardiac tissues from SARS-CoV-2 patients identifies DNA damage. Immunology. 2022;168(3):403-19. doi:10.1111/imm.13577.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395:1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. J. Clin. Invest. 2020;130:3950-3.
- Plazak W, Drabik L. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. Clin Rheumatol. 2023;1-12. doi:10.1007/s10067-022-06497-1. Epub ahead of print.
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17:543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.
- Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, et al. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. World J Virol. 2021;10(5):275-87. doi:10.5501/wjv.10.i5.275.
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(9):782-92. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
- McKeigue PM, McGurnaghan S, Blackbourn L, et al. Relation of incident type 1 diabetes to recent COVID-19 infection: cohort study using e-health record linkage in Scotland. Diabetes Care. 2022;dc220385. doi:10.2337/dc22-0385.
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):870-4. doi:10.1111/dom.14269.
- Cai M, Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Temporal trends of COVID-19 mortality and hospitalisation rates: an observational cohort study from the US Department of Veterans Affairs. BMJ Open. 2021;11(8):e047369. doi:10.1136/bmjopen-2020-047369.
- Zhang H, Li X, Huang L, et al. Lung-function trajectories in COVID-19 survivors after discharge: A two-year longitudinal cohort study. EClinicalMedicine. 2022;54:101668. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101668.

### Благодарности

Рабочая группа регистра АКТИВ выражает искреннюю и глубокую благодарность д.м.н., профессору Шальной С.А. за консультации при проведении статистического анализа результатов регистра.

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



ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)  
ISSN 2782-2257 (online)

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного  
совета

**Шляхто**  
Евгений Владимирович



Главный  
редактор

**Дупляков**  
Дмитрий Викторович





Российское  
кардиологическое  
общество

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ

РОССИЙСКОГО  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО  
ОБЩЕСТВА



12–13 МАЯ 2023 | ТЮМЕНЬ

15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

10–11 НОЯБРЯ 2023 | ГРОЗНЫЙ