

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2023

Основан в 2004 г.

Том 19

ATHEROSCLEROSIS

№ 2

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серийный ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 30.06.2023. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 11,0. Усл. печ. л. 12,8.

Тираж 50 экз. Заказ № 155. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск,
Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Кашталап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Кашианова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютин – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньщикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.М. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av.,
Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз”
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies. Journal “Atherosclerоз”
is intended for practicing physicians – internists,
cardiologists, lipidologists and others, as well
as for scientists working at research institutes
in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal’s official web-site
(<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 30.06.2023. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 11.0. Registration Sheet 12.8.
Circulation of 50. Order No. 155. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Maluyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

V.P. Puzryev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhishambaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2023

Научно-практический журнал

Том 19, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шишкин С.В., Титаренко А.В., Кунцевич А.К., Веревкин Е.Г., Рымар О.Д., Малютина С.К.**
Связь потребления пищевых волокон и состояния когнитивной функции в среднем и пожилом возрасте в популяции высокого сердечно-сосудистого риска 74
- Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н.**
Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с кардиометаболическими факторами риска у подростков Новосибирска 84
- Седых Д.Ю., Барбараш О.Л.**
Факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда 93
- Шпагина Л.А., Козик В.А., Шпагин И.С., Логвиненко И.И., Лихенко-Логвиненко К.В., Паначева Л.А., Кармановская С.А., Котова О.С., Дробышев В.А., Ляшенко А.М., Рукавицына А.А., Локтин Е.М., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Киселёва Т.В.**
Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию 107
- Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Денисова Д.В.**
Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами 115

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Аскетова Б.А., Ложкина Н.Г.**
Клинический случай псевдоамилоидоза сердца, ассоциированного с множественной миеломой 126

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В., Понасенко А.В.**
Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов 131
- Зимина Ю.Д., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С., Герасименко О.Н.**
Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности 140
- Сейтекова А.Н., Молотов-Лучанский В.Б.**
Состояние миокарда после коронарной реваскуляризации у лиц с избыточной массой тела 145
- Герасименко О.Н., Знахаренко Е.А., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С.**
Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела 154
- Хидирова Л.Д., Кешикова Д.Д., Ольшевская О.К.**
Желудочковые аритмии при беременности. Тактика ведения пациентов 162

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Информационное письмо № 2**
О Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия: проблемы в Сибири», г. Новосибирск, 11 октября 2023 г. – в рамках научного форума «Сибирские дни кардиологии» 171
- Информационное письмо № 2**
О Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины», г. Новосибирск, 12 октября 2023 г. 176

ATHEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2023

Research and Practical Journal

Volume 19, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Shishkin S.V., Titarenko A.V., Kuntsevich A.K., Verevkin E.G., Rymar O.D., Malyutina S.K.**
The relationship between dietary fiber intake and the state of cognitive function in middle and old age in the population of high cardiovascular risk..... 74
- Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N.**
Associations of polymorphisms of some genes with cardiometabolic risk factors in adolescents from Novosibirsk 84
- Sedykh D.Yu., Barbarash O.L.**
Factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction..... 93
- Shpagina L.A., Kozik V.A., Shpagin I.S., Logvinenko I.I., Likhenko-Logvinenko K.V., Panacheva L.A., Karmanovskaya S.A., Kotova O.S., Drobyshev V.A., Lyashenko A.M., Rukavitsyna A.A., Loktin E.M., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kiseleva T.V.**
Features of the course of acute coronary syndrome in medical workers who have undergone a new coronavirus infection 107
- Mustafina S.V., Alferova V.I., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Denisova D.V.**
Associations of C-peptide with cardiometabolic parameters in women aged 25–44 years with different metabolic phenotypes 115

CLINICAL CASES

- Asketova B.A., Lozhkina N.G.**
The clinical case of cardiac pseudoamyloidosis associated with multiple myeloma..... 126

REVIEWS

- Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V.**
Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system 131
- Zimina Yu.D., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S., Gerasimenko O.N.**
Modern genetic markers of chronic heart failure 140
- Seytekova A.N., Molotov-Luchanskiy V.B.**
Myocardial state in overweight individuals after coronary revascularization 145
- Gerasimenko O.N., Znakharenko E.A., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S.**
Clinical and metabolic aspects of non-alcoholic fatty liver disease depending on BMI 154
- Khidirova L.D., Keshikova D.D., Olshevskaya O.K.**
Ventricular arrhythmias during pregnancy. Tactics of management of patients..... 162

INFORMATION MATERIALS

- Information letter no. 2.** About the Interregional Interdisciplinary Scientific and Practical Conference “Arterial hypertension: problems in Siberia”, Novosibirsk, October 11, 2023 – within the framework of the Scientific Forum “Siberian Days of Cardiology” 171
- Information letter no. 2.** About the Second All-Russian Conference with International Participation “Fundamental aspects of Atherosclerosis: scientific research to improve personalized medicine technologies”, Novosibirsk, October 12, 2023 176

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-74-83

Связь потребления пищевых волокон и состояния когнитивной функции в среднем и пожилом возрасте в популяции высокого сердечно-сосудистого риска**С.В. Шишкин, А.В. Титаренко, А.К. Кунцевич, Е.Г. Веревкин,
О.Д. Рымар, С.К. Малютина**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования – изучение связи потребления пищевых волокон (ПВ) с состоянием когнитивной функции (КФ) в выборке среднего и пожилого возраста из открытой популяции Новосибирска. **Материал и методы.** Исследование проведено на случайной выборке из неорганизованной популяции жителей Новосибирска ($n = 9360$, мужчины и женщины 45–69 лет), обследованной в рамках международного проекта НАРИЕЕ. 4684 человека, составляющие случайную подвыборку из базовой выборки, обследованы в отношении КФ во время 2-го скрининга в 2006–2008 гг. Протокол исследования включал стандартизованное нейропсихологическое тестирование (количественная оценка функции памяти, семантической речевой активности и концентрации внимания) и сбор данных по питанию (потребление ПВ). Отношение шансов оценивали с использованием бинарной логистической регрессии в квартилях потребления продуктов. **Результаты.** По результатам кросс-секционного анализа в неселективной российской популяционной выборке 45–69 лет выявлена положительная связь показателей КФ с уровнем потребления ПВ, при этом само потребление ПВ в группах мужчин и женщин статистически не различается. Установлены некоторые гендерные особенности, связанные с потреблением ПВ: предположительно, влияние ПВ на семантическую память и речевую активность женщин выражено в большей степени, чем у мужчин. Ранее выявленные данные о том, что образование модифицирует уровень возрастного когнитивного снижения в нашей популяции, справедливы, по-видимому, и в отношении потребления ПВ. **Заключение.** Потребление ПВ у мужчин и женщин 45–69 лет в популяции высокого сердечно-сосудистого риска позитивно ассоциировано с показателями по всем исследованным доменам КФ. Установленные связи имеют практическое значение для выделения групп риска возрастного когнитивного снижения.

Ключевые слова: когнитивные функции, фактическое питание, пищевые волокна, популяция, старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящий анализ поддержан грантом Российского научного фонда (проект № 20-15-00371-П).

Благодарности. Авторы выражают благодарность проекту НАРИЕЕ за доступ к базе данных и сотрудничество. Авторы поддержаны РАН (ГЗ № 122031700094-5).

Личный вклад авторов: Шишкин С.В. – генерация идеи исследования, постановка задач исследования, выполнение работы по систематизации материала, анализу результатов исследования и подготовке данных, написание текста статьи; Титаренко А.В. – участие в разработке концепции статьи, набор первичного материала (нейропсихологическое тестирование), редактирование и корректура текста; Кунцевич А.К. – статистическая обработка данных, опрос по разделу питания; Веревкин Е.Г. – статистическая обработка данных; Рымар О.Д. – интеллектуальное руководство по разделу питание проекта НАРИЕЕ; Малютина С.К. – интеллектуальное руководство в целом по проекту НАРИЕЕ.

Автор для переписки: Шишкин С.В., e-mail: shishkin.s34@yandex.ru

Для цитирования: Шишкин С.В., Титаренко А.В., Кунцевич А.К., Веревкин Е.Г., Рымар О.Д., Малутина С.К. Связь потребления пищевых волокон и состояния когнитивной функции в среднем и пожилом возрасте в популяции высокого сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 74–83. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-74-83

The relationship between dietary fiber intake and the state of cognitive function in middle and old age in the population of high cardiovascular risk

S.V. Shishkin, A.V. Titarenko, A.K. Kuntsevich, E.G. Verevkin,
O.D. Rymar, S.K. Malyutina

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the relationship between dietary fiber (DF) intake and the state of cognitive function (CF) in a population sample of middle and elderly age in Novosibirsk. **Material and methods.** The study was conducted on a random population sample from residents of Novosibirsk ($n = 9360$, men and women 45–69 years old), examined as a part of the international HAPIEE project. A subsample from the baseline population sample (4684 subjects) people who make up a lift from the general baseline population sample were examined for cognitive functions during the 2nd survey in 2006–2008. The examination protocol included standardized neuropsychological testing (quantitative assessment of memory function, semantic and concentration of attention) and collecting the data on nutrition (DF intake). Assessment of odds ratio (OR) was carried out using binary logistics regression by quartiles of nutrients. **Results.** According to cross-sectional analysis, we revealed a positive association between CF indicators and DF intake in a population sample aged 45–69, while the DF intake in the groups of men and women is not statistically different. Some gender features associated with DF intake have been established: presumably, the influence of DF on semantic memory and speech activity of women is more expressed than in men. Previously identified evidence that education modifies the level of age cognitive decline in our population, apparently, is also relates to DF intake. **Conclusions.** DF intake in men and women aged 45–69 years in a population of high cardiovascular risk is positively associated with an increase of indicators for all studied CF domains. Established relationships are instrumental in identifying risk groups of age cognitive decline.

Keywords: cognitive functions, actual nutrition, dietary fiber, population, aging.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This analysis was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 20-15-00371-П).

Acknowledgments. The authors would like to thank the HAPIEE project for access to the database and collaboration. The authors were supported by the Russian Academy of Sciences (State Task N 122031700094-5).

Contribution of the authors: Shishkin S.V. – generating research ideas, setting research objectives, performing work on systematizing the material, analyzing research results and preparing data, writing the text of the article; Titarenko A.V. – participation in the development of the concept of the article, a set of primary material (neuropsychological testing), editing and proofreading the text; Kuntsevich A.K. – statistical data processing, a survey on the nutrition section; Verevkin E.G. – statistical data processing; Rymar O.D. – intellectual guidance on the nutrition section of the HAPIEE project; Malyutina S.K. – intellectual guidance in general on the HAPIEE project.

Correspondence: Shishkin S.V., e-mail: shishkin.s34@yandex.ru

Citation: Shishkin S.V., Titarenko A.V., Kuntsevich A.K., Verevkin E.G., Rymar O.D., Malyutina S.K. The relationship between dietary fiber intake and the state of cognitive function in middle and old age in the population of high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 74–83. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-74-83

Введение

Важную роль в повседневной жизни людей преклонного возраста играет уровень познавательных способностей и выработанных на их основе навыков. К сожалению, некоторые из этих способностей – память, планирование, быстрота реакции, ухудшаются в процессе старения [1–4]. Наличие прогрессирующего возрастного снижения когнитивных функций (КФ), подтвержденное многими исследователями [5–7], представляет серьезную проблему для общества, что в первую очередь связано с социально-бытовой дезадаптацией, усилением зависимости от окружающих и увеличением затрат на уход и медицинское обслуживание [8].

Одной из ключевых профилактических мер по преодолению возрастного когнитивного спада является коррекция поведенческих факторов, связанных с образом жизни [9, 10]. Эпидемиологические данные свидетельствуют об определенной роли диетических факторов в обеспечении когнитивного здоровья мозга и профилактики старческого слабоумия [11]. При этом большое внимание уделяется изучению структуры питания населения и связи питания с КФ [12].

В последние годы наблюдается растущий исследовательский интерес к пищевым волокнам (ПВ) как важному элементу питания, имеющему связь с хроническими неинфекционными заболеваниями. Признанным является тот факт, что заболеваемость ими обратно пропорциональна потреблению ПВ [13, 14]. Сообщалось также, что у населения с большим количеством ПВ в ежедневном рационе снижена частота сердечно-сосудистых заболеваний [15]. ПВ оказывают благотворное влияние на лечение и профилактику ожирения [16], богатые клетчаткой зерновые диеты уменьшают резистентность к инсулину и риск сахарного диабета [17].

Появляется все больше доказательств взаимодействия микробиома кишечника с центральной нервной системой (ЦНС) при непосредственном участии ПВ [18]. Изучены физиологические реакции на возникающие в результате переваривания микробиотой ПВ метаболиты, свидетельствующие о двунаправленном характере взаимодействия между желудочно-кишечным трактом и мозгом, который может получать сигналы обратной связи при изменениях в кишечной микрофлоре [19, 20]. Предполагаемый механизм такой связи реализуется через вагальные (n. vagus) пути и нейротрансмиттерные системы [21].

Как выяснилось, ПВ оказывают регулирующее влияние на качественный состав микробиома кишечника. Некоторые из них (инулин)

обладают пребиотическими свойствами, подавляя патогенную микрофлору в толстой кишке и увеличивая колонизацию полезными видами бактерий. Изучена возможность воздействия на кишечную микрофлору с целью благотворного влияния на функции мозга и поведение. В этой связи необходимо отметить, что ПВ с пребиотическим действием обладают анксиолитическим и антидепрессивным эффектом, а также положительно влияют на когнитивную сферу [22–26].

Целью нашего исследования было изучение связи потребления ПВ с состоянием КФ в выборке среднего и пожилого возраста из открытой популяции Новосибирска. В период с 1984 по 1995 г. в рамках международного проекта ВОЗ MONICA (принципиальные исследователи Новосибирского центра – акад. Ю.П. Никитин и проф. С.К. Малютина) получены данные о высокой распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, городская сибирская популяция была отнесена к популяции высокого сердечно-сосудистого риска [27].

Эпидемиологические исследования прошлых лет о связи питания и КФ давали «противоречивые результаты» [28], в том числе из-за небольшого размера выборки, ограниченной информации о рационе питания и короткого периода наблюдения. Особенностью данного исследования является сочетание кросс-секционного дизайна со стандартизованными методами оценки фактического питания и КФ, большой размер выборки и ее репрезентативность.

Материал и методы

Исследование проведено на материале случайной популяционной выборки жителей Новосибирска, обследованных в рамках многоцентрового международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe), принципиальные исследователи в Новосибирском центре – проф. С.К. Малютина, акад. РАН Ю.П. Никитин) [29]. Репрезентативная выборка неорганизованного населения г. Новосибирска (Октябрьский и Кировский районы) обследована с откликом 61 %, включала 9360 жителей (мужчин и женщин 45–69 лет на момент базового скрининга) и повторно обследована в 2006–2008 гг.

Дизайн исследования – кросс-секционный. В сформированной случайной подвыборке участников второго скрининга (2006–2008 гг.) стандартными методами тестировали КФ. В анализ включены данные 4684 участников (средний возраст $60,9 \pm 6,8$ года), у которых параллельно с исследованием КФ оценива-

ли фактическое питание. Мужчины составили 46,1 % (2159 человек) выборки, средний возраст $61,3 \pm 6,6$ года, женщины – 53,9 % (2525 человек), средний возраст $61,6 \pm 6,6$ года на момент второго скрининга.

Для оценки питания использовали адаптированный опросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов [30, 31]. Опросник заполнялся специально подготовленным интервьюером со слов опрашиваемого участника обследования и включал 149 продуктов питания. Тестирование КФ проводили с помощью стандартных валидизированных методик, включающих заучивание, непосредственное (тест 1) и отсроченное (тест 4) воспроизведение, тест 2 – речевая активность, или беглость речевой продукции, тест 3 – концентрация внимания (корректурная проба) [32–34].

Отношение шансов (ОШ) определяли с использованием бинарной логистической регрессии в квартилях потребления ПВ. Для оценки связи потребления ПВ с состоянием КФ создавали дихотомическую переменную по каждому тесту КФ, которая делила выборку на две группы: лица с оценками больше и меньше медианы КФ. Такой подход позволил нам оценить ОШ наличия у обследуемого высокого показателя КФ (больше медианы) в зависимости от количества (квартиля) потребления продукта.

В качестве референсного принимали 1-й (минимальный) квартиль потребления ПВ. Использовали нестандартизованные и стандартизованные по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), общей энергетической ценности продуктов (ЭЦ) и уровню образования модели. Результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение, стандартная ошибка ($M \pm SD, SE$). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценки тестов КФ, стандартизованные по возрасту, ИМТ, уровню образования (неполное среднее, среднее, высшее), представлены в табл. 1. Показатели КФ у женщин по тесту 1 (заучивание семантически не связанного материала и его воспроизведение) и тесту 4 (отсроченное воспроизведение заученного материала), а также тесту 3 (концентрация внимания) были значимо выше по сравнению с мужчинами. Оценки теста 2 (речевая активность) значимо не различались. Представленные в табл. 2 данные, стандартизованные по возрасту, ИМТ и ЭЦ продуктов, свидетельствуют о том, что потребление ПВ в группах мужчин и женщин было одинаковым.

Таблица 1

Оценка КФ в популяционной выборке Новосибирска, $M \pm SD$

Table 1

Assessment of cognitive functions in the population sample of Novosibirsk, $M \pm SD$

Пол / Gender	Непосредственное воспроизведение / Immediate recall	Речевая активность / Verbal fluency	Концентрация внимания / Letter cancellation	Отсроченное воспроизведение / Delayed recall
Мужчины / Men	$6,40 \pm 0,03$	$18,48 \pm 0,13$	$22,0 \pm 11,0$	$6,03 \pm 0,04$
Женщины / Women	$6,83 \pm 0,03$	$18,11 \pm 0,12$	$25,0 \pm 11,0$	$6,70 \pm 0,04$
<i>p</i>	$< 0,001$	0,052	$< 0,001$	$< 0,001$

Таблица 2

Поквартильные показатели среднего потребления ПВ в популяционной выборке Новосибирска, $M \pm SE$ (95%-й доверительный интервал, 95 % ДИ)

Table 2

Quarterly indicators of average DF consumption (g/day) in the population sample of Novosibirsk, $M \pm SE$ (95 % confidence interval, 95 % CI)

Потребление ПВ, г/день / DF consumption, g/day	Мужчины / Men	Женщины / Women
1-й квартиль / 1 quartile	$15,286 \pm 0,159$ (14,974–15,598)	$14,958 \pm 0,185$ (14,594–15,321)
2-й квартиль / 2 quartile	$19,091 \pm 0,147$ (18,803–19,378)	$18,794 \pm 0,167$ (18,466–19,122)
3-й квартиль / 3 quartile	$22,582 \pm 0,146$ (22,296–22,869)	$22,369 \pm 0,166$ (22,043–22,695)
4-й квартиль / 4 quartile	$30,428 \pm 0,162$ (30,110–30,745)	$31,109 \pm 0,189$ (30,739–31,479)

В табл. 3 и 4 приведены величины ОШ высоких показателей КФ (больше медианы) по четырем когнитивным тестам при стандартизации по возрасту, ИМТ, ЭЦ продуктов, а также уровню образования. Анализ показывает, что у мужчин при стандартизации по возрасту, ИМТ и ЭЦ продуктов вероятность высокого балла при тестировании памяти во 2–4-м квартиле потребления ПВ больше, чем в первом квартиле (см. табл. 3, тест 1 и 4). Данные по речевой активности (тест 2) в группе мужчин не имели значимых различий между квартилями потребления ПВ (нижняя граница 95 % ДИ ≤ 1). В тесте на концентрацию внимания и скорость реакции

(см. табл. 3, тест 3) независимо от пола вероятность высокого балла по когнитивным тестам носила пороговый характер и ассоциировалась с максимальным квартилем потребления ПВ.

В отличие от мужчин, у женщин при тестировании памяти (тест 1) увеличение ОШ при стандартизации по ЭЦ, возрасту и ИМТ наблюдалось лишь во 2-м и 3-м квартилях потребления ПВ, а в 4-м квартиле оно было незначимым (см. табл. 4). В тесте беглости речевой продукции (тест 2) у женщин вероятность высоких показателей КФ последовательно возрастала по квартилям потребления ПВ по сравнению с 1-м квартилем, а в максимальном квартиле ОШ

Таблица 3

ОШ высоких показателей КФ (больше медианы) в квартилях потребления ПВ (г/день) при стандартизации по ЭЦ, возрасту, ИМТ по четырем когнитивным тестам и уровню образования у мужчин

Table 3

OR of high CF scores (above the median) in quartiles of DF consumption (g/day) with standardization by EV, age, BMI and level of education on 4 cognitive tests in men

Тест КФ / CF Test	1-й квартиль (референсный) / 1 quartile (reference)	2-й квартиль / 2 quartile	3-й квартиль / 3 quartile	4-й квартиль / 4 quartile
Непосредственное воспроизведение / Immediate recall				
N	536	539	538	539
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,379 (1,056–1,801)	1,441 (1,092–1,901)	1,371 (1,003–1,872)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,343 (1,025–1,760)	1,410 (1,065–1,866)	1,192 (0,867–1,638)
Речевая активность / Verbal fluency				
N	539	540	540	540
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,189 (0,912–1,551)	1,177 (0,894–1,549)	1,209 (0,887–1,648)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,143 (0,873–1,498)	1,141 (0,863–1,509)	1,105 (0,739–1,394)
Концентрация внимания / Letter cancellation				
N	531	540	539	540
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,051 (0,814–1,357)	1,166 (0,895–1,519)	1,548 (1,151–2,082)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,003 (0,773–1,302)	1,132 (0,865–1,481)	1,303 (0,961–1,766)
Отсроченное воспроизведение / Delayed recall				
N	537	539	539	539
ОШ (95%ДИ)* / OR (95% CI)	1,00	1,340 (1,025–1,752)	1,390 (1,053–1,835)	1,503 (1,098–2,057)
ОШ (95%ДИ)# / OR (95% CI)	1,00	1,292 (0,985–1,695)	1,362 (1,028–1,804)	1,287 (0,934–1,774)

Примечание. * – при стандартизации по ЭЦ, возрасту и ИМТ; # – при стандартизации по ЭЦ, возрасту, ИМТ и уровню образования.

Note. * – when standardized by EV, age and BMI; # – when standardized by EV, age, BMI and level of education.

Таблица 4

ОШ высоких показателей КФ (больше медианы) в квартилях потребления ПВ (г/день) при стандартизации по ЭЦ, возрасту, ИМТ и уровню образования по четырем когнитивным тестам у женщин

Table 4

OR of high CF scores (above the median) in quartiles of DF consumption (g/day) with standardization by EV, age, BMI and level of education on 4 cognitive tests in women

Тест КФ / CF Test	1-й квартиль (референсный) / 1 quartile (reference)	2-й квартиль / 2 quartile	3-й квартиль / 3 quartile	4-й квартиль / 4 quartile
Непосредственное воспроизведение / Immediate recall				
N	630	630	630	630
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,379 (1,056–1,801)	1,441 (1,092–1,901)	1,371 (1,003–1,872)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,006 (0,783–1,292)	1,171 (0,899–1,525)	1,541 (1,137–2,089)
Речевая активность / Verbal fluency				
N	631	631	632	631
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,320 (1,024–1,700)	1,641 (1,257–2,143)	2,132 (1,572–2,890)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,231 (0,952–1,592)	1,504 (1,147–1,971)	1,856 (1,362–2,530)
Концентрация внимания / Letter cancellation				
N	626	628	629	631
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,113 (0,877–1,413)	1,291 (1,003–1,661)	1,383 (1,037–1,845)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,052 (0,827–1,339)	1,206 (0,935–1,555)	1,243 (0,928–1,666)
Отсроченное воспроизведение / Delayed recall				
N	627	630	631	630
ОШ (95 % ДИ)* / OR (95 % CI)	1,00	1,100 (0,865–1,399)	1,094 (0,848–1,410)	1,568 (1,172–2,103)
ОШ (95 % ДИ)# / OR (95 % CI)	1,00	1,021 (0,800–1,303)	0,996 (0,769–1,289)	1,369 (1,016–1,845)

высокого балла КФ достигало клинически значимого эффекта (см. табл. 4). В тесте на отсроченное воспроизведение (тест 2) эффект вероятности увеличения КФ носил пороговый характер и наблюдался лишь в максимальном квартиле потребления ПВ (см. табл. 4).

Мы намеренно представили результаты поквартильного распределения ОШ высокого балла КФ отдельно без стандартизации по уровню образования и со стандартизацией по данному параметру, чтобы подчеркнуть значимость этой переменной при оценке КФ. Ранее нашими сотрудниками в той же популяции установлено, что образование существенно модифицирует возрастную динамику регресса КФ [35]. Соот-

ветственно, у мужчин при дополнительной стандартизации по уровню образования по всем исследованным доменам КФ независимо от квартиля потребления ПВ отсутствовало значимое увеличение ОШ, за исключением показателей непосредственного воспроизведения (тест 1) в 3-м квартиле потребления ПВ, где наблюдалась лишь тенденция к его увеличению (см. табл. 3). У женщин, аналогично, дополнительная стандартизация по уровню образования существенно меняла связи КФ и ПВ: увеличение ОШ наблюдалось лишь в 4-м квартиле потребления ПВ в тесте 1 (непосредственное воспроизведение) и 3–4-м квартиле в тесте 2 (речевая активность) (см. табл. 4).

Обсуждение

Перспективы изучения потребления ПВ связаны с пересмотром устаревших представлений о них как о неувоенной организмом биомассе, которая в неизменном виде проходит через желудочно-кишечный тракт. Современная концепция предполагает, что ПВ — это гетерогенная группа полисахаридов растительного происхождения с различной степенью растворимости, способности к гелеобразованию и ферментированию кишечной микрофлорой с образованием метаболитов, участвующих в ключевых физиологических реакциях организма, от метаболизма до нейротрансмиссии и иммуномодуляции [36].

Об актуальности проблемы ПВ в глобальном аспекте свидетельствуют следующие факты. Недавние эпидемиологические исследования на большом массиве данных убедительно продемонстрировали положительное влияние ПВ на заболеваемость сахарным диабетом, ИБС, раком толстого кишечника [37, 38], а также на снижение риска общей смертности у лиц 50–71-летнего возраста, смертности от болезней органов дыхания и инфекционных болезней [39].

Что касается публикаций по проблеме потребления ПВ и состояния когнитивной сферы в пожилом возрасте, имеющиеся сведения отрывочны и разнородны. В доказательство связи потребления ПВ и КФ можно привести некоторые экспериментальные данные. Известно, что прогрессирование болезни Альцгеймера, наиболее значимого нейродегенеративного заболевания, связанного с резким ухудшением памяти в старости, определяют два процесса: амилоидная нейротоксичность и окислительный стресс. Установлено, что экстракт отрубей пшеницы мягкой яровой (*Triticum aestivum* L.), содержащий в большом количестве ПВ, *in vitro* защищает клетки мозга от β -амилоидной цитотоксичности и апоптоза. В этом же эксперименте показано, что ПВ пшеницы данного вида восстанавливали утраченные навыки пространственной ориентации у лабораторных животных [40]. Более того, имеются единичные публикации по проблеме на популяционном уровне: так, по данным одного из эпидемиологических исследований, результаты выполнения когнитивных тестов у 394 женщин, находившихся в периоде менопаузы, прямо зависели от употребления в пищу продуктов, содержащих ПВ (лигнин) [41].

В настоящем исследовании, базирующемся на достоверных эпидемиологических данных обследования 4684 жителей из открытой популяции Новосибирска, мы ставили целью выявить связь потребления ПВ с оценкой в трех

доменах КФ: память, речь, внимание. Функция памяти была представлена тестом на непосредственное и отсроченное воспроизведение. Оба теста характеризуют так называемую эпизодическую память (ЭП), которая получает и хранит информацию об определенных, датированных по времени эпизодах или событиях и о конкретных переживаниях в этот момент [42]. ЭП важна, поскольку составляет основу опознания событий, людей, мест, встречавшихся в прошлом. Реализация механизма ЭП имеет место тогда, когда обследуемый мысленно возвращается назад во времени и восстанавливает в сознании конкретный эпизод в тот момент, когда происходило запоминание. В этом смысле ЭП тесно связана с контекстными «подсказками», которые дают возможность доступа к искомой матрице памяти [42].

По нашим данным, у мужчин состояние ЭП улучшалось приблизительно одинаково во 2–4-м квартиле потребления ПВ при непосредственном воспроизведении (см. табл. 3, тест 1), а для отсроченного воспроизведения ОШ последовательно возрастало в диапазоне 1,3–1,5 при увеличении квартиля потребления ПВ (см. табл. 3, тест 4). В группе женщин повышение ОШ имело пороговый характер и наблюдалось лишь в максимальном квартиле потребления ПВ в тесте отсроченного воспроизведения (см. табл. 4, тест 4). Полученные нами данные согласуются с результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования А.Р. Smith et al. ($N = 47$), согласно которым ежедневное употребление в пищу 5 г инулина (пребиотик, содержащийся в луке, чесноке, цикории) улучшало настроение, вызывало чувство насыщения, положительно влияло на когнитивную сферу. Наиболее устойчивый эффект был в отношении ЭП (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [26]. Что касается конкретного механизма действия инулина в плане улучшения показателей КФ, то некоторые исследователи (М. Roberfroid et al.) [43] связывают его с позитивным действием на метаболизм липидов и увеличением продукции слизистой оболочкой кишечника ряда энтероэндокринных пептидов, способствующих нормализации связей между кишечником и ЦНС [22]. Известно, что некоторые из этих пептидов, например грелин, улучшают память и обучаемость [44].

Тест речевой активности также связан с определенным видом памяти — семантической, которая дает возможность приобрести и хранить наиболее общие знания и представления об окружающем мире, что подразумевает накопленный объем ассоциаций между словами, концепциями, символами и фактами (например,

Стокгольм — столица Швеции, H₂O — химическая формула воды и т.д.). Память на слова, понятия, правила и абстрактные идеи необходимы нам, чтобы пользоваться языком. По словам Тальвинга, это умственный тезаурус, который организует знания человека о словах и других вербальных символах, их значениях, связях и правилах управления ими [42].

Согласно результатам нашего исследования мужчины, употреблявшие в пищу ПВ, уступали в семантической речевой активности женщинам, особенно отчетливо этот эффект проявлялся при стандартизации данных по уровню образования (см. табл. 3, 4, тест 2). Учитывая обстоятельство, что возрастной регресс семантической памяти в большей мере проявляется в нашей популяции именно у женщин [35], а средние показатели потребления ПВ у мужчин и женщин в нашей популяции не имеют статистически значимой разницы (см. табл. 2), можно предположить, что ПВ положительно влияют на семантическую память и речевую активность женщин в большей степени, чем у мужчин.

В корректурной пробе испытуемому предъявлялась страница, заполненная буквами, расположенными в случайном порядке. Задача: за указанное время, двигаясь построчно, последовательно находить определенные буквы и выделять их (подчеркивать, вычеркивать и т.д.). Уровень концентрации внимания и скорость реакции по результатам корректурной пробы (К, %) вычисляли по формуле $K = (\Sigma - P - O) / n \times 100 \%$, где Σ — количество правильно зачеркнутых символов; P — количество пропущенных символов; O — количество ошибочно зачеркнутых символов; n — количество символов, которые необходимо было вычеркнуть в просмотренной части корректурной пробы. Независимо от пола высокая концентрация внимания, по нашим данным, ассоциировалась с максимальным квартилем потребления ПВ, но если у мужчин увеличение ОШ было заметным, то у женщин лишь имело характер тенденции, при этом стандартизация по уровню образования нивелировала статистическую значимость показателей как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 3, 4, тест 3).

Заключение

Анализ данных кросс-секционного исследования случайной выборки из открытой популяции Новосибирска с целью изучения связей между потреблением ПВ и состоянием КФ позволил сделать следующие выводы.

1. Потребление ПВ у мужчин и женщин 45–69 лет в популяции высокого сердечно-сосу-

дистого риска позитивно ассоциировано с увеличением показателей КФ.

2. Состояние ЭП у мужчин (непосредственное и отсроченное воспроизведение) и женщин (отсроченное воспроизведение) улучшается одинаково во 2–4-м квартиле потребления ПВ по сравнению с 1-м квартилем.

3. Степень положительного влияния ПВ на семантическую память и речевую активность женщин выше, чем у мужчин.

4. Высокая концентрация внимания независимо от пола позитивно ассоциирована с максимальным квартилем потребления ПВ.

5. Ранее полученные данные о том, что образование модифицирует уровень возрастного когнитивного снижения в нашей популяции, справедливы, по-видимому, и в отношении потребления ПВ.

Список литературы / References

1. Christensen H., Kumar R.K. Cognitive changes and the ageing brain. In: *The Ageing Brain*. Ed. P.S. Sachdev. CRC Press, 2003.
2. Harada C.N., Natelson Love M.C., Triebel K. Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.*, 2013; 29 (4): 737–752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
3. Reichman W.E., Fiocco A.J., Rose N.S. Exercising the brain to avoid cognitive decline: examining the evidence. *Ageing Health*, 2010; 6 (5): 565–584.
4. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev. Psychol.*, 2012; 63: 201–226.
5. Wilson R.S., Beckett L.A., Barnes L.L., Schneider J.A., Bach J., Evans D.A., Bennett D. Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychol. Aging*, 2002; 17: 179–193.
6. Hedden T., Gabrieli J.D. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004; 5: 87–96.
7. Deary I.J., Corley J., Gow A., Harris S.E., Houlihan L.M., Marioni R.E., Penke L., Rafnsson S.B., Starr J.M. Age-associated cognitive decline. *Br. Med. Bull.*, 2009; 92: 135–152.
8. Sabia S., Singh-Manoux A., Hagger-Johnson G., Cambois E., Brunner E.J., Kivimaki M. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging. *CMAJ*, 2012; 184: 1985–1992.
9. Batty G.D., Deary I.J., Zaninotto P. Association of cognitive function with cause-specific mortality in middle and older age: follow-up of participants in the English longitudinal study of ageing. *Am. J. Epidemiol.*, 2016; 183–190.
10. Plassman B.L., Williams J.W., Burke J.R., Holsinger T., Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann. Intern. Med.*, 2010; 153: 182–188.
11. Rechenberg K. Nutritional interventions in clinical depression. *Clin. Psychol. Sci.*, 2016; 4: 144–162.
12. Cheung H.K., Ho C.H., Chan S.M., Sea M.M., Woo J. Current Evidence on dietary patterns and

- cognitive function. *In Advances in Food and Nutrition Res.*, 2014; 71: 137–163.
13. Ljubic M., Matek Saric M., Rumbak I., Guine R.P. Knowledge about dietary fiber and its health benefits: a cross-sectional survey of 2536 residents from across Croatia. *Med. Hypothes.*, 2017; 105: 25–31.
 14. Makki K., Deehan D.C., Walter J., Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host & Microbe*, 2018; 23 (6): 705–715.
 15. Рымар О.Д., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Кунцевич А.К. Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с сахарным диабетом 2 типа: проспективное когортное исследование. *СНМЖ*, 2021; 41 (6): 91–100. doi: 10.18699/SSMJ20210611
 16. Al-Sheraji S.H., Ismail A., Manap M.Y., Mustafa S., Yusof R.M., Hassan F.A. Prebiotics as functional foods: A review. *J. Funct. Foods*, 2013; 5: 1542–1553.
 17. Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Малютина С.К., Веревкин Е.Г., Рымар О.Д. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2015; 18 (4): 59–65. doi: 10.14341/DM7174
 18. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.*, 2011; 2 (94): 1–15.
 19. Foster J.A. Gut Feelings: Bacteria and the Brain. *Cerebrum*, 2013. P. 1–15.
 20. Bech-Nielsen G.V., Hansen C.H., Hufeldt M.R., Nielsen D.S., Aasted B., Vogensen E.K., Midtvedt T., Hansen A.K. Manipulation of the gut microbiota in C57BL/6 mice changes glucose tolerance without affecting weight development and gut mucosal immunity. *Res. Vet. S.*, 2012; 92: 501–508.
 21. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage H.M., Savignac T.G., Dinan J., Bienenstock J.F., Crean J. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 16050–16055.
 22. Kobyliak N., Falalayeva T., Boyko N., Tsyryuk O., Beregova B., Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabet. Res. and Clin. Pract.*, 2018; 141: 190–199.
 23. Burokas A., Arboleya S., Moloney R.D., Peterson V.L., Clarke G., Stenton C., Dinan T.G., Cryan J.F. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol. Psychiatry*, 2017; 82 (7): 472–487.
 24. Kolida S., Tuohy K., Gibson G.R. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br. J. Nutr.*, 2002; 87 (Suppl 2): S193–S197.
 25. Kennedy P.J., Allen A.P., O'Neill A., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. Acute tryptophan depletion reduces kynurenine levels: implications for treatment of impaired visuospatial memory performance in irritable bowel syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015; 232: 1357–1371.
 26. Smith A.P., Sutherland D., Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients*, 2015; 7 (11): 8887–8896.
 27. Малютина С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В., Веревкин Е.Г., Проспективное изучение вклада артериальной гипертензии в риск сердечно-сосудистых событий. *Бюл. СО РАМН*. 2003; 4 (110): 6–10.
 28. Correa Leite M.L., Nicolosi A., Cristina S., Hauser W.A., Nappi G. Nutrition and cognitive deficit in the elderly: a population study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001; 55: 1053–1058.
 29. Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H., Shishkin S., Nikitin Yu., Marmot M. Association between Year of Birth and Cognitive Functions in Russia and the Czech Republic: Cross-Sectional Results of the HAPIEE Study. *Neuroepidemiology*, 2009; 33 (3): 231–239.
 30. Brunner E., Stallone D., Juneja M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 day diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br. J. Nutr.*, 2001; 86 (3): 405–414.
 31. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Баева В.С., Пескова Е.В. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника «Общая оценка достоверности метода». *Вопр. питания*, 1998; 67 (3): 8–13.
 32. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K., Ferrie J., Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 2012; 344: d7622.
 33. Olaya B., Bobak M., Haro J.M., Demakakos P. Trajectories of Verbal Episodic Memory in Middle-Aged and Older Adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J. Am. Geriatr Soc.*, 2017; 65 (6): 1274–1281.
 34. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255.
 35. Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Holmes M., Bobak M., Малютина С.К. Динамика когнитивных функций и их связь с уровнем образования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2018; 10 (4): 46–51.
 36. O'Grady J., O'Connor E.M., Shanah F. Review article: dietary fibre in the era of microbiome science. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2019; 49: 506–515.
 37. Code of Federal Regulations. *Health Claims: fiber-Containing Grain Products, Fruits, and Vegetables and Cancer.*, 2010; 101: 76.
 38. Ibidem. 101: 77.
 39. Park Y., Subar A.F., Hollenbeck A., Schatzkin A. Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Arch. Intern. Med.*, 2011; 171: 1061–1068.
 40. Jang J.H., Kim C.Y., Lim S.H., Yang C.H., Song K.S., Han H.S., Lee H.K., Lee J. Neuroprotective effects of Triticum aestivum L. against beta-amyloid-induced cell death and memory impairments. *Phytother. Res.*, 2010; 24: 76–84.
 41. Franco O.H., Burger H., Lebrun C.E., Peeters P.H.M., Lamberts S.W.J., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T.

- Higher dietary intake of lignans is associated with better cognitive performance in postmenopausal women. *J. Nutr.*, 2005; 135: 1190–1195.
42. Tulving E. Concepts of human memory. In: Squire Larry R., ed. *Organization and locus of change*. New York: Oxford University Press, 1991. P. 3–32.
43. Roberfroid M. Inulin-type fructans: Functional food ingredients. *J. Nutr.*, 2007; 137: 24935–25025.
44. Beck B., Pourie G. Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: Role in learning and memory. *Nutr. Rev.*, 2013; 71: 541–561.

Информация об авторах:

Сергей Владимирович Шишкин, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0511-1290, e-mail: shishkin.s34@yandex.ru

Анастасия Викторовна Титаренко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2631-8485.

Александр Константинович Кунцевич, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0002-2192-1706.

Евгений Георгиевич Веревкин, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2877-1846.

Оксана Дмитриевна Рymar, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4716-876X.

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

Information about the authors:

Sergey V. Shishkin, candidate of medical sciences, senior research fellow of the laboratory of clinico-population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0511-1290, e-mail: shishkin.s34@yandex.ru

Anastasiya V. Titarenko, candidate of medical sciences, research fellow of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2631-8485.

Alexander C. Kuntsevich, candidate of medical sciences, Research Fellow of the laboratory of clinico-population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2192-1706.

Evgeny G. Verevkin, candidate of biological sciences, Senior Research Fellow of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2877-1846.

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, the head of the laboratory of clinico-population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4716-876x.

Sofya K. Malyutina, doctor of medical sciences, the head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

Статья поступила 05.03.2023

После доработки 12.03.2023

Принята к печати 14.03.2023

Received 05.03.2023

Revision received 12.03.2023

Accepted 14.03.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-84-92

Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с кардиометаболическими факторами риска у подростков Новосибирска

Д.В. Денисова, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов ряда генов с избыточным весом и некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями в популяционной выборке подростков Новосибирска. **Материал и методы.** В 2019 г. в Новосибирске проведен популяционный скрининг репрезентативной выборки подростков (609 человек). Все дети и их родители подписали информированное согласие на обследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН. В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим исследованием. Для молекулярно-генетического анализа по таблицам случайных чисел отобрано 157 человек (75 мальчиков (47,8 %), 82 девочки (52,2 %)). Весовой статус подростков оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force). В последующем анализе сравнивались две группы: в группу 1 вошли лица с дефицитом веса и нормальной массой тела, в группу 2 – с избыточной массой тела, ожирением и экстремальным ожирением. **Результаты.** В общей группе различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* найдены по уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p = 0,024$). У девочек с генотипом AA rs9939609 обнаружена наибольшая толщина кожной складки в средней трети правого плеча. Выявлены различия у носителей разных генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* по уровню глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) ($p = 0,021$). Толщина кожной складки в средней трети правого плеча оказалась больше у девочек с генотипом CC по сравнению с носителями генотипов CT и TT ($p = 0,041$). В отдельных подгруппах у носителей разных генотипов rs10811661 гена *CDKN2A* найдены различия по содержанию ХС липопротеинов высокой плотности, ГПН и окружности талии, у носителей вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) rs2237892 гена *KCNQ1* – по концентрации триглицеридов, ГПН, ХС ЛПНП и общего ХС, у носителей ВНП rs1111875 гена *HNF1B* – по уровню общего ХС, ХС ЛПНП, окружности талии и бедер, толщине кожной складки под лопаткой, диастолическому артериальному давлению (ДАД). **Заключение.** Обнаружены ассоциации изучаемых ВНП (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) в группе в целом и в отдельных подгруппах (с разделением по индексу массы тела (ИМТ), полу), с антропометрическими и биохимическими показателями, такими как содержание общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ГПН, ДАД, окружность талии и бедер, толщина кожной складки под лопаткой и в средней трети правого плеча. Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей изучаемых ВНП между 1-й и 2-й группами не получено.

Ключевые слова: подростки, популяция, ожирение, ИМТ, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2A*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HNF1B*, rs1111875.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5, и при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Автор для переписки: Денисова Д.В., e-mail: denisovadiana@gmail.com
Для цитирования: Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с кардиометаболическими факторами риска у подростков Новосибирска. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 84–92. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-84-92

Associations of polymorphisms of some genes with cardiometabolic risk factors in adolescents from Novosibirsk

D.V. Denisova, A.A. Gurazheva, V.N. Maximov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Aim of the study was to investigate the association of polymorphisms of some genes with overweight and certain anthropometric and biochemical parameters in a population sample of adolescents in Novosibirsk. **Material and methods.** In 2019, a population-based screening of a representative sample of adolescents (609 people) was carried out in Novosibirsk. All children and their parents signed an informed consent for the examination. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS. During the examination, a questionnaire was filled out, anthropometric measurements were carried out, blood sampling was carried out, followed by a biochemical study. 157 people (75 boys (47.8 %), 82 girls (52.2 %)) were selected for molecular genetic analysis using tables of random numbers. The weight status of adolescents was assessed using the IOTF (International Obesity Task Force) criteria. The subsequent analysis compared 2 groups: 1st group included teenagers with weight deficiency and normal body weight), the 2nd – with overweight, obesity and extreme obesity). **Results.** In the general group, differences in carriers of different genotypes of the rs9939609 *FTO* gene were found in the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p = 0,024$). The girls with the AA rs9939609 genotype had the greatest average thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder. Differences were found in carriers of different genotypes rs7903146 of *TCF7L2* gene in the average fasting plasma glucose (FPG) level ($p = 0,021$). The average thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder was greater in girls carrying the CC genotype compared with carriers of the CT and TT genotypes ($p = 0,041$). In separate subgroups, in carriers of different genotypes of rs10811661 *CDKN2AB* gene were found differences in high-density lipoprotein cholesterol, FPN, and waist circumference, in nucleotide sequence variant (NSV) rs2237892 *KCNQ1* gene carriers – in triglyceride, FPG, LDL-C and total cholesterol concentration, in rs1111875 *HHEX* gene carriers – in total cholesterol, LDL-C level, waist and hip circumference, thickness of the skin fold under the scapula, diastolic blood pressure. **Conclusions.** Associations of the studied NSV (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) were found in the group as a whole and in separate subgroups (with division by body mass index, gender), with anthropometric and biochemical parameters, such as total cholesterol, triglyceride, LDL-C, FPN content, diastolic blood pressure, waist and hip circumferences, thickness of the skin fold under the scapula and in the middle third of the right shoulder. There were no statistically significant differences in the frequencies of studied NVS genotypes and alleles between the 1st and 2nd groups.

Keywords: adolescents, population, obesity, body mass index, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HEX*, rs1111875.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment “Epidemiological monitoring the health status of the population and studying the molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, reg. No. 122031700094-5; and with the support of RFBR grant No. 19-013-00800 “Longterm trends of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors in the increase in the prevalence of obesity in Russia”.

Correspondence: Denisova D.V., e-mail: denisovadiana@gmail.com

Citation: Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with cardiometabolic risk factors in adolescents from Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 84–92. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-84-92

Введение

Ожирение входит в число ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, гипертоническая болезнь), но и таких хронических болезней, как сахарный диабет, рак, желчнокаменная болезнь. Число детей и подростков с ожирением за последние 20 лет увеличилось в 2 раза. Важным фактором риска его развития является генетическая предрасположенность [1–4]. В онлайн-каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевому слову «obesity» находится 738 записей [5]. Поиск генов и вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с ожирением как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжается. В настоящее время в базе Phenopedia зарегистрировано 2211 генов, проверенных на ассоциацию с ожирением [6]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, как и по другим многофакторным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привел к разработке алгоритмов ведения пациентов, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом. Наиболее изученным является ген *FTO*. В последние годы активно изучается роль полиморфизма генов *TCF7L2*, *KCNQ1*, *HHEX*, *CDKN2A/B* и близлежащих локусов, также связанных с предрасположенностью к ожирению, при этом результаты существенно различаются в зависимости от этнических, половых, возрастных характеристик групп, критериев включения и исключения. Исследования, выполненные на основе популяционных выборок, представляют особый интерес. Вклад наследственности в формирование большинства фенотипов выше у молодых людей по сравнению с пожилыми. Эти представления и стали отправной точкой в проведении настоящего исследования.

Материал и методы

В 2019 г. в Новосибирске проведен популяционный скрининг репрезентативной выборки подростков (609 человек, 249 мальчиков (40,9 %), 360 девочек (59,1 %)). Для молекулярно-генетического анализа по таблицам случайных чисел было отобрано 157 человек (75 мальчиков (47,8 %), 82 девочки (52,2 %)). Во время скрининга все дети и их родители подписывали информированное согласие на обследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН. Весовой статус подростков оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force), согласно которым индекс массы тела (ИМТ) детей до 18 лет делится на пять категорий с учетом возраста и пола: дефицит веса, нормальная масса тела, избыточная масса тела, ожирение, экстремальное ожирение. В последующем анализе сравнивались две группы: в группу 1 вошли лица с дефицитом веса и нормальной массой тела, в группу 2 – с избыточной массой тела, ожирением и экстремальным ожирением. Такой подход обусловлен очень низкой распространенностью ожирения и экстремального ожирения в исследуемой выборке подростков. В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим и молекулярно-генетическим исследованием. Рост измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Массу тела, для измерения которой использовали выверенные рычажные медицинские весы, регистрировали с точностью до 100 г. Измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов (Thermo Fisher Scientific, США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия).

Проводилось типирование генов *FTO* (rs9939609), *TCF7L2* (rs7903146), *CDKN2A/B* (rs10811661), *KCNQ1* (rs2237892), *HHEX* (rs1111875). Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific).

При статистической обработке результатов данные проверяли на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. Для каждой переменной оценивали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный размах [25 %; 75 %]. Различия количественных и номинальных данных оценивали с помощью соответственно критерия Манна – Уитни и критерия χ^2 по Пирсону. Антропометрические показатели у носителей разных генотипов сравнивали с помощью теста Краскела – Уоллиса. Для изучения связей между переменными использовали процедуры одно-

факторной и многофакторной логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение частот генотипов в общей группе всех пяти исследованных полиморфизмов находится в равновесии Харди – Вайнберга. На начальном этапе анализа с помощью таблиц сопряженности оценили различия по частотам генотипов 5 ОНП между 1-й и 2-й группами (таблица). Статистически значимых различий между группами не получено.

В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* обнаружены по содержанию ХС ЛПНП ($p = 0,024$): наименьший уровень ХС ЛПНП – у носителей генотипа АТ ($p = 0,008$), у подростков с генотипом АА он заметно выше ($p = 0,016$), но не отличается от величины показателя у носителей генотипа ТТ. При разделении по полу обнаруживаются противоположные тенденции в зависимости от пола: у мальчиков с генотипом АА концентрация ХС ЛПНП заметно выше, чем у носителей двух других генотипов ($p = 0,016$), между генотипами АТ и ТТ различий нет, тогда как у девочек уровень ХС ЛПНП выше у носительниц генотипа ТТ ($p = 0,022$) по сравнению с двумя другими генотипами, между которыми различий не обнаружено. Кроме того, при разделении по

полу у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* обнаружены статистически значимые различия по средней толщине кожной складки в средней трети правого плеча ($p = 0,049$; наибольшая при генотипе АА) у девочек.

В тесте Краскела – Уоллиса статистически значимые различия у носителей генотипов СС, СТ и ТТ rs7903146 гена *TCF7L2* найдены по уровню ГПН ($p = 0,021$), составившему $5,31 \pm 0,52$, $5,55 \pm 0,66$ и $5,05 \pm 0,55$ ммоль/л соответственно. Обращает на себя внимание то, что содержание ГПН больше у носителей гетерозиготного генотипа ($p = 0,013$), хотя можно было бы ожидать этого у носителей генотипа риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа – ТТ, у которых концентрация ГПН оказалась наименьшей. При разделении по полу обнаружено, что уровень ГПН у носительниц генотипа СС ($5,18 \pm 0,49$ ммоль/л) был достоверно меньше, чем у девочек с генотипами СТ + ТТ ($5,52 \pm 0,75$ ммоль/л) ($p = 0,019$, тест Манна – Уитни, это согласуется с представлениями о генотипе СС как условно протективном в отношении развития СД 2 типа. В то же время у мальчиков-носителей при аналогичном сравнении различия отсутствуют (соответственно $5,48 \pm 0,48$ и $5,46 \pm 0,59$ ммоль/л). Толщина кожной складки в средней трети правого плеча в миллиметрах больше у девочек с генотипом СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ($p = 0,041$). У мальчиков-носителей генотипа СТ рост выше ($p = 0,011$), а уровень ТГ ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТТ ($p = 0,039$).

Частоты генотипов ОНП в группах с нормальным и повышенным ИМТ, n (%)
Frequency of SNP genotypes in groups with normal and elevated body mass index, n (%)

ОНП / SNP	Генотип / Genotype	Дефицит веса и нормальная масса тела, 1-я группа / Underweight and normal body weight, group 1	Избыточная масса тела и ожирение, 2-я группа / Overweight and obesity, group 2	p
<i>FTO</i> rs9939609	АА	14 (17,9)	15 (19,2)	0,277
	АТ	48 (61,5)	39 (50,0)	
	ТТ	16 (20,5)	24 (30,8)	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	СС	43 (55,1)	49 (62,0)	0,594
	СТ	30 (38,5)	27 (34,2)	
	ТТ	5 (6,4)	3 (3,8)	
<i>CDKN2AB</i> rs10811661	СС	4 (5,1)	1 (1,3)	0,340
	СТ	20 (25,6)	24 (30,4)	
	ТТ	54 (69,2)	54 (68,4)	
<i>KCNQ1</i> rs2237892	СС	68 (87,2)	64 (81,0)	0,462
	СТ	9 (11,5)	12 (15,2)	
	ТТ	1 (1,3)	3 (3,8)	
<i>HHEX</i> rs1111875	СС	31 (40,8)	23 (29,9)	0,342
	СТ	38 (50,0)	44 (57,1)	
	ТТ	7 (9,2)	10 (13,0)	

Различий частот генотипов и аллелей rs10811661 гена *CDKN2AB* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. В группе с дефицитом веса и нормальной массой тела в тесте Краскела – Уоллиса статистически значимо отличается уровень ХС ЛПВП ($p = 0,049$) у носителей разных генотипов rs10811661: самый низкий – у подростков с генотипом СС, самый высокий – у носителей генотипа СТ. В группе с избыточной массой тела и ожирением статистически значимые различия обнаружены по содержанию ГПН ($p = 0,047$): у лиц с генотипом СТ оно было наиболее высоким, при наличии генотипа СС – самым низким. При разделении групп по полу оказалось, что статистически значимые различия между носителями генотипов rs10811661 по уровню ГПН имеются только у девочек с избыточной массой тела и ожирением ($p = 0,006$). Различия по ОТ найдены тоже только в этой группе ($p = 0,040$) (максимальная – у носительниц генотипа ТТ).

Различий частот генотипов и аллелей rs2237892 гена *KCNQ1* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. Носители разных генотипов достоверно различались по содержанию ТГ ($p = 0,039$) и ГПН ($p = 0,049$) (тест Краскела – Уоллиса). Наименьший уровень ТГ оказался у носителей гетерозиготного генотипа СТ (между лицами с генотипами СС и ТТ различий не было), минимальная концентрация ГПН была у носителей генотипа СС с тенденцией к росту уровня ГПН в ряду генотипов СС → СТ → ТТ. При разделении по полу статистически значимых различий у носителей генотипов СС, СТ и ТТ в тесте Краскела – Уоллиса не получено. В группе с дефицитом веса и нормальной массой тела в тесте Краскела – Уоллиса носители разных генотипов достоверно различаются только по концентрации ТГ ($p = 0,027$), и если в общей группе наименьший уровень был у носителей гетерозиготного генотипа СТ, то в 1-й группе минимальное значение оказалось у гомозигот ТТ, среднее – у гетерозигот СТ и наибольшее – у гомозигот СС. При разделении по полу в 1-й группе обнаружены значимые отличия между носителями разных генотипов по содержанию ТГ у девочек ($p = 0,038$) и ХС ЛПНП у мальчиков ($p = 0,049$), тогда как во 2-й группе различия выявлены только у мальчиков ($p = 0,048$) по уровню ХС.

Различий частот генотипов и аллелей rs1111875 гена *HHEX* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. Имеется тенденция к снижению частоты носительства генотипа СС в группе девочек с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой с дефицитом веса и нормальной массой тела (соответственно 25 и 44 %), между группами мальчиков различия от-

сутствуют. В общей группе в тесте Краскела – Уоллиса носители генотипов rs1111875 статистически значимо различаются по уровню ОХС ($p = 0,039$) и ОТ ($p = 0,043$). Минимальное содержание ОХС оказалось в группе носителей генотипа СТ, а максимальное – у подростков с генотипом ТТ, самые высокие и низкие значения ОТ обнаружены в группе носителей генотипа СТ и СС соответственно. При разделении на группы оказалось, что статистически значимые отличия между носителями генотипов rs1111875 по содержанию ХС имеются только у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением ($p = 0,014$), а различия по величине ОТ сохраняются только в группе мальчиков с дефицитом веса и нормальной массой тела ($p = 0,004$). В этой же группе имеются различия по ОБ ($p = 0,026$), однако самые низкие значения обнаружены в группе носителей генотипа СТ, а самые высокие – при генотипе ТТ. У девочек с избыточной массой тела и ожирением частота сердечных сокращений достоверно меньше у носительниц генотипа СС, чем при генотипах СТ и ТТ ($p = 0,021$). Сравнение с помощью теста Манна – Уитни показало, у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением, носителей генотипа СТ, концентрация ОХС, ХС-ЛПНП и диастолическое артериальное давление (АД) меньше, чем у носителей генотипов СС и ТТ ($p = 0,010$, $p = 0,027$ и $p = 0,037$ соответственно). Кроме того, у носителей генотипа СТ мужского пола с дефицитом веса и нормальной массой тела обнаружены меньшие значения ОТ ($p = 0,007$) и ОБ ($p = 0,025$) по сравнению с носителями двух других генотипов. При дальнейшем сравнении носителей генотипа ТТ и двух других генотипов статистически значимые различия обнаружены по уровню ОХС у мальчиков независимо от ИМТ ($p = 0,48$ в группе 1 и $p = 0,019$ в группе 2), только в группе мальчиков с дефицитом веса и нормальной массой тела по ОТ ($p = 0,004$) и ОБ ($p = 0,025$). Только в группе девочек с избыточной массой тела и ожирением толщина кожной складки под лопаткой оказалась меньше у носительниц генотипа ТТ по сравнению с носительницами двух других генотипов ($p = 0,038$).

Обсуждение

Ген *FTO* ассоциируется с разными формами ожирения у людей. С момента открытия гена *FTO* в 2007 г. роль в регулировании массы тела и предрасположенности к ожирению была подтверждена в целом ряде независимых исследований в разных популяциях, а также в больших полногеномных ассоциативных исследованиях [5, 6]. Экспрессируется ген *FTO* во многих

тканях человека, особенно в большом количестве — в головном мозге, печени и островках поджелудочной железы [1]. Согласно результатам недавних исследований, ген *FTO* показывает ассоциацию с ожирением, метаболическим синдромом как у детей, так и у взрослых [2, 3]. По данным нашего исследования, в общей группе обнаружена ассоциация с содержанием ХС ЛПНП (наименьший уровень ХС ЛПНП — у носителей генотипа АТ, достоверно больший — у подростков с генотипом АТ). У молодых людей 25–35 лет из популяции города Новосибирска самая высокая концентрация ХС ЛПНП также наблюдалась у носителей генотипа АА [7], тогда как у детей в Турции rs9939609 ассоциирован с ХС ЛПВП и ТГ [4]. Кроме того, статистически значимые различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* выявлены по средней толщине кожной складки в средней трети правого плеча ($p = 0,049$; наибольшая при генотипе АА) у девочек.

По данным литературы, аллель А связан не только с увеличением ИМТ, повышенным потреблением энергии, регуляцией аппетита через снижение чувства сытости, но даже с уменьшением объема мозга у пожилых [8]. Кроме того, есть данные о значительном взаимодействии между *FTO*, депрессией и ИМТ: депрессия увеличивает влияние *FTO* на ИМТ [9]. В нашем исследовании не оценивалось наличие депрессии у подростков, поэтому нет возможности проверить эти ассоциации на нашей популяции. При сравнении частот генотипов rs9939609 гена *FTO* в 1-й и 2-й группах различий не получено. По данным метаанализа 2021 г., ассоциация с ожирением rs9939609 показана только в четырех из 12 исследований [10]. В одном из включенных в него исследований связали аллель А с защитным эффектом в отношении ожирения, хотя в большинстве работ показана его ассоциация с повышенным риском развития ожирения. В нашем анализе у молодых людей 25–35 лет из популяции Новосибирска носительство генотипа АА связано с ожирением [7]. У подростков же такой ассоциации не обнаружено. Возможно, это обусловлено тем, что при мультифакториальных заболеваниях недостаточно вклада одного и даже нескольких полиморфизмов для развития патологического фенотипа, необходимо неблагоприятное воздействие ряда средовых факторов нередко в течение продолжительного времени. Трудно сказать, подвергаются ли подростки меньшему воздействию внешних факторов, скорее всего, это обусловлено недостаточным временем воздействия этих факторов для развития фенотипа.

Ген *TCF7L2*, расположенный на 10-й хромосоме, кодирует транскрипционный фактор,

который является составной частью сигнального пути Wnt, участвующего в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе β -клеток поджелудочной железы [11]. Это один из главных генов, вносящих заметный вклад в развитие СД 2 типа [12–14]. Также показана связь этого ОНП с некоторыми факторами риска инфаркта миокарда (АД, содержание липидов крови, секреция инсулина) [15–18]. В нашем исследовании в тесте Краскела – Уоллиса статистически значимые различия у носителей разных генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* обнаружены по уровню ГПН. Как сказано выше, неожиданным оказался тот факт, что он выше у носителей гетерозиготного генотипа СТ, хотя можно было бы ожидать его у носителей генотипа риска развития СД 2 типа – ТТ, в то время как у носителей генотипа риска развития СД 2 типа ТТ он оказался минимальным. У девочек-носительниц генотипа СС содержание ГПН было наименьшим, что согласуется с представлениями о генотипе СС как условно протективном в отношении развития СД 2 типа. Толщина кожной складки в средней трети правого плеча больше у девочек с генотипом СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ. Уровень ТГ у мальчиков-носителей генотипа СТ ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТТ ($p = 0,039$).

Ген *CDKN2A/B*, расположенный на 9-й хромосоме, кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2 А/В типа, участвующий в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференциации клеток. ОНП rs10811661 по результатам большого количества работ связан с СД 2 типа [15, 16, 19], в том числе и в популяции Новосибирска в возрастной подгруппе 45–69 лет [20]. Относительно заболеваний сердечно-сосудистой системы данные противоречивы, на китайской популяции в большом когортном исследовании (3164 человека) показана связь rs10811661 с ИБС ($p = 0,002$, аллель Т) [21], в то же время в более ранних исследованиях на больших выборках в Исландии и Италии такая связь не обнаружена [22, 23]. В популяции Новосибирска в возрастной подгруппе 45–69 лет ассоциация с инфарктом миокарда не обнаружена [18]. В нашем исследовании различий частот генотипов и аллелей между 1-й и 2-й группами подростков не выявлено, хотя ранее при исследовании на выборке молодых людей 25–35 лет жителей г. Новосибирска установлены статистически значимые различия между лицами с ожирением и избыточным ИМТ [7]. В исследовании, выполненном в Китае, показана связь этого ОНП с ожирением, ИМТ, ОТ [24]. В нашей работе установлена ассоциация этого ВНП с окру-

ностью талии, а также с уровнем ХС ЛПВП и ГПН.

Ген *KCNQ1* расположен на 11-й хромосоме, кодирует белок, который играет ключевую роль в реполяризации сердечного потенциала действия, а также в транспортировке воды и соли в эпителиальных тканях. Белок *KCNQ1* состоит из 676 аминокислот, имеет пористую структуру, что обеспечивает его высокую селективность по отношению к калию. Ген *KCNQ1* экспрессируется в сердце, внутренней полости уха, сосудистой оболочке предстательной железы, почках, тонкой кишке и лейкоцитах периферической крови, а также в островках Лангерганса, участвуя в регуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Установлена связь полиморфизма rs2237892, расположенного в 15 интроне гена *KCNQ1* (замена цитозина на тимин), с повышенным риском развития СД 2 типа [20, 25]. В Пекинском исследовании детского и подросткового метаболического синдрома, учитывающего избыточный вес, установлено, что ассоциации ВНП гена *KCNQ1* с метаболически здоровым ожирением могут быть опосредованы механизмами, отличными от секреции инсулина [26]. Обнаружено, что систолическое АД ($p = 0,015$), гипертоническая болезнь ($p = 0,037$) ассоциированы с генотипом СС [16]. Метаанализ, объединяющий результаты нескольких исследований, проведенных в Китае, Японии, Сингапуре, Южной Корее, Тайване, на Филиппинах и в США для определения новых локусов ИМТ и подтверждений ранее установленных ассоциаций с ИМТ, свидетельствует о наличии связи rs2237892 гена *KCNQ1* с СД 2 типа в обеих азиатских и европейских популяциях, а также с уровнем инсулина натощак, секрецией инсулина и ИМТ. Показано, что корректировка ИМТ в моделях логистической регрессии усиливает, а не ослабляет ассоциацию rs2237892 с СД 2 типа [27]. Нами не обнаружено различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ ни у подростков, ни в группе молодых людей [7], но показана ассоциация rs2237892 с уровнем ТГ, ГПН, ХС ЛПНП, ОХС.

ОНП rs1111875 расположен на 10-й хромосоме, ближайший ген — *HNFX*. В ряде исследований выявлена его связь с СД 2 типа [28, 29], хотя не удалось обнаружить ассоциацию с высвобождением инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, также как и с антропометрическими данными (возраст, масса тела, рост, ИМТ, жировые отложения, ОТ и ОБ) [30]. В нашем исследовании найдена ассоциация этого ВНП с содержанием ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, диастолическим АД, ОТ и ОБ, толщиной кожной складки под лопаткой.

Заключение

Обнаружены ассоциации изучаемых ВНП (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) в группе в целом и в отдельных подгруппах (с разделением по ИМТ, полу) с антропометрическими и биохимическими показателями, такими как содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, диастолическое АД, ОТ и ОБ, толщина кожной складки под лопаткой и в средней трети правого плеча.

Список литературы

1. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007; 316 (5826): 889–894. doi: 10.1126/science.1141634. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17434869; PMCID: PMC2646098.
2. Dastgheib S.A., Bahrami R., Setayesh S., Salari S., Mirjalili S.R., Noorishadkam M., Sadeghizadeh-Yazdi J., Akbarian E., Neamatzadeh H. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and *FTO* rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2021; 15 (5): 102234. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102234. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34364300.
3. Nagrani R., Foraita R., Gianfagna F., Iacoviello L., Marild S., Michels N., Molnár D., Moreno L., Russo P., Veidebaum T., Ahrens W., Marron M. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I. Family study and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2020; 10 (1): 7189. doi: 10.1038/s41598-020-64031-2. PMID: 32346024; PMCID: PMC7188794.
4. Inandiklioğlu N., Yaşar A. Association between rs1421085 and rs9939609 Polymorphisms of Fat Mass and Obesity-Associated Gene with High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride in Obese Turkish Children and Adolescents. *J. Pediatr. Genet.*, 2021; 10 (1): 9–15. doi: 10.1055/s-0040-1713154. Epub 2020 Jun 10. PMID: 33552632; PMCID: PMC7853911.
5. http://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=obesity
6. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phenoPedia.action?firstQuery=Obesity&cuiID=C0028754&typeSubmit=GO&check=y&which=2&pubOrderType=pubD>
7. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*,

- 2021; 17 (4): 35–42. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42> [Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42>]
8. Ho A.J., Stein J.L., Hua X., Leow A.D., Toga A.W., Saykin A.J., Shen L., Foroud T., Pankratz N., Huentelman M.J., Craig D.W., Gerber J.D., Allen A.N., Corneveaux J.J., Dechairo B.M., Potkin S.G., Weiner M.W., Thompson P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107 (18): 8404–8409. doi: 10.1073/pnas.0910878107. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404173; PMCID: PMC2889537.
 9. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milanesechi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J., Bergmann S., Boomsma D.I., Craddock N., Gill M., Holsboer F., Hottenga J.J., Korszun A., Kutalik Z., Lucae S., Maier W., Mors O., Müller-Myhsok B., Owen M.J., Penninx B.W.J.H., Preisig M., Rice J., Rietschel M., Tozzi F., Uher R., Vollenweider P., Waeber G., Willemssen G., Craig I.W., Farmer A.E., Lewis C.M., Breen G., McGuffin P. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *Br. J. Psychiatry*, 2017; 211 (2): 70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475. Epub 2017 Jun 22. Erratum in: *Br. J. Psychiatry*, 2017 Dec; 211 (6): 401. PMID: 28642257; PMCID: PMC5537566.
 10. Resende C.M.M., Silva H.A.M.D., Campello C.P., Ferraz L.A.A., de Lima E.L.S., Beserra M.A., Muniz M.T.C., da Silva L.M.P. Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition*, 2021; 91–92: 111474. doi: 10.1016/j.nut.2021.111474. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34628278.
 11. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol. Endocrinol.*, 2008; 22 (11): 2383–2392. doi: 10.1210/me.2008-0135
 12. Palmer N.D., Hester J.M., An S.S., Adeyemo A., Rotimi C., Langefeld C.D., Freedman B.I., Ng M.C., Bowden D.W. Resequencing and analysis of variation in the TCF7L2 gene in African Americans suggests that SNP rs7903146 is the causal diabetes susceptibility variant. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 662–668. doi: 10.2337/db10-0134
 13. Cruz M., Valladares-Salgado A., Garcia-Mena J., Ross K., Edwards M., Angeles-Martinez J., Ortega-Camarillo C., de la Peca J.E., Burguete-Garcia A.I., Wachter-Rodarte N., Ambriz R., Rivera R., D'artote A.L., Peralta J., Parra E.J., Kumate J. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; 26 (4): 261–270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1082>
 14. Wang J., Kuusisto J., Vanttinen M., Kuulasmaa T., Lindström J., Tuomilehto J., Uusitupa M., Laakso M. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia*, 2007; 50 (6): 1192–1200. doi: 10.1007/s00125-007-0656-6
 15. Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., Garcia-Rios A., Phillips C.M., Williams C.M., Gulseth H.L., Helal O., Blaak E.E., Kiec-Wilk B., Basu S., Drevon C.A., Defoort C., Saris W.H., Wybranska I., Riserus U., Lovegrove J.A., Roche H.M., Lopez-Miranda J. Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis*, 2011; 214 (1): 110–116. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.027
 16. Han X., Luo Y., Ren Q., Zhang X., Wang F., Sun X., Zhou X., Ji L. Implication of genetic variants near SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGFBP2, FTO, TCF2, KCNQ1, and WFS1 in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 11: 81. doi: 10.1186/1471-2350-11-81
 17. Melzer D., Murray A., Hurst A.J., Weedon M.N., Bandinelli S., Corsi A.M., Ferrucci L., Paolisso G., Guralnik J.M., Frayling T.M. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC Med.*, 2006; 4: 34.
 18. Орлов П.С., Куликов И.В., Устинов С.Н. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда // Бюл. СО РАМН, 2011; 5: 19–24. [Orlov P.S., Kulikov I.V., Ustinov S.N. Association analysis of some single nucleotide polymorphic markers of type 2 diabetes mellitus with myocardial infarction // *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 5: 19–24 (in Russ.)]
 19. Kang E.S., Kim M.S., Kim C.H., Nam C.M., Han S.J., Hur K.Y., Ahn C.W., Cha B.S., Kim S.I., Lee H.C., Kim Y.S. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation*, 2009; 88 (5): 693–698.
 20. Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета второго типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2015; 35 (2): 74–79. [Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V. Study of associations of new genetic markers of type 2 diabetes mellitus in the West Siberian Caucasoid population. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2015; 35 (2): 74–79 (in Russ.)]
 21. Cheng X., Shi L., Nie S., Wang F., Li X., Xu C., Wang P., Yang B., Li Q., Pan Z., Li Y., Xia H., Zheng C., Ke Y., Wu Y., Tang T., Yan X., Yang Y., Xia N., Yao R., Wang B., Ma X., Zeng Q., Tu X., Liao Y., Wang Q.K. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 680–684.
 22. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P., Grétarsdóttir S., Steinthorsdóttir V., Manolescu A., Jones G.T., Rinkel G.J., Blankensteijn J.D., Ronkainen A., Jääskeläinen J.E., Kyo Y., Lenk G.M., Sakalishan N., Kostulas K., Gottsäter A., Flex A., Stefansson H., Hansen T., Andersen G., Weinsheimer S., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Shah S.H., Quyyumi A.A., Granger C.B., Reilly M.P., Austin H., Levey A.I., Vaccarino V., Palsdóttir E., Walters G.B., Jónsdóttir T., Snorraddóttir S., Magnúsdóttir D.,

- Gudmundsson G., Ferrell R.E., Sveinbjornsdottir S., Hernesniemi J., Niemelä M., Limet R., Andersen K., Sigurdsson G., Benediktsson R., Verhoeven E.L., Teijink J.A., Grobbee D.E., Rader D.J., Collier D.A., Pedersen O., Pola R., Hillert J., Lindblad B., Valdimarsson E.M., Magnadottir H.B., Wijmenga C., Tromp G., Baas A.F., Ruigrok Y.M., van Rij A.M., Kuivaniemi H., Powell J.T., Matthiasson S.E., Gulcher J.R., Thorgeirsson G., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.*, 2008; 40 (2): 217–224. doi: 10.1038/ng.72. Epub 2008 Jan 6.
23. Gori F., Specchia C., Pietri S., Crociati L., Barlera S., Franciosi M., Nicolucci A., Signorini S., Brambilla P., Franzosi M.G. Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 11: 60. doi.org/10.1186/1471-2350-11-60
 24. Liu J., Wang L., Qian Y. Analysis of the interaction effect of 48 SNPs and obesity on type 2 diabetes in Chinese Hans. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2020; 8 (2): e001638. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001638. PMID: 33203726; PMCID: PMC7674088.
 25. Li Y.Y., Wang X.M., Lu X.Z. KCNQ1 rs2237892 C → T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients. *J. Cell Mol. Med.*, 2014; 18 (2): 274–282. doi: 10.1111/jcmm.12185. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24373634; PMCID: PMC3930414.
 26. Li L., Yin J., Cheng H., Wang Y., Gao S., Li M., Grant S.F., Li C., Mi J., Li M. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101 (4): 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26913634.
 27. Wen W., Zheng W., Okada Y., Takeuchi F., Tabara Y., Hwang J.Y., Dorajoo R., Li H., Tsai F.J., Yang X., He J., Wu Y., He M., Zhang Y., Liang J., Guo X., Sheu W.H., Delahanty R., Guo X., Kubo M., Yamamoto K., Ohkubo T., Go M.J., Liu J.J., Gan W., Chen C.C., Gao Y., Li S., Lee N.R., Wu C., Zhou X., Song H., Yao J., Lee I.T., Long J., Tsunoda T., Akiyama K., Takashima N., Cho Y.S., Ong R.T., Lu L., Chen C.H., Tan A., Rice T.K., Adair L.S., Gui L., Allison M., Lee W.J., Cai Q., Isomura M., Umemura S., Kim Y.J., Seielstad M., Hixson J., Xiang Y.B., Isono M., Kim B.J., Sim X., Lu W., Nabika T., Lee J., Lim W.Y., Gao Y.T., Takayanagi R., Kang D.H., Wong T.Y., Hsiung C.A., Wu I.C., Juang J.M., Shi J., Choi B.Y., Aung T., Hu F., Kim M.K., Lim W.Y., Wang T.D., Shin M.H., Lee J., Ji B.T., Lee Y.H., Young T.L., Shin D.H., Chun B.Y., Cho M.C., Han B.G., Hwu C.M., Assimes T.L., Absher D., Yan X., Kim E., Kuo J.Z., Kwon S., Taylor K.D., Chen Y.D., Rotter J.I., Qi L., Zhu D., Wu T., Mohlke K.L., Gu D., Mo Z., Wu J.Y., Lin X., Miki T., Tai E.S., Lee J.Y., Kato N., Shu X.O., Tanaka T. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23 (20): 5492–5504. doi: 10.1093/hmg/ddu248. Epub 2014. PMID: 24861553; PMCID: PMC4168820.
 28. Li C., Shen K., Yang M., Yang Y., Tao W., He S., Shi L., Yao Y., Li Y. Association between single nucleotide polymorphisms in CDKAL1 and HHEX and type 2 diabetes in chinese population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2021; 13: 5113–5123. doi: 10.2147/DMSO.S288587. PMID: 33447064; PMCID: PMC7801916.
 29. Liju S., Chidambaram M., Mohan V., Radha V. Impact of type 2 diabetes variants identified through genome-wide association studies in early-onset type 2 diabetes from South Indian population. *Genomics Inform.*, 2020; 18 (3): e27. doi: 10.5808/GI.2020.18.3.e27. Epub 2020 Sep 9. PMID: 33017871; PMCID: PMC7560451.
 30. Staiger H., Stancáková A., Zilinskaite J., Vänttinen M., Hansen T., Marini M.A., Hammarstedt A., Jansson P.A., Sesti G., Smith U., Pedersen O., Laakso M., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the HHEX locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*, 2008; 57 (2): 514–517. doi: 10.2337/db07-1254. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039816.

Сведения об авторах:

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Анна Александровна Гуражева, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna@mail.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Anna A. Gurazheva, researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna@mail.ru

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 12.03.2023

После доработки 22.03.2023

Принята к печати 11.04.2023

Received 12.03.2023

Revision received 22.03.2023

Accepted 11.04.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-93-106

Факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда

Д.Ю. Седых, О.Л. Барбараш

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Аннотация

Цель исследования – проанализировать факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда (ИМ). **Материал и методы.** В течение госпитализации собраны данные медицинской документации и анкет для выяснения различных характеристик 150 больных с ИМ. Медико-социальная готовность к лечению оценивалась по методике С.В. Давыдова с вычислением интегрального показателя приверженности к лечению (ИППКЛ). Через 6 месяцев проведен анализ витального статуса, частоты и структуры госпитализаций, приема основных групп препаратов, достижения целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья, регулярности и профиля специалиста диспансерного наблюдения. В заключение идентифицировались факторы, влияющие на величину ИППКЛ, а также связанные с достижением целевых показателей кардиоваскулярного здоровья. **Результаты.** Через 6 месяцев после ИМ четыре (2,7 %) пациента умерли по причине сердечно-сосудистых заболеваний, у 24 (16 %) зарегистрирован эпизод госпитализации. ИППКЛ в стационаре составил 5 (4; 8) баллов (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), у 79 (52,6 %) определен как низкий. Приверженность выживших пациентов к терапии спустя полгода была высокой: 142 (97,3 %) принимали дезагреганты, по 138 (94,5 %) – бета-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 139 (95,2 %) – статины. Вместе с тем только 56 (69,1 %) человек достигли целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), 118 (80,8 %) – целевого показателя артериального давления, 95 (65,1 %) – целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое. Лишь около половины (56,8 %) пациентов с ИМ регулярно совершали визиты амбулаторного наблюдения, при этом только 38,5 % – к кардиологу. Пациенты с недостижимыми целевыми значениями содержания ЛПНП и ЧСС имели более низкий исходный ИППКЛ ($p = 0,038$ и $p = 0,029$ соответственно), реже сообщали о регулярном диспансерном наблюдении после ИМ ($p < 0,001$). У лиц без достижения целевой ЧСС также низким был показатель готовности оплачивать лечение ($p = 0,041$), а диспансерное наблюдение в 4,2 раза чаще проходило у фельдшера ($p = 0,021$). Выявление высоких значений ИППКЛ ассоциировалось с отсутствием у пациента склонности к медико-социальной изоляции, выявлением высокой медико-социальной информированности, доверием к терапевтической стратегии врача, готовностью оплачивать лечение, высокой медико-социальной коммуникабельностью, наличием дислипидемии в анамнезе, отсутствием в течение года пассивного курения, участием во втором этапе реабилитации, работой на момент ИМ или поздним возрастом начала употребления алкоголя. Низкий ИППКЛ ассоциировался с проживанием пациента в городе, развитием ИМ с зубцом Q, длительным стажем курения сигарет. **Заключение.** Среди факторов, влияющих на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста после ИМ, выделены определенные показатели медико-социальной готовности к лечению на момент госпитализации, а также социально-экономические и клинико-анамнестические характеристики. Их идентификация должна быть внедрена в реальную клиническую практику, способствуя оптимизации мероприятий вторичной профилактики и амбулаторного наблюдения пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, возраст, готовность к лечению, приверженность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (№ 0419-2022-0002)».

Автор для переписки: Седых Д.Ю., e-mail: md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 93–106. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-93-106

Factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction

D.Yu. Sedykh, O.L. Barbarash

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia*

Abstract

Aim of the study was to analyze the factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction (MI). **Material and methods.** During hospitalization, data of 150 patients with MI were collected using medical records and questionnaires. Social treatment readiness was assessed using the S.V. Davydov method with the calculation of treatment adherence (TA) score. After 6 months, the vital status, frequency and causes of hospitalizations, intake of the main groups of drugs, achievement of cardiovascular health target, frequency of regular medical check-up and the type of specialist conducting it were analyzed. In conclusion, the factors affecting the TA score were identified, as well as factors related to the achievement of cardiovascular health targets. **Results.** 6 months after MI, 4 (2.7 %) patients died due to cardiovascular diseases, 24 (16 %) were hospitalized. The inpatient TA score was 5 (4; 8) (median (lower quartile; upper quartile)), in 79 (52.6 %) patients it was low. The adherence of the surviving patients to treatment after six months was high: 142 (97.3 %) were taking disaggregants, 138 (94.5 %) were taking beta-blockers and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, 139 (95.2 %) were taking statins. However, only 56 (69.1 %) patients achieved target levels of low-density lipoproteins (LDL); 118 (80.8 %) patients achieved target levels of blood pressure, 95 (65.1 %) patients achieved target levels of heart rate (HR) at rest. Only about half (56.8 %) of patients with MI had regular medical check-ups, and only 38.5 % visited cardiologist. Patients who did not achieve target levels of LDL and HR had lower baseline TA score ($p = 0.038$ and $p = 0.029$, respectively), they showed up to fewer regular medical check-ups after MI ($p < 0.001$). In patients who did not achieve target HR, the indicator of willingness to pay for treatment was low ($p = 0.041$), and regular medical check-ups were 4.2 more likely to be performed by a paramedic ($p = 0.021$). High-score TA was associated with the patient's lack of propensity for social isolation, high social awareness, trust in the therapeutic treatment, willingness to pay for treatment, high sociability, dyslipidemia in history, the absence of passive smoking during the year, undergoing stage 2 of stroke recovery, working at the time of MI or the late age at onset of alcohol consumption. Low TA score was associated with the patient being the resident in the city, Q-wave MI, and a long-term smoking. **Conclusions.** Among the factors affecting treatment adherence in working-age patients with MI, certain indicators such as medical and social treatment readiness throughout hospitalization, and social, economic and clinical anamnestic characteristics are highlighted. The identification of these factors should be implemented in real clinical practice to improve secondary prevention and outpatient follow-up.

Keywords: myocardial infarction, age, readiness for treatment, adherence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. Work within the fundamental theme "Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (№ 0419-2022-0002)".

Correspondence: Sedykh D.Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru

Citation: Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 93–106. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-93-106

Введение

В Российской Федерации, как и во всем мире, значительную долю в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимает ишемическая болезнь сердца [1]. В рамках реализации стратегии снижения смертности от инфаркта миокарда (ИМ) приоритетным становится неукоснительное следование пациентами рекомендациям по немедикаментозному и медикаментозному лечению [2–4].

Вопрос приверженности к лечению после ИМ продолжает оставаться актуальным, несмотря на внедрение и реализацию в регионах принципа льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО), согласно которому после острого коронарного события, начиная с момента выписки из стационара и на протяжении последующих двух лет, пациентам выдаются жизненно важные группы препаратов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства» (зарегистрирован 27.10.2022 № 70725)). Однако, несмотря на существование ЛЛО и его потенциал в повышении приверженности к лечению, существенных изменений в достижении целевых индикаторов сердечно-сосудистого здоровья не произошло.

Научно-медицинскому сообществу необходимо четкое понимание факторов, потенциально влияющих на медико-социальную готовность пациентов к последующему лечению, как основы для разработки превентивных мероприятий. Особую значимость эта проблема имеет в контексте пациентов трудоспособного возраста, развитие ИМ у которых сопряжено с наибольшим социально-экономическим ущербом для государства [5].

Цель настоящего исследования – проанализировать факторы, влияющие на приверженность к лечению ИМ среди пациентов трудоспособного возраста.

Материал и методы

Представляемое исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации, одоб-

рено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 03/1 от 26 марта 2021 г.). По дизайну исследование проспективное, неинвазивное, одноцентровое, наблюдательное.

Группу исследования сформировали из 150 пациентов, поступивших в стационар кардиологического диспансера с установленным диагнозом ИМ (согласно 4-му универсальному определению), не являющимся осложнением эндоваскулярной или открытой хирургической реваскуляризации коронарных артерий. Отбор происходил в период с марта 2021 г. по сентябрь 2021 г. Все включенные участники исследования подписали информированное добровольное согласие установленной формы и соответствовали возрастному диапазону от 35 до 70 лет, постоянно проживали на территории г. Кемерово или Кемеровского района с удаленностью обособленного сельского поселения от города не менее 50 км и численностью не ниже 5000 человек, не планировали переезд из домохозяйства в течение ближайших 5 лет. На этапе госпитализации и при выписке пациенты не должны были иметь летальный исход ИМ, а их «ожидаемая» продолжительность жизни должна была превышать 1 год за счет отсутствия тяжелой сопутствующей патологии (онкологических, ревматических, эндокринных заболеваний (исключая сахарный диабет); тяжелых заболеваний органов пищеварения и болезней крови; тяжелой хронической обструктивной болезни легких; тяжелой сердечной недостаточности с IV функциональным классом; декомпенсированной патологии клапанного аппарата и сосудов; хроническим алкоголизмом и наркоманией; синдромом длительной неподвижности).

Исходный сбор информации исследования проводился на 3–5-е сутки госпитализации посредством анкетирования пациентов с целью выяснения предшествовавшего ИМ состояния здоровья (наличие заболеваний, предшествующий прием медикаментозных препаратов в анамнезе), социально-экономического и демографического статуса (пол, возраст, место проживания, уровень образования, этническая и религиозная принадлежность, национальность, семейное положение, уровень доходов, профессиональная деятельность, которой занимался пациент значительную часть жизни), а также выявления поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска (употребление алкоголя, активное и пассивное курение). Непосредственно перед выпиской больного осуществлялся анализ медицинской документации (история болезни и выписной эпикриз).

Таблица 1

Анамнестические характеристики группы пациентов с ИМ ($n = 150$)

Table 1

Anamnestic characteristics of the group of patients with MI ($n = 150$)

Показатель / Indicator	Значение / Value
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	129 (86,0)
Стенокардия / Angina, n (%)	47 (31,3)
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	25 (16,7)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure, n (%)	51 (34,0)
Инсульт или транзиторная ишемическая атака / Stroke, n (%)	9 (6,0)
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	12 (8,0)
Заболевания церебральных или периферических артерий / Cerebral or peripheral arterial disease, n (%)	30 (20,0)
Чрескожное коронарное вмешательство / Percutaneous coronary intervention, n (%)	20 (13,3)
Коронарное шунтирование / Coronary bypass surgery, n (%)	3 (2,0)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	35 (23,3)
Ожирение / Obesity, n (%)	21 (14,0)
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)	28 (18,7)
Перенесенная новая коронавирусная инфекция / New coronavirus infection, n (%)	32 (21,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	5 (3,3)
Онкопатология / Oncopathology, n (%)	11 (7,3)
Установленная ранее дислипидемия / Previously established dyslipidemia, n (%)	83 (55,3)
Регулярный прием любой терапии до ИМ / Regular intake of any therapy before MI, n (%)	94 (62,7)
Регулярная антигипертензивная терапия до ИМ / Regular antihypertensive therapy before MI, n (%)	87 (58,0)
Регулярная липидснижающая терапия до ИМ / Regular lipid-lowering therapy before MI, n (%)	26 (17,3)
Активное курение / Active smoking: бывший курильщик / ex-smoker, n (%)	41 (27,3)
курильщик / smoker, n (%)	67 (44,7)
некурящий / non-smoker, n (%)	42 (28,0)
Пассивное курение / Passive smoking	91 (60,7)
Употребление алкоголя / Alcohol consumption: ранее употреблял / previously used, n (%)	23 (15,3)
употребляет в настоящее время / currently using, n (%)	99 (66,0)
никогда не употреблял / never used, n (%)	28 (18,7)
Возраст начала курения, лет / Age of initiation of smoking, years	17 (15; 20)
Стаж курения, лет / Smoking experience, years	30 (25; 40)
Возраст начала употребления алкоголя, лет / Age of onset of alcohol consumption, years	20 (18; 20)

Медиана и межквартильный размах (Me (LQ; UQ)) показателя возраста включенных пациентов были равны 60 (50; 66) годам; большую долю составили мужчины – 103 (68,7 %), 107 (71,3 %) проживали в городе, 78 (52 %) на момент развития ИМ продолжали работать. Высшее образование среди обследованных имели 40 (26,7 %) пациентов, средне-специальное – 88 (58,7 %), среднее – 20 (13,3 %). На момент развития ИМ в браке состояли 114 (76,5 %) человек. Основные характеристики, включенных в исследование пациентов с ИМ представлены в табл. 1.

Следует отметить, что, несмотря на высокую распространенность в анамнезе до ИМ артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваний церебральных или периферических артерий и нарушений липидного обмена, частота регулярного приема липидснижающих препаратов составляла 26 (17,3 %), антигипертензивных – 87 (58 %), любых других – 94 (62,7 %).

У 105 (70 %) пациентов диагностирован Q-образующий ИМ, у 45 (30 %) – ИМ без зубца Q. У 9 (6 %) больных ИМ имел осложнения в виде острой сердечной недостаточности

Killip II–III. Передняя локализация ИМ идентифицирована в 71 (47,3 %) случае. Тромболитическая терапия проведена 23 (15,3 %) пациентам. Всем больным при поступлении выполнена коронароангиография, в 132 (88 %) случаях закончившаяся выполнением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. Лечение в стационаре осуществлялось согласно действующим клиническим рекомендациям, при выписке всем пациентам с ИМ помимо медикаментозной терапии с указанием названий препаратов, их доз и кратности приема даны рекомендации по режиму физической активности, питанию, амбулаторному наблюдению, психологической коррекции, информация о возможности получения ЛЛО и последствиях отказа от приема препаратов. На второй этап реабилитации направлено 50 (33,3 %) пациентов.

Исходная медико-социальная готовность пациентов с ИМ к лечению оценивалась в стационаре с вычислением интегрального показателя приверженности к лечению (ИППКЛ) в баллах, набранных по опроснику С.В. Давыдова [6]. Каждый вопрос в анкете учитывал влияние ряда факторов, характеризующих степень (уровень) потенциальной готовности индивидуума соблюдать назначения и следовать рекомендациям медицинских работников при возникновении соответствующей необходимости. В выборке пациентов с ИМ выделен низкий уровень ИППКЛ (менее 5 баллов) и высокий (6 и более).

Через 6 месяцев после госпитализации осуществлялся контакт с пациентом или его родственниками для идентификации витального статуса, в случае наличия новых госпитализаций – выяснения их частоты и характера, приема основных групп препаратов, достижения целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья (содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 1,4 ммоль/л, артериального давления (АД) менее 130/80 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое в пределах 55–60 ударов в минуту), оценки амбулаторного наблюдения в постинфарктном периоде. Приверженность считалась высокой при достижении у 80 % и более пациентов отдельных целевых показателей сердечно-сосудистого здоровья, приеме 80 % и более пациентами каждой из групп препаратов, охвате 80 % и более пациентов регулярным амбулаторным наблюдением после ИМ.

Далее среди выживших определялись особенности пациентов, не достигших целевых показателей сердечно-сосудистого здоровья в течение полугода после ИМ. В общей группе дополнительно верифицировались факторы, ассоциированные с низким уровнем ИППКЛ после ИМ.

Для оценки и анализа полученных результатов применялся стандартный протокол описательной статистики. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отличном от нормального распределении количественные показатели отражены в виде медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (LQ; UQ). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) с выражением частоты встречаемости признака (%). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна – Уитни, трех – критерий Краскела – Уоллиса, качественные признаки сравнивались с помощью построения таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались значимыми при уровне $p < 0,05$. При расчете отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (ДИ) на уровне 95 % использован метод логистической регрессии (одно- и многофакторный).

Результаты

Через 6 месяцев после ИМ четверо (2,7 %) умерли по причине сердечно-сосудистых заболеваний. У 24 (16 %) больных на протяжении периода наблюдения зарегистрированы эпизоды госпитализации: у 17 (70,8 %) – в связи с кардиоваскулярной патологией, у двух (8,3 %) – по причине новой коронавирусной инфекции, по одному (4,2 %) случаю хирургических и инфекционных заболеваний, у трех (12,5 %) пациентов выяснить основную причину нахождения в стационаре не удалось. Среди пациентов с ИМ, имевших сердечно-сосудистые причины госпитализации, у четырех (23,5 %) развился повторный ИМ, у 11 (64,7 %) – нестабильная стенокардия; также зафиксировано по одному случаю (5,95 %) нарушений ритма сердца и инсульт.

На момент госпитализации пациентов в стационар с индексным ИМ зарегистрированы следующие показатели медико-социальной готовности к лечению (табл. 2): наиболее высокие значения имели такие факторы, как медико-социальная коммуникабельность, готовность оплачивать лечение, удовлетворенность результатами проводимой терапии и показатель неприверженности к лечению нетрадиционными методами, тогда как низкими были уровень факторов доверия к терапевтической стратегии лечащего врача, медико-социальная информированность и отсутствие склонности к медико-социальной изоляции.

Таблица 2

Медико-социальная готовность к лечению группы пациентов с ИМ ($n = 150$), баллы

Table 2

Medico-social readiness for treatment group of patients with MI ($n = 150$), points

Показатель / Indicator	Значение / Value
Готовность оплачивать лечение / Willingness to pay for treatment	2 (1; 2)
Медико-социальная адаптированность / Medical and social adaptation	1 (0; 2)
Медико-социальная информированность / Medical and social awareness	-1 (-1; 1)
Неприверженность к лечению нетрадиционными методами / Non-adherence to treatment with non-traditional methods	2 (1; 2)
Медико-социальная коммуникабельность / Medical and social communication skills	2 (2; 2)
Удовлетворенность режимом назначенной терапии / Satisfaction with the prescribed therapy regimen	1 (0; 1)
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции / Lack of propensity for medical and social isolation	-1 (-2; 1)
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in the therapeutic strategy of the treating physician	-2 (-2; 2)
Удовлетворенность результатами проводимой терапии / Satisfaction with the results of the therapy	2 (1; 2)
ИППКЛ / Index of adherence of patients to the treatment	5 (4; 8)

Через 6 месяцев приверженность выживших пациентов к терапии была высокой. Так, дезагреганты принимали 142 (97,3 %) больных, по 138 (94,5 %) – бета-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС), 139 (95,2 %) – статины. За период наблюдения 144 (98,6 %) пациента с ИМ имели АД менее 140/90 мм рт. ст., при этом лишь 118 (80,8 %) больных достигли целевого значения АД, что соответствует высокому комплаенсу. Между тем целевая ЧСС покоя была достигнута лишь 95 (65,1 %) больными, целевой уровень ЛПНП – 56 (69,1 %). Регулярность визитов диспансерного наблюдения после ИМ при этом отмечали лишь 83 (56,8 %) человека. У 32 (38,5 %) пациентов диспансерное наблюдение в постинфарктном периоде выполнял кардиолог, у 30 (36,1 %) – терапевт, у 8 (9,8 %) – фельдшер. Дополнительные приемы кардиолога, помимо фельдшера или терапевта, имели 13 (15,6 %) больных.

Пациенты, достигшие через 6 месяцев целевого уровня ЛПНП, отличались от недостигших более высокими значениями ИППКЛ на момент ИМ (табл. 3). При этом не получено различий по регулярному приему на протяжении 6 месяцев после ИМ дезагрегантов (96 (98,0 %) и 46 (95,8 %) соответственно; $p = 0,460$), БРААС (93 (94,9 %) и 45 (93,8 %); $p = 0,755$), бета-блокаторов (92 (93,9 %) и 46 (95,8 %); $p = 0,626$), статинов (44 (44,9 %) и 32 (66,7 %); $p = 0,565$).

Пациенты анализируемых групп не различались по общей частоте госпитализаций за 6 месяцев (18 (18,4 %) и 6 (12,5 %) соответ-

ственно; $p = 0,396$), а также пребыванию в стационаре по сердечно-сосудистым (14 (77,7 %) и 3 (50 %); $p = 0,195$), хирургическим (1 (5,6 %) и 0 (0 %); $p = 0,555$), инфекционным (0 (0 %) и 1 (16,7 %); $p = 0,076$) и неустановленным (1 (5,6 %) и 2 (33,3 %); $p = 0,075$) причинам, из-за COVID-19 (2 (11,1 %) и 0 (0 %); $p = 0,394$). Среди пациентов с ИМ, имевших сердечно-сосудистые причины госпитализации, не получено различий в группах по частоте возникновения повторного ИМ (2 (14,3 %) и 2 (66,7 %) соответственно; $p = 0,052$), нестабильной стенокардии (10 (71,4 %) и 1 (33,3 %); $p = 0,079$), нарушений ритма сердца и инсульта (по 1 (7,15 %) и 0 (0 %); $p = 0,633$).

При этом пациенты, достигшие за 6 месяцев целевого снижения уровня ЛПНП, чаще, чем недостигшие, сообщали о регулярном диспансерном наблюдении после ИМ (62 (63,3 %) и 21 (43,8 %) соответственно; $p < 0,001$). Доли пациентов обеих групп, наблюдавшихся у фельдшера на врачебном приеме ($p = 0,404$), терапевта ($p = 0,830$), кардиолога ($p = 0,639$), кардиолога и терапевта/фельдшера, были сопоставимыми ($p = 0,118$) (рис. 1).

При сравнении пациентов с достижением и без достижения через 6 месяцев целевого уровня ЧСС в покое отмечено, что первые имели более высокое значение ИППКЛ на момент развития ИМ и чаще были готовы оплачивать лечение (табл. 4). Также в группах не выявлено различий по регулярному приему на протяжении 6 месяцев после ИМ дезагрегантов (94 (98,9 %) и 48 (94,1 %) соответственно;

Таблица 3

Различия медико-социальной готовности к лечению и 6-месячной приверженности к терапии в зависимости от достижения целевого уровня ЛПНП, баллы

Table 3

Differences in medical and social readiness for treatment and 6-month adherence to therapy depending on the achievement of the target level of LDL, points

Показатель / Indicator	Достижение целевого уровня ЛПНП / Achieved target LDL (n = 98)	Без достижения целевого уровня ЛПНП / Not achieved target LDL (n = 48)	p
Готовность оплачивать лечение / Willingness to pay for treatment	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,272
Медико-социальная адаптированность / Medical and social adaptation	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,190
Медико-социальная информированность / Medical and social awareness	-1 (-1; 1)	-1 (-1; -1)	0,382
Неприверженность к лечению нетрадиционными методами / Non-adherence to treatment with non-traditional methods	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,902
Медико-социальная коммуникабельность / Medical and social communication skills	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,998
Удовлетворенность режимом назначенной терапии / Satisfaction with the prescribed therapy regimen	1 (0; 1)	1 (1; 1)	0,460
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции / Lack of propensity for medical and social isolation	-1 (-2; 1)	-1 (-2; 0)	0,472
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in the therapeutic strategy of the treating physician	-1 (-2; 2)	-2 (-2; 2)	0,160
Удовлетворенность результатами проводимой терапии / Satisfaction with the results of the therapy	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,861
ИППКЛ / Index of adherence of patients to the treatment	6 (5; 9)	5 (3; 7)	0,038

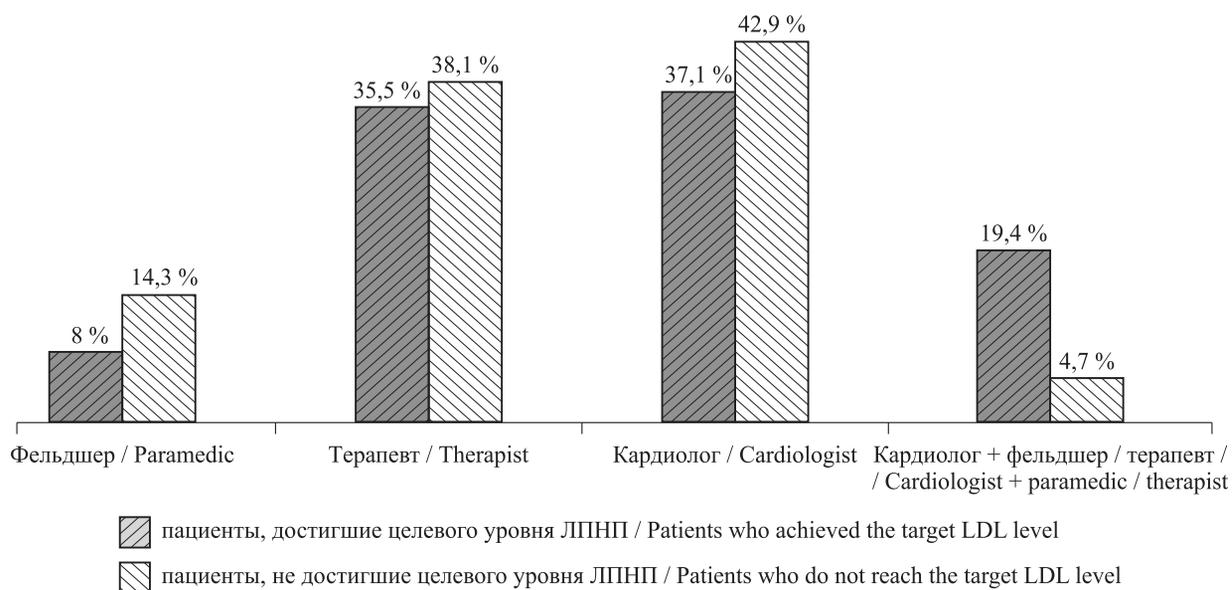


Рис. 1. Различия профиля специалиста, осуществлявшего диспансерное наблюдение после ИМ, в зависимости от достижения пациентом целевого уровня ЛПНП

Fig. 1. Differences in the profile of the specialist who performed dispensary monitoring after MI, depending on the patient's achievement of the target level of LDL

Таблица 4

Различия медико-социальной готовности к лечению и 6-месячной приверженности к терапии в зависимости от достижения целевого значения ЧСС в покое, баллы

Table 4

Differences in medical and social readiness for treatment and 6-month adherence to therapy depending on the achievement of the target value of resting heart rate, points

Показатель / Indicator	Достигшие целевого значения ЧСС в покое / Achieved resting heart rate target (n = 95)	Без достижения целевого значения ЧСС в покое / Not achieved resting heart rate target (n = 51)	p
Готовность оплачивать лечение / Willingness to pay for treatment	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,041
Медико-социальная адаптированность / Medical and social adaptation	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,084
Медико-социальная информированность / Medical and social awareness	-1(-1; 1)	-1 (-1; 0)	0,762
Неприверженность к лечению нетрадиционными методами / Non-adherence to treatment with non-traditional methods	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,863
Медико-социальная коммуникабельность / Medical and social communication skills	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,244
Удовлетворенность режимом назначенной терапии / Satisfaction with the prescribed therapy regimen	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,144
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции / Lack of propensity for medical and social isolation	-1 (-2; 1)	-1 (-2; 1)	0,943
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in the therapeutic strategy of the treating physician	-2 (-2; 2)	-2 (-2; 1)	0,312
Удовлетворенность результатами проводимой терапии / Satisfaction with the results of the therapy	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,079
ИППКЛ / Index of adherence of patients to the treatment	6 (4; 9)	5 (4; 6)	0,029

$p = 0,088$), БРААС (92 (96,8 %) и 46 (90,2 %); $p = 0,093$), бета-блокаторов (91 (95,8 %) и 47 (92,2 %); $p = 0,358$), статинов (91 (95,8 %) и 48 (94,1 %); $p = 0,652$).

Группы не различались и по общей частоте госпитализаций за 6 месяцев (17 (17,9 %) и 7 (13,7 %) соответственно; $p = 0,510$), а также пребыванию в стационаре по сердечно-сосудистым (11 (64,8 %) и 6 (85,7 %); $p = 0,303$), хирургическим (1 (5,9 %) и 0 (0 %); $p = 0,512$), инфекционным (1 (5,9 %) и 0 (0 %); $p = 0,512$) и неустановленным (2 (11,7 %) и 1 (14,3 %); $p = 0,865$) причинам, из-за COVID-19 (2 (11,7 %) и 0 (0 %); $p = 0,343$). Среди пациентов с ИМ, имевших сердечно-сосудистые причины госпитализации, не получено различий в группах по частоте возникновения повторного ИМ (3 (25 %) и 1 (20 %) соответственно; $p = 0,755$), нестабильной стенокардии (7 (58,3 %) и 4 (80 %); $p = 0,394$), нарушений ритма сердца и инсульта (по 1 (8,3 %) и 0 (0 %); $p = 0,506$).

Пациенты, достигшие за 6 месяцев целевой ЧСС в покое, чаще, чем не достигшие данного

показателя, сообщали о регулярном диспансерном наблюдении после ИМ (67 (70,5 %) и 16 (31,4 %); $p < 0,001$), в 4,2 раза реже – о наблюдении в постинфарктном периоде у фельдшера на врачебном приеме ($p = 0,021$) (рис. 2).

Для выделения факторов, ассоциирующихся с низкой или высокой готовностью к лечению после ИМ, пациентов разделили на подгруппы с соответственно низким (менее 6 баллов) и высоким (6 баллов и более) значением ИППКЛ. При более низком ИППКЛ, который был определен у 79 (52,6 %) человек, пациенты чаще проживали в городе (соответственно 64 (81 %) и 42 (60 %); $p = 0,005$), реже работали на момент возникновения ИМ (35 (44,3 %) и 43 (61,4 %); $p = 0,037$), чаще имели Q-образующий ИМ при выписке (61 (77,2 %) и 43 (61,4 %); $p = 0,036$), указывали на больший стаж курения (27 (20; 36) и 34 (27; 42); $p = 0,020$), реже подвергались пассивному воздействию продуктов курения (41 (51,9 %) и 50 (71,4 %); $p = 0,009$), реже госпитализировались после ИМ для проведения второго этапа реабилитации (19 (24,1 %) и 31 (44,3 %);

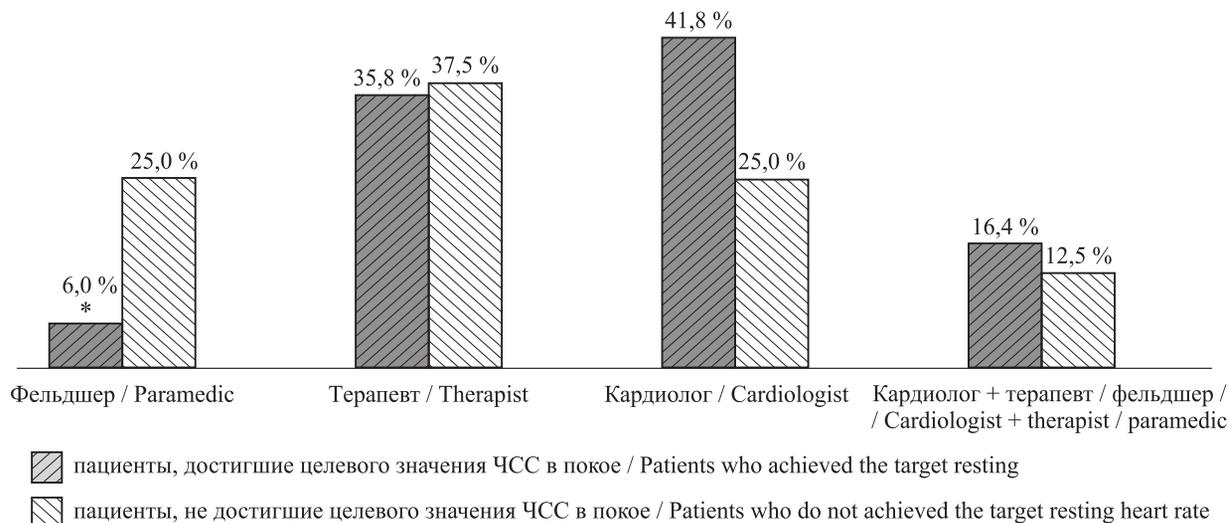


Рис. 2. Различия профиля специалиста для диспансерного наблюдения после ИМ в зависимости от достижения целевого показателя ЧСС в покое. * – $p < 0,050$

Fig. 2. Differences in the profile of a specialist for outpatient follow-up after MI depending on the achievement of the target resting heart rate. * – $p < 0,050$

$p = 0,009$), реже отмечали установленную в анамнезе до ИМ дислипидемию (29 (36,7 %) и 53 (75,7 %); $p < 0,001$).

Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, медико-социальная информированность, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача, готовность оплачивать лечение, установленная в анамнезе до ИМ дислипидемия, медико-социальная коммуникабельность, лечение в отделении реабилитации после выписки, отсутствие пассивного курения в течение года до ИМ, работа на момент ИМ являются факторами, которые ассоциировались с более высокой готовностью пациентов к лечению, тогда как проживание пациента в городе, тип перенесенного ИМ с зубцом Q, длительный стаж курения сигарет, напротив, связаны с более низкой величиной ИППКЛ (табл. 5). Поправка на пол, возраст, место жительства выявила дополнительную ассоциацию позднего возраста начала употребления алкоголя с высоким ИППКЛ, статистически нивелировав влияние фактора работы на момент ИМ.

Обсуждение

Главным результатом настоящего исследования явился факт, свидетельствующий о том, что при высокой готовности к приему лекарственной терапии после развития ИМ (оцененной с помощью анкетирования) около половины пациентов не достигают целевых значений ряда показателей, отражающих сердечно-сосудистый

риск (в частности, ЧСС в покое и содержание ЛПНП). Важными факторами, способными прогнозировать низкую вероятность достижения целевых значений ЧСС в покое и концентрации ЛПНП, являются такие характеристики, как низкий ИППКЛ на момент госпитализации с ИМ, отсутствие регулярного диспансерного наблюдения в постинфарктном периоде, дополнительно для показателя ЧСС – низкий уровень готовности оплачивать лечение и амбулаторное наблюдение у фельдшера на врачебном приеме.

Оценка этих факторов крайне важна с позиции того, что достижение целевых значений содержания ЛПНП и ЧСС в покое являются одним из условий для увеличения продолжительности и качества жизни после ИМ. Учитывая возрастную категорию исследуемой популяции пациентов, повышение ее приверженности к терапии и немедикаментозным рекомендациям по вторичной профилактике отразится и на качестве трудовых ресурсов, а как следствие, будет способствовать укреплению социально-экономического потенциала региона и страны в целом [1].

Обсуждая результаты настоящего исследования, тем не менее следует признать, что избранный способ учета комплаентности пациента к приему препаратов не позволяет утверждать истинность ответов о соблюдении всех принципов приема терапии. Так, в работе L. Vogel продемонстрирован низкий уровень доверия ответам пациентов [7]. Согласно общенациональному опросу 4510 американцев,

Таблица 5

Значимые ассоциации различных факторов с низким ИППКЛ у пациентов с ИМ

Table 5

Significant associations of various factors with a low index of adherence of patients to the treatment of MI

Фактор / Factor	Без поправки на пол, возраст, место жительства / Not adjusted for sex, age, place of residence		С поправкой на пол, возраст, место жительства / Adjusted for sex, age, place of residence	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции / Lack of propensity for medical and social isolation	0,38 (0,28–0,52)	<0,001	0,36 (0,26–0,52)	<0,001
Медико-социальная информированность / Medical and social awareness	0,37 (0,25–0,53)	<0,001	0,37 (0,25–0,55)	<0,001
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in the therapeutic strategy of the treating physician	0,36 (0,27–0,49)	<0,001	0,35 (0,25–0,49)	<0,001
Готовность оплачивать лечение / Willingness to pay for treatment	0,29 (0,15–0,55)	<0,001	0,28 (0,14–0,55)	<0,001
Установленная ранее дислипидемия / Previously established dyslipidaemia	0,19 (0,09–0,38)	<0,001	0,19 (0,09–0,40)	<0,001
Медико-социальная коммуникабельность / Medical and social communication skills	0,25 (0,10–0,65)	0,004	0,27 (0,10–0,71)	0,007
Проживание пациента в городе / Patient's accommodation in the city	2,84 (1,35–5,99)	0,006	2,88 (1,34–6,20)	0,006
Лечение в отделении кардиологии и реабилитации после выписки с ИМ / Treatment in the Department of Cardiology and Rehabilitation after discharge from MI	0,41 (0,20–0,81)	0,010	0,39 (0,19–0,80)	0,010
Отсутствие пассивного курения в течение года / No passive smoking throughout the year	0,40 (0,20–0,81)	0,010	0,46 (0,22–0,96)	0,036
Стаж курения сигарет / Cigarette smoking experience	1,05 (1,00–1,09)	0,031	1,09 (1,03–1,16)	0,004
Тип ИМ с зубцом Q / Q-wave MI type	2,13 (1,04–4,37)	0,038	2,44 (1,13–5,27)	0,022
Работа на момент ИМ / Work at the time of MI	0,50 (0,26–0,97)	0,038	–	–
Возраст начала употребления алкоголя / Age of initiation of drinking	–	–	0,84 (0,71–0,99)	0,032

60–80 % респондентов, искажают или скрывают от врачей важную с медицинской точки зрения информацию (ввиду несогласия с врачом или недоверия к нему, общего непонимания медицинских фактов, склонности вести нездоровый образ жизни (неправильное питание, гиподинамия, наличие вредных привычек, нерегулярный прием лекарственных препаратов)). В качестве причин искажения информации пациенты отмечали нежелание быть осужденными врачом, слушать его нотации, чувство неловкости и боязнь потратить время на приеме. Наиболее склонными ко лжи или сокрытию данных при опросе оказались женщины, лица с тяжелой коморбидностью, люди молодого возраста, пациенты молодых врачей мужчин [7]. В настоящей работе косвенным подтверждением вероятного сокрытия факта нерегулярного приема терапии

и недостаточного комплаенса после ИМ может стать собственно недостижение через 6 месяцев наблюдения целевых значений ЧСС и содержания ЛПНП, а также дифференциация между исходно низкой готовностью следовать рекомендациям врача (низким ИППКЛ) в момент госпитализации по поводу индексного ИМ и указание на высокую приверженность в последующем.

О низкой приверженности к лечению пациентов после ИМ свидетельствуют и другие исследования, в которых показано, что нерегулярный прием может быть обусловлен в 42 % случаев забывчивостью больного, в 16 % – боязнью побочных эффектов, в 12 % – отсутствием, по мнению пациента, положительного эффекта терапии, в 14 % – сомнениями в правильности назначений и личном нежелании приема каких-

либо лекарств, в 12 % – большим количеством назначенных препаратов, в 4 % – их высокой стоимостью [8, 9]. Финансовая составляющая в виде высокой готовности оплатить медикаментозные препараты на момент госпитализации с ИМ и в нашем исследовании продемонстрировала связь с достижением целевой ЧСС в покое.

В качестве еще одного из условий недостижения целевых значений ЧСС и содержания ЛПНП у пациентов является отсутствие регулярного диспансерного наблюдения в течение первых 6 месяцев от ИМ. Следствием этого также является отсутствие динамического контроля целевых показателей и эффективной коррекции доз базисных препаратов (статинов, бета-блокаторов). В наблюдательном многоцентровом российском исследовании численностью 723 пациента с ИМ в возрасте до 75 лет также показана недостаточная приверженность к амбулаторному наблюдению (20,9 % не посещали кардиолога в течение 6 месяцев, 30,5 % пришли на визит только к терапевту) [10]. В настоящее время оценкой фактической постинфарктной приверженности к лечению и наблюдению, оценкой конечных точек на уровнях госпитализации с ИМ через 6 и 12 месяцев занимаются исследователи регистра РЕГИОН–ИМ (Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда) [11]. Низкий комплаенс в достижении целевых значений уровня ЛПНП и ЧСС также может быть рассмотрен и как один из эффектов выдачи препаратов из списка ЛЛЮ на длительный срок. За счет долгосрочного обеспечения пациентов медицинскими препаратами (на 3 месяца) сокращается количество контактов с врачом, а значит, и возможности для мониторинга состояния здоровья пациента и индикаторов сердечно-сосудистого благополучия, приверженности к лечению и титрации доз препаратов.

В нашем исследовании также выявлены факторы, согласно которым еще на этапе стационара пациента с ИМ можно отнести в наиболее уязвимую группу по уровню дальнейшей приверженности (лица с низким ИППКЛ). К таковым отнесены склонность к медико-социальной изоляции, низкая медико-социальная информированность, недоверие к терапевтической стратегии лечащего врача, неготовность оплачивать лечение, отсутствие в анамнезе до ИМ дислипидемии, низкая медико-социальная коммуникабельность, отсутствие лечения в отделении кардиологии и реабилитации после выписки с ИМ, пассивное курение в течение года до ИМ, отсутствие работы на момент ИМ, проживание пациента в городе, тип перенесенного ИМ с зубцом Q, длительный стаж курения сигарет, ранний возраст начала употребления алкоголя.

В работах [12, 13] также показано, что медико-социальная изоляция и отсутствие коммуникации пациентов негативно влияют на приверженность к лечению и прогноз ИМ. В ранее проводимых исследованиях НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний показано, что высокая информированность пациентов с ИМ способствует повышению ИППКЛ на 0,54 балла ($p = 0,001$) [14]. W.M. Abel et al., как и мы, показали, что пациенты с меньшей вероятностью придерживаются приема препаратов при низком уровне доверия к лечащему врачу и его назначениям [15].–

M. Katz et al. продемонстрировали связь нездоровых поведенческих детерминант (курение, потребление алкоголя, низкая приверженность к лечению, неправильное питание, гиподинамия) с отсутствием у пациентов с ИМ работы и сопутствующим этому финансовыми трудностями и стрессу [16]. Курение закономерно связывают с тенденцией к снижению вероятности продолжения приема пациентом лекарств, а более длительный его стаж при ИМ с подъемом сегмента ST ассоциирован с меньшей приверженностью к превентивным программам и терапии, склонностью к раннему развитию ишемических конечных точек (смерть, ИМ, инсульт и незапланированные реваскуляризации) [17]. Очевидной связи между пассивным курением и комплаенсом в литературе не представлено, однако существуют исследования, указывающие на пользу национальных программ запрета курения в общественных местах в виде снижения ИМ на 22 % [18]. На корреляцию низкого уровня приверженности к назначенному лечению с продолжительностью употребления алкоголя в течение жизни указано при исследовании с участием пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи [19].

В нашей работе показано, что пациенты с ИМ, проживающие в городе, имеют более низкую медико-социальную готовность к лечению по сравнению с жителями сельской местности. В систематическом анализе 51 исследования представлены данные одного из отчетов, в котором также показана большая вероятность приверженности к лечению именно сельских больных (скорректированное ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,25–1,32), при этом устойчивых различий в использовании сердечно-сосудистых препаратов между проживающими в селе и городе не получено [20].

Таким образом, верификация показателей, ассоциированных с низким ИППКЛ у пациента с ИМ в течение госпитализации, должна послужить отправной точкой для его направления на наблюдение, прежде всего к кардиологу, а не к

фельдшеру на врачебном приеме; содействовать ранней инициации работы с больным в рамках вторичной профилактики. Кроме того, необходимо активнее использовать потенциал кардиологической реабилитации после ИМ. Так, в нашей работе продемонстрирована ассоциация высокой медико-социальной готовности пациентов, перенесших ИМ, к лечению с госпитализацией в отделение кардиологии и реабилитации в постинфарктном периоде. N.D. Shah et al. также связывают прохождение кардиологической реабилитации с протективным эффектом в отношении приверженности к приему препаратов, улучшающих прогноз, в частности статинов (ОШ 0,66, 95 % ДИ (0,45–0,92)) и бета-блокаторов (ОШ 0,70, 95 % ДИ (0,49–0,92)) [21].

Врачу для повышения комплаенса необходимо обучать и активно информировать пациентов, вовлекая их в процесс лечения, контроля его эффективности и безопасности, поощрять поддержку со стороны семьи и друзей, мотивировать к изменениям образа жизни [22]. В настоящее время активно обсуждаются подходы к повышению приверженности, например, следует адаптировать схемы лечения к потребности пациента, а именно упрощать режим дозирования, чаще использовать препараты с фиксированными комбинациями или в пролонгированных формах. Кроме того, врачу необходимо четко обозначать перед пациентом цели лечения и способы контроля их достижения, инициировать контакт с больными, пропускающими амбулаторные визиты [22].

Заключение

Факторами, влияющими на приверженность к лечению ИМ среди пациентов трудоспособного возраста, являются показатели медико-социальной готовности к лечению, определенные при госпитализации (отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, медико-социальная информированность, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача, готовность оплачивать лечение, медико-социальная коммуникабельность), а также ряд клинико-anamнестических характеристик (отсутствие до ИМ дислипидемии, предшествующее пассивное курение в течение года, длительный стаж курения сигарет, тип перенесенного ИМ с зубцом Q, отсутствие после выписки с ИМ лечения в отделении кардиологии и реабилитации, проживание пациента в городе, отсутствие работы на момент ИМ, ранний возраст начала употребления алкоголя). Кроме того, значимый вклад в достижение целевых показателей ЧСС в покое и содержания ЛПНП показан для регулярного

диспансерного наблюдения после ИМ, с потенциалом для замены амбулаторных посещений фельдшера на врачебном приеме на визиты к кардиологу.

Список литературы / References

1. Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*, 2021; 100 (2): 159–165. (In Russ.). [Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*, 2021; 100 (2): 159–165. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165]
2. Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Drapkina O.M. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). *Kardiologiya*, 2020; 60 (10): 66–72. (In Russ.). [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). *Кардиология*, 2020; 60 (10): 66–72. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1264]
3. Khaisheva L.A., Glova S.E., Suroyedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V. Evaluation of drug therapy and medication adherence in patients after acute coronary syndrome in real clinical practice (results of an annual follow-up). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018; 14 (6): 852–857. (In Russ.). [Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018; 14 (6): 852–857. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857]
4. Hussain S., Jamal S.Z., Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, 2018 Oct-Dec; 30 (4): 552–557.
5. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018; 14 (2): 156–166. (In Russ.). [Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018; 14 (2): 156–166. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166]
6. Galyavich A.S., Davydov S.V. Quality of life and commitment to treatment of hypertension patients. *Kazan Med. J.*, 2001; (3): 198–202. doi: d10.17816/kazmj719002022 (In Russ.). [Галевич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. *Казан.*

- мед. журн., 2001; (3): 198–202. doi: d10.17816/kazmj71900]
7. Vogel L. Why do patients often lie to their doctors? *CMAJ*, 2019 Jan 28; 191 (4): E115. doi: 10.1503/cmaj.109-5705
 8. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2019; 8 (4): 56–64. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2019; 8 (4): 56–64. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64]
 9. Kuzheleva E.A., Borel' K.N., Garganeeva A.A. Low adherence to treatment after myocardial infarction: causes and ways of adjustment considering psycho-emotional state of patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2016; 12 (3): 291–295. (In Russ.). [Кужелева Е.А., Борель К.Н., Гарганеева А.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016; 12 (3): 291–295. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295]
 10. Kontsevaya A.V., Veretennikova A.V., Rozanov V.B., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Characteristics of a 1-year outpatient management of patients after myocardial infarction: data from a Russian multicenter study. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (5): 5004. (In Russ.). [Концевая А.В., Веретенникова А.В., Розанов В.Б., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования). *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (5): 5004. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5004]
 11. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Y.K., Pevsner D.V., Reitblat O.M., Konstantinov S.L., Kletkina A.S., Shirikova G.A., Nedbaikin A.M., Borisova T.V., Makarov S.A., Chesnokova L.Yu., Bykov A.N., Shilko Yu.V., Nikolaev D.S., Istomina T.A., Eremin S.A., Romakh I.V., Platonov D.Yu., Rabinovich R.M., Veselova N.A., Urvantseva I.A., Zalotovskaya Yu.I., Kostina G.V., Potapova A.N., Dubrovina Y.A., Shedrova Yu.A., Sodnomova L.B., Donirova Y.S., Hkludeeva E.A., Khegya D.V., Ivanov K.I., Stepanova N.V., Philippov E.V., Moseychuk K.A., Devyatova L.S., Kolcheva Yu.G., Rachkova S.A., Nazarova O.A., Menshikova I.G., Pogorelova N.A., Sanabasova G.K., Azarin O.G., Sviridova A.V., Zyazina V.O., Ilyamakova N.A., Kuklina Yu.A., Pronin A.A., Vajnshtejn I.V., Ustyugov S.A., Anohina A.R., Gindler A.I., Shchepinova L.V., Grigoreva T.V., Melnik I.I., Sotnikova M.I., Kalashnikova M.V., Khramtsova N.A., Medvedeva N.A., Vahrakova M.V., Belousov O.V., Doronkina O.A., Reprinceva N.V., Komarov A.V., Lebedev S.V., Belskaya E.V. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2021; 61 (6): 41–51. (In Russ.). [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлик А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К., Певзнер Д.В., Рейтблат О.М., Константинов С.Л., Клеткина А.С., Ширикова Г.А., Недбайкин А.М., Борисова Т.В., Макаров С.А., Чеснокова Л.Ю., Быков А.Н., Шилко Ю.В., Николаев Д.С., Истомина Т.А., Еремин С.А., Ромах И.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М., Веселова Н.А., Урванцева И.А., Залотоцкая Ю.И., Костина Г.В., Потапова А.Н., Дубровина Я.А., Шедрова Ю.А., Содномова Л.Б., Донирова Ю.С., Хлудеева Е.А., Хегя Д.В., Иванов К.И., Степанова Н.В., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А., Девятова Л.С., Колчева Ю.Г., Рачкова С.А., Назарова О.А., Меньшикова И.Г., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Азарин О.Г., Свиридова А.В., Зязина В.О., Илямакова Н.А., Кукулина Ю.А., Пронин А.А., Вайнштейн И.В., Устыгулов С.А., Анохина А.Р., Гиндлер А.И., Щепинова Л.В., Григорьева Т.В., Мельник И.И., Сотникова М.И., Калашникова М.В., Храпцова Н.А., Медведева Н.А., Вахракова М.В., Белоусов О.В., Доронкина О.А., Репринцева Н.В., Комаров А.В., Лебедев С.В., Бельская Е.В. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*, 2021; 61 (6): 41–51. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1595]
 12. Coughlin S.S., Young L. Social Determinants of Myocardial Infarction Risk and Survival: A Systematic Review. *Eur. J. Cardiovasc. Res.*, 2020; 1 (1): 10.31487/j.ejcr.2020.01.02. doi: 10.31487/j.ejcr.2020.01.02
 13. Hakulinen C., Pulkki-Råback L., Virtanen M., Jokela M., Kivimäki M., Elovainio M. Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479 054 men and women. *Heart*, 2018 Sep; 104 (18): 1536–1542. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312663
 14. Gorbunova E.V., Sedykh D.Y., Maksimov S.A. Psychological and social factors of adherence to treatment in patients with myocardial infarction. *Ter. Arkh.*, 2018 Dec 30; 90 (12): 34–38. (In Russ.). [Горбунова Е.В., Седых Д.Ю., Максимов С.А. Психосоциальные факторы приверженности лечению у больных с инфарктом миокарда. *Терапевт. арх.*, 2018; 90 (12): 34–38. doi: 10.26442/00403666.2018.12.000006]
 15. Abel W.M., Efrid J.T. The Association between Trust in Health Care Providers and Medication Adherence among Black Women with Hypertension. *Front. Public Health.*, 2013; 1: 66. doi: 10.3389/fpubh.2013.00066
 16. Katz M., Bosworth H.B., Lopes R.D., Dupre M.E., Morita F., Pereira C., Franco F.G., Prado R.R., Pesaro A.E., Wajngarten M. A time-series analysis of the relation between unemployment rate and hospital admission for acute myocardial infarction and stroke in Brazil over more than a decade. *Int. J. Cardiol.*, 2016 Dec 1; 224: 33–36. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.309
 17. Limpijankit T., Chandavimol M., Srimahachota S., Siriyotha S., Thakkinian A., Krittayaphong R., Sansanayudh N. No Paradoxical Effect of Smoking Status on Recurrent Cardiovascular Events in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention: Thai PCI

- Registry. *Front Cardiovasc. Med.*, 2022 May 27; 9: 888593. doi: 10.3389/fcvm.2022.888593
18. Sebríe E.M., Sandoya E., Hyland A., Bianco E., Glantz S.A., Cummings K.M. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after implementation of a comprehensive smoke-free policy in Uruguay. *Tob. Control.*, 2013 May; 22 (e1): e16–e20. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050134
19. Bazargan-Hejazi S., Bazargan M., Hardin E., Bing E.G. Alcohol use and adherence to prescribed therapy among under-served Latino and African-American patients using emergency department services. *Ethn Dis.*, 2005 Spring; 15 (2): 267–275.
20. Murphy G.K., McAlister F.A., Weir D.L., Tjosvold L., Eurich D.T. Cardiovascular medication utilization and adherence among adults living in rural and urban areas: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Public Health.*, 2014 Jun 2; 14: 544. doi: 10.1186/1471-2458-14-544
21. Shah N.D., Dunlay S.M., Ting H.H., Montori V.M., Thomas R.J., Wagie A.E., Roger V.L. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am. J. Med.*, 2009 Oct; 122 (10): 961.e7–e13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.021
22. Lukina Iu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Iu., Shepel R.N., Drapkina O.M. Methodological recommendations: “Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations”. *Профилактическая Медицина*, 2020; 23 (3): 2042–2060. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*, 2020; 23 (3): 2042–2060. doi: 10.17116/profmed20202303242]

Информация об авторах:

Дарья Юрьевна Седых, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru
Ольга Леонидовна Барбараш, д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors:

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru
Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy of Science, director, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Статья поступила 10.05.2023

После доработки 19.05.2023

Принята к печати 29.05.2023

Received 10.05.2023

Revision received 19.05.2023

Accepted 29.05.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-107-114

Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Л.А. Шпагина, В.А. Козик, И.С. Шпагин, И.И. Логвиненко, К.В. Лихенко-Логвиненко, Л.А. Паначева, С.А. Кармановская, О.С. Котова, В.А. Дробышев, А.М. Ляшенко, А.А. Рукавицына, Е.М. Локтин, Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская, Т.В. Киселёва

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

Как в России, так и во всем мире остаются высокими показатели заболеваемости и смертности от острого коронарного синдрома (ОКС). Появление новой коронавирусной инфекции, активное участие в ее ликвидации медицинских работников определили новый фенотип пациентов, что обуславливает актуальность проблемы и необходимость более детальной оценки данной когорты больных. Цель исследования – выявить и определить клиничко-функциональные особенности, фенотип и эндотип течения ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию. **Материал и методы.** Проведено открытое когортное сравнительное исследование, в него включены 60 медицинских работников с ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией, которые отбирались на основе выявления SARS-CoV-2 и/или антител к нему (положительный результат ПЦР-теста) в анамнезе. Все пациенты поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Группу сравнения составили 60 медицинских работников с ОКС без положительного результата ПЦР-теста в анамнезе. Проводились общеклинические и инструментальные исследования, операция коронарографии с возможным стентированием. **Результаты.** Из 60 медицинских работников с ОКС после перенесенной новой коронавирусной инфекции инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST выявлен у 21 человека, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – у 31, нестабильная стенокардия – у 8. В течение 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у них чаще, чем в группе сравнения, развились сложные нарушения ритма, такие как пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий, а также полная атриовентрикулярная блокада ($n = 25$, 41,6 %, $p = 0,020$), брадиаритмия и нарушения проводимости ($n = 8$, 13,3 %, $p = 0,045$), повышение более чем в 2 раза содержания предшественника мозгового натрийуретического гормона (proBNP) ($n = 21$, 35 %, $p = 0,033$), отмечались явления миокардиальной дисфункции (фракция выброса менее 50 %) ($n = 6$, 10 %, $p = 0,041$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о формировании нового фенотипа ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), медицинские работники (МР), новая коронавирусная инфекция (НКИ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. За счет личных средств соавторов.

Автор для переписки: Козик В.А., e-mail: valiuta90@mail.ru

Для цитирования: Шпагина Л.А., Козик В.А., Шпагин И.С., Логвиненко И.И., Лихенко-Логвиненко К.В., Паначева Л.А., Кармановская С.А., Котова О.С., Дробышев В.А., Ляшенко А.М., Рукавицына А.А., Локтин Е.М., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Киселёва Т.В. Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 107–114. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-107-114

Features of the course of acute coronary syndrome in medical workers who have undergone a new coronavirus infection

L.A. Shpagina, V.A. Kozik, I.S. Shpagin, I.I. Logvinenko, K.V. Likhenko-Logvinenko, L.A. Panacheva, S.A. Karmanovskaya, O.S. Kotova, V.A. Drobyshev, A.M. Lyashenko, A.A. Rukavitsyna, E.M. Loktin, E.G. Kondyurina, V.V. Zelenskaya, T.V. Kiseleva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Both in Russia and worldwide, morbidity and mortality from acute coronary syndrome (ACS) remain high. The emergence of a new coronavirus infection, the active participation of medical workers in its elimination, determined a new phenotype of patients, which determines the relevance of the problem and of a more detailed assessment of this cohort of patients. Aim of the study was to identify and determine the clinical and functional features, phenotype and endotype of the course of ACS in medical workers who have had a new coronavirus infection. **Material and methods.** An open cohort comparative study was conducted. It included 60 healthcare workers with ACS and a previous novel coronavirus infection, who were selected based on the identification of SARS-CoV-2 and/or its antibodies (positive PCR test) in anamnesis. All patients were admitted to the regional vascular center No. 7 of the City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk. The comparison group consisted of 60 healthcare workers with ACS without positive PCR test in anamnesis. General clinical and instrumental, coronary angiography with possible stenting. **Results.** Of the 60 medical workers with ACS after a new coronavirus infection, myocardial infarction with ST segment elevation was detected in 21 people, myocardial infarction without ST segment elevation – in 31, unstable angina pectoris – in 8 people. Within 6 months of undergoing COVID-19, they developed complex rhythm disorders, such as paroxysm of fibrillation or atrial flutter, more frequently than in the comparison group, as well as a full AV-blockade ($n = 25$, 41.6 %, $p = 0.020$), bradyarrhythmias and conductivity disturbances ($n = 8$, 13.3 %, $p = 0.045$), revealed a more than 2-fold increase in the pro-brain natriuretic peptide (proBNP) ($n = 21$, 35 %, $p = 0.033$), observed myocardial dysfunction (ejection fraction less than 50 %) ($n = 6$, 10 %, $p = 0.041$). **Conclusions.** The data obtained indicate the formation of a new ACS phenotype in medical workers who have undergone a new coronavirus infection.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), healthcare workers, new coronavirus infection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. At the expense of the personal funds of the co-authors

Correspondence: Kozik V.A., e-mail: valiyta90@mail.ru

Citation: Shpagina L.A., Kozik V.A., Shpagin I.S., Logvinenko I.I., Likhenko-Logvinenko K.V., Panacheva L.A., Karmanovskaya S.A., Kotova O.S., Drobyshev V.A., Lyashenko A.M., Rukavitsyna A.A., Loktin E.M., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kiseleva T.V. Features of the course of acute coronary syndrome in medical workers who have undergone a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 107–114. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-107-114

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда (ИМ), в частности, были и остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности, несмотря на охватившую мир пандемию новой коронавирусной инфекции, что обуславливает актуальность данной проблемы [1]. Как известно, первые два часа от развития первых симптомов являются ключевыми в развитии некроза сердечной мышцы и, как следствие, осложнений заболевания. Медицинские работники попали под удар пандемии больше, чем другие специалисты, в связи с чем особо

актуальным стало изучение особенности течения ОКС у тех из них, кто перенес новую коронавирусную инфекцию [2]. Осложнения в виде сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений в миокарде у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию, стоят на первом месте [3], при этом ОКС занимает лидирующие позиции (21,2 % случаев) [4].

Цель настоящего исследования – выявить и определить клинико-функциональные особенности, фенотип и эндотип течения ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материал и методы

В открытое когортное сравнительное исследование двух параллельных групп включены 60 медицинских работников (41 женщина, 19 мужчин) с ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией (выявление SARS-CoV-2 (положительный результат ПЦР-теста), повышенное содержание IgG в крови) (группа 1). Группу 2 (сравнения) составили 60 медицинских работников с ОКС без перенесенного COVID-19 в анамнезе (отрицательный результат ПЦР-теста, отсутствие IgG в крови), сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты были работниками здравоохранения и поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Также все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями ВОЗ. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол от 18.05.2023). Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 года: устойчивая ангинозная боль; доказанное повреждение миокарда, т.е. динамика уровня ферментов крови (креатинкиназы, креатинфосфокиназы-МВ, тропонина I, тропонина T); типичные изменения ЭКГ в 12 отведениях (подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, высокий зубец T, наличие патологического зубца Q, наличие комплекса QR).

Из исследования исключались лица с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом, токсикоманией, носительством вируса иммунодефицита человека.

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент начала первых симптомов заболевания, а затем дежурная служба регионального сосудистого центра в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и анестезиолога-реаниматолога на протяжении всего периода лечения в стационаре. ЭКГ записывалась всегда в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Eléma AB, Германия). По

ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию ИМ: элевация либо депрессия сегмента ST, инверсия либо сглаженность зубца T, формирование зубца Q или изменение комплекса QRS.

Селективную коронарографию проводили по методикам Джадкинса и Соунса на 1–3-и сутки от развития симптомов острого ИМ на ангиографической установке Optima IGS 330 (GE Healthcare, США) с фиксацией изображения на компьютере. Исследование выполняли путем трансфеморального (пункция лучевой артерии по Сельдингеру) либо трансрадиального доступа. Всем пациентам ставились коронарные стенты, покрытые сиролimusом (Biomime, Meril Life Sciences, Индия), система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента. Данное оперативное вмешательство проводилось под контролем анестезиолога, но без применения анестезиологического пособия при стабильном течении операции. При выраженном болевом синдроме пациенту вводился наркотический анальгетик морфин в дозе 1,0 мл внутривенно медленно либо выполнялась индукция фентанилом 10 мг/мл в дозе 1–2 мг/кг. После проведения селективной коронарографии всем пациентам начинали неинвазивную вентиляцию легких аппаратом в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) с параметрами Pasp 8,5 mbar, PEEP 6,0 mbar, FiO₂ 40 %.

Всем пациентам при поступлении проведены эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, а также все остальные лабораторные исследования согласно стандарту обследования ОКС. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови IL-6, С-реактивного белка, D-димеров, тропонина I.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Для выявления коэффициентов влияния исследованных факторов на исход заболевания применен многофакторный регрессионный анализ. Влияние анамнестических, клинических, биохимических, прогностических показателей, технологий лечения на отдаленный прогноз путем определения отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и лиц группы сравнения была следующей. Возраст пациентов составлял соответственно $55,5 \pm 9,5$ и $57,5 \pm 9,1$ года ($p < 0,037$), срок поступления до 2 ч – 39 (65 %) и 35 (58,3 %) человек, $p < 0,033$, тромболитическую терапию получали 5 (8,3 %) и 8 (13,3 %) человек, $p < 0,003$. До развития ОКС стенокардию напряжения ФК 2-3 в анамнезе имели 23 (38,3 %) лица группы 1 и 26 (43,3 %) пациентов из группы контроля ($p < 0,001$), острый ИМ в анамнезе – соответственно 7 (11,6 %) и 8 (13,3 %) ($p < 0,044$), чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику перенесли 6 (10 %) и 7 (11,6 %) человек (ОШ 0,090, 95 % ДИ 0,034–0,240, $p < 0,002$), аортокоронарное шунтирование – 1 (1,6 %) и 2 (3,3 %) (ОШ 1,110, 95 % ДИ 1,041–1,282, $p < 0,034$). По результатам коронарографии, проведенной в условиях регионального сосудистого центра, однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 37 (61,6 %) медицинских работников с ОКС и новой коронавирусной инфекцией и 32 (53,3 %) человека из группы контроля (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,60–4,59, $p < 0,008$), многососудистое – соответственно 23 (38,3 %) и 28 (46,6 %) (ОШ 2,10, 95 % ДИ 1,30–5,60, $p < 0,05$). Подтвержденный сахарный диабет 2 типа отмечался у 11 лиц группы 1 (18,3 %) и 14 (23,3 %) пациентов контрольной группы (ОШ 2,50, 95 % ДИ 1,28–6,35, $p < 0,023$), артериальная гипертензия – соответственно у 42 (70 %) и 37 (62 %) ($p < 0,001$). На момент поступления в стационар курили 34 (56,6 %) медицинских работника с ОКС и новой коронавирусной инфекцией и 39 (65 %) человек группы контроля (ОШ 1,30,

95 % ДИ 0,20–0,70, $p < 0,05$). У 16 (26,6 %) медицинских работников группы 1 и 19 (31,6 %) лиц группы 2 близкие родственники умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,10, 95 % ДИ 0,26–0,68, $p < 0,043$), дислипидемию в анамнезе имели соответственно 17 (28,3 %) и 27 (45 %) ($p < 0,05$), жизнеугрожающие нарушения ритма – 11 (18,3 %) и 13 (21,6 %) ($p < 0,044$), острую недостаточность кровообращения более II класса Киллипа – 12 (20 %) и 18 (30 %) ($p < 0,001$).

У медицинских работников с ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией наиболее часто встречалось поражение передней нисходящей артерии (45 %), несколько реже – правой коронарной артерии (20 %), ветви тупого края (18 %), огибающей артерии (16 %).

В сравнении с медицинскими работниками из группы контроля, ИМ с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия у медицинских работников с ОКС после перенесенной новой коронавирусной инфекции встречались чаще, в то время как ИМ без подъема сегмента ST – реже (ОШ 0,52, 95 % ДИ 0,37–0,74) (табл. 1).

Исследование молекулярных маркеров для характеристики ОКС показало, что концентрация в сыворотке крови провоспалительного цитокина IL-6, D-димеров и С-реактивного белка оказалась больше у медицинских работников с ОКС и новой коронавирусной инфекцией, чем у лиц группы сравнения (табл. 2). По содержанию тропонина I группы достоверно не различались.

Далее у обследованных определены конечные точки постгоспитального периода (табл. 3). В течение 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции в основной группе чаще, чем в группе сравнения, встречались сложные жизнеугрожающие нарушения ритма, такие как пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий (ОШ 2,023, 95 % ДИ 1,263–

Таблица 1

Виды ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и лиц группы сравнения, n (%)

Table 1

Types of acute coronary syndrome in medical workers who have had a new coronavirus infection and in comparison group, n (%)

ОКС / Acute coronary syndrome	Группа 1 / MW with ACS and NCI ($n = 60$)	Группа 2 / Control group with ACS without NCI ($n = 60$)	p
ИМ с подъемом сегмента ST / Control group with ACS without NCI	21 (35)	17 (28,3)	$< 0,04$
ИМ без подъема сегмента ST / Myocardial infarction without ST elevation	31 (51,6)	37 (61,6)	$< 0,033$
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	8 (13,3)	6 (10)	$< 0,001$

Таблица 2

Содержание маркеров системного воспаления в плазме и сыворотке крови у медицинских работников с ОКС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и лиц группы сравнения

Table 2

The content of markers of systemic inflammation in plasma and serum of medical workers with acute coronary syndrome who underwent a new coronavirus infection and in comparison group

Молекулярный маркер / Molecular marker	Группа 1 / MW with ACS and NCI (n = 60)	Группа 2 / Control group with ACS without NCI (n = 60)	p
IL-6, нг/мл / IL-6, pg/ml	10,644 ± 0,198	8,472 ± 0,201	0,047
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	0,71 ± 0,30	0,58 ± 0,20	0,033
C-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	4,3 ± 1,2	3,7 ± 0,3	0,043
Тропонин I, нг/мл / Troponin I, ng/ml	117,0 ± 23,9	9,08 ± 16,7	0,07

Таблица 3

Конечные точки постгоспитального периода у медицинских работников с ОКС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и лиц группы сравнения, n (%)

Table 3

Post-hospital endpoints in healthcare workers with acute coronary syndrome who have had a new coronavirus infection and in comparison group, n (%)

Осложнение / Complication	Группа 1 / MW with ACS and NCI (n = 60)	Группа 2 / Control group with ACS without NCI (n = 60)	p
Ранний тромбоз стента / Early stent thrombosis	1 (1)	1 (1,1)	0,001
Ранняя постинфарктная стенокардия / Early postinfarction angina	7 (7)	4(4,3)	0,003
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock	3 (3)	2 (2,1)	0,044
Жизнеугрожающие нарушения ритма / Life-threatening arrhythmias	25 (41,6)	9 (15)	0,05
С-А, А-В блокада (нарушения ритма) / С-А, А-V blockade (rhythm disturbances)	8 (13,3)	5 (8,3)	0,03
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (повышение содержания proBNP более чем в 2 раза) / Decompensation of chronic heart failure (increase in proBNP by more than 2–2.5 times)	21 (35)	11 (18,3)	0,031
Повторный ИМ / Repeated MI	2 (3,3)	0	0,027
Разрыв сердечной мышцы / Rupture of the heart muscle	1 (1,6)	0	0,035
Миокардиальная дисфункция (фракция выброса менее 50 %) / Myocardial dysfunction (ejection fraction less than 50)	6 (10)	2 (3,3)	0,047

3,237), синоаурикулярная (С-А) и атриовентрикулярная (А-В) блокада (ОШ 2,100, 95 % ДИ 1,300–5,600), повышение более чем в 2 раза содержания предшественника мозгового натрийуретического гормона (proBNP) (ОШ 3,500, 95 % ДИ 1,280–7,350), явления миокардиальной дисфункции согласно эхокардиографии (ОШ 2,200, 95 % ДИ 1,202–4,500). Пол и возраст значимо не оказывал влияние на частоту постковидных сердечно-сосудистых осложнений.

Следующим этапом было проведение корреляционного анализа данных постгоспитальных исходов. По результатам предварительного анализа влияния различных факторов на исход отобраны пол (фактор Z1), сложные нарушения ритма (Z2), А-В блокада (Z3), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (Z4) и миокардиальная дисфункция (Z5). Как видно из табл 4, существенное влияние на исход оказывают сложные нарушения ритма и А-В блокада.

Таблица 4
Корреляционный анализ данных

Table 4

Correlation analysis

	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Y
Z1	1	–	–	–	–	–
Z2	–0,130	1,000	–	–	–	–
Z3	0,001	–0,002	1,000	–	–	–
Z4	–0,072	–0,077	–0,081	1,000	–	–
Z5	0,025	–0,103	–0,091	–0,021	1,000	–
Y	–0,077	0,166	0,294	0,074	–0,002	1

Примечание. Выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

Note. Statistically significant correlation coefficients are identified.

Обсуждение

Поражение сердечной мышцы лежит в основе патогенеза ОКС. По состоянию на 11 августа 2022 г. ВОЗ было зарегистрировано 584 065 952 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 во всем мире, в том числе 6 418 958 случаев смерти [5]. В мировых исследованиях отмечено, что комбинация ОКС и новой коронавирусной инфекции влечет за собой сложные нарушения ритма, декомпенсацию сердечной недостаточности, явления миокардиальной дисфункции, что сопоставимо с результатами нашего научного исследования [6].

По результатам нашего исследования значительно чаще наблюдалось поражение передней нисходящей артерии, нежели других артерий, т.е. чаще всего встречался ИМ передней стенки, который является более тяжелым по своему течению и фатальным по прогнозу [7]. Анализ нозологической характеристики пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр, показал, что чаще всего госпитализировались лица с ИМ без подъема сегмента ST.

Уровень IL-6 оказался достоверно выше в группе медицинских работников с ОКС и новой коронавирусной инфекцией. Подобный результат встречался и в других мировых исследованиях и свидетельствует о том, что молекулярные маркеры воспаления играют важную роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [8].

Ранняя постинфарктная стенокардия, жизнеугрожающие нарушения ритма, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, А-В блокады, явления миокардиальной дисфункции чаще встречались в группе медицинских работников с новой коронавирусной инфекцией, что

дает нам более ясное и четкое понимание, что COVID-19 служит предиктором формирования нового фенотипа заболевания [9]. Подтверждением этому стал корреляционный анализ, с помощью которого установлено, что наибольшее влияние на постгоспитальные исходы у медицинских работников, перенесших ОКС и новую коронавирусную инфекцию, имеют жизнеугрожающие нарушения ритма (фибрилляция предсердий) и А-В блокады с коэффициентами влияния 0,166 и 0,294 соответственно. Однозначно принятой шкалы, приведенной в клинических рекомендациях, на данный момент нет, что является областью интереса и исследований на будущие годы.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о формировании нового фенотипа ОКС у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию: течение постковидного периода у медицинских работников с ОКС ассоциировано с формированием поражений коронарных артерий, ранней постинфарктной стенокардии, существенным повышением содержания ргoBNP и впервые возникшими сложными нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также метаболическими нарушениями.

Список литературы / References

1. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Аbugov С.А., Алекаян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиларевский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (4): 149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449 [Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekryan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsianskiy N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor A.V., Yakushin S.S. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2021; 26 (4): 149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449].

- Кузьмина Л.П., Шиган Е.Е., Брико Н.И., Стрижачков Л.А., Пфаф В.Ф., Чернов О.Э., Панова И.В., Лебедева М.В., Конторович Е.П., Понамарева О.П., Недашковская Н.Г., Дженгурова Б.А., Пиктушанская Т.Е., Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Шпагин И.С., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Котова О.С., Смирнова Е.Л., Гарипова Р.В., Кузьмина С.В., Юсупова Н.З., Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Барабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: Методические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Научно-исследовательский институт медицины труд, 2022. 136 с. [Kuzmina L.P., Shigan E.E., Briko N.I., Strizhakov L.A., Pfaf V.F., Chernov O.E., Panova I.V., Lebedeva M.V., Kontorovich E.P., Ponamareva O.P., Nedashkovskaya N.G., Dzhengurova B.A., Piktushanskaya T.E., Shpagina L.A., Poteryaeva E.L., Shpagin I.S., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Kotova O.S., Smirnova E.L., Garipova R.V., Kuzmina S.V., Yusupova N.Z., Lakhman O.L., Rukavishnikov V.S., Barabanov S.A. Novel coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: Guidelines. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Research Institute of Labor Medicine, 2022. 136 p.]
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European Respiratory Journal*, 2020; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
- Zhao Y., Zhao L., Yang X., Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev. Cardiovascular Med.*, 2021; 22 (1): 159–165. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.238
- Organization, W.H. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Accessed 19 Sep 2022.
- Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталп В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (Covid-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2020; 9 (2): 17–28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28> [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M. Novel coronavirus disease (Covid-19) and cardiovascular disease. *Complex Problems of Cardiovascular Dis.*, 2020; 9 (2): 17–28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>].
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *British Med. J.*, 2021; 372 (693): 372. doi: 10.1136/bmj.n693
- Ranucci M., Ballotta A., di Dedda U., Baryshnikova E., Dei Poli M., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 2020; 18 (7): 1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854
- Zhao Y., Zhao L., Yang X., Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev. Cardiovascular Med.*, 2021; 22 (1): 159–165. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.238

Сведения об авторах

Любовь Анатольевна Шпагина, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Валентина Александровна Козик, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiyta90@mail.ru

Илья Семёнович Шпагин, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Ирина Ивановна Логвиненко, д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ), Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Кристина Владимировна Лихенко-Логвиненко, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

Людмила Алексеевна Паначева, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: lap232@yandex.ru

Светлана Александровна Кармановская, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: skarmanovskaya@mail.ru

Ольга Сергеевна Котова, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Виктор Анатольевич Дробышев, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: Doctorvik@yandex.ru

Артем Максимович Ляшенко, ассистент кафедры лучевой диагностики (стоматологического факультета), Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8656-7213, e-mail: LyashenkoArtem92@yandex.ru

Анастасия Александровна Рукавицына, ассистент кафедры сестринского дела (лечебного факультета), Новосибирск, Россия, ORCID: 0001-9342-4416, e-mail: g-nastia@mail.ru

Евгений Михайлович Локтин, д-р мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: emloktin@gbuzgkb2.ru

Елена Геннадьевна Кондюрина, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: condur@ngs.ru

Вера Викторовна Зеленская, д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0344-9412, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Татьяна Вячеславовна Киселёва, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии) лечебного факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3435-3536, e-mail: kis_tv98@mail.ru

Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Valentina A. Kozik, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiya90@mail.ru

Илья S. Shpagin, doctor of medical sciences, professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology (EPC and OPV), Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Kristina V. Likhenko-Logvinenko, PhD student, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

Lyudmila A. Panacheva, doctor of medical sciences, professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: lap232@yandex.ru

Svetlana A. Karmanovskaya, doctor of medical sciences, associate professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: skarmanovskaya@mail.ru

Olga S. Kotova, doctor of medical sciences, associate professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Victor A. Drobyshev, doctor of medical sciences, professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: Doctorvik@yandex.ru

Artem M. Lyashenko, assistant of the Department of Radiation Diagnostics (Dental Faculty) FSBEI HE “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk. Address: 630091, Russian Federation, Novosibirsk region, Novosibirsk, Krasny prospect, 52. e-mail LyashenkoArtem92@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8656-7213

Anastasia A. Rukavitsina, assistant of the Department of Nursing (Faculty of Medicine), Novosibirsk, Russia, ORCID: 0001-9342-4416, e-mail: r-nastia@mail.ru

Evgeniy M. Loktin, doctor of medical sciences, professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Medical Faculty, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: emloktin@gbuzgkb2.ru

Elena G. Kondyurina, doctor of medicine, professor, head of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: condur@ngs.ru

Vera V. Zelenskaya, doctor of medical sciences, professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0344-9412, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Tatyana V. Kiseleva, doctor of medical sciences, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology) of the Faculty of Medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3435-3536, e-mail: kis_tv98@mail.ru

Статья поступила 24.04.2023

После доработки 10.05.2023

Принята к печати 15.05.2023

Received

Revision received

Accepted

24.04.2023

10.05.2023

15.05.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами**С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова, Л.В. Щербакова, Е.В. Каштанова, Д.В. Денисова**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Развитие атеросклеротических заболеваний патогенетически связано с нарастанием инсулинрезистентности, косвенным маркером которой является С-пептид. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о собственных проатерогенных эффектах С-пептида. В последние годы все большее распространение получает концепция выделения метаболически здорового (МЗФ) и нездорового фенотипа (МНЗФ) при разной массе тела. Считается, что их ключевое различие заключается в более выраженной при МНЗФ инсулинрезистентности, однако нет четких данных об ассоциации С-пептида с МЗФ или МНЗФ. Цель исследования – изучить ассоциации уровня С-пептида с разными метаболическими фенотипами у женщин 25–44 лет. **Материал и методы.** Исследование проведено на основе репрезентативной выборки лиц в возрасте 25–44 лет ($n = 1513$, из них 840 женщин). В анализ вошли показатели 655 женщин. Определение МЗФ и МНЗФ проведено с использованием критериев IDF, 2005 для диагностики метаболического синдрома. В группах, разделенных по величине индекса массы тела (ИМТ), выполнены антропометрические измерения, биохимическое и гормональное исследование крови. Уровень С-пептида определяли методом мультиплексного анализа. **Результаты.** Содержание С-пептида в обследуемой выборке составило 0,9 [0,5; 1,3] нг/мл (Ме [Q₁; Q₃]), при МЗФ – 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл, при МНЗФ – 1,3 [0,7; 1,8] нг/мл, $p < 0,0001$. При повышении ИМТ концентрация С-пептида возрастала как при МЗФ (с 0,8 [0,4; 1,1] до 1,2 [0,8; 1,7] нг/мл, $p_{\text{тренда}} < 0,0001$), так и при МНЗФ (с 0,8 [0,2; 1,2] до 1,5 [0,9; 2,1] нг/мл, $p_{\text{тренда}} = 0,006$). Частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 2,7 раза выше, чем в 1-м квартиле ($p < 0,0001$), а частота МЗФ – в 1,6 раза ниже ($p = 0,001$). Содержание С-пептида коррелировало с антропометрическими показателями, концентрацией глюкозы, липидов, активностью трансаминаз, фильтрационной способностью почек. Уровень С-пептида более 1,33 у молодых женщин свидетельствует о высокой вероятности наличия МНЗФ при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). **Заключение.** У женщин с МНЗФ содержание С-пептида на 38,5 % больше, чем при МЗФ. Частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 3,2 раза выше, чем в 1-м квартиле. Уровень С-пептида более 1,33 нг/мл ассоциирован с наличием МНЗФ.

Ключевые слова: С-пептид, инсулинрезистентность, сахарный диабет, ожирение, молодые женщины, метаболические фенотипы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Автор для переписки: Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Для цитирования: Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Денисова Д.В. Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 115–125. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

Associations of C-peptide with cardiometabolic parameters in women aged 25–44 years with different metabolic phenotypes

S.V. Mustafina, V.I. Alferova, L.V. Shcherbakova, E.V. Kashtanova, D.V. Denisova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The development of atherosclerotic diseases is pathogenetically associated with an increase in insulin resistance, an indirect marker of which is the C-peptide. In addition, literature data indicate the intrinsic proatherogenic effects of C-peptide. In recent years, the concept of separating metabolically healthy (MHP) and unhealthy phenotype (MUHP) at different body weights has become increasingly widespread. It is believed that the key difference between MHP and MUHP is the more pronounced insulin resistance in the latter, but there are no clear data on the association of C-peptide with MHP or MUHP. Aim of the study was to investigate the association of C-peptide level with different metabolic phenotypes in women aged 25–44 years. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of a representative sample of women aged 25–44 years ($n = 1513$, of which 840 women). The analysis included indicators of 655 women. The definition of MHP and MUHP carried out using the IDF criteria, 2005 for the diagnosis of metabolic syndrome. Anthropometric measurements, biochemical and hormonal blood tests have been carried out in groups divided by the body mass index (BMI). The level of C-peptide was determined by the method of multiplex analysis. **Results.** C-peptide content in the examined sample was 0.9 [0.5; 1.3] ng/ml (Me [Q1; Q3]), with MHP – 0.8 [0.5; 1.1] ng/ml, with MUHP – 1.3 [0.7; 1.8] ng/ml, $p < 0.0001$. With an increase in BMI, the median of C-peptide increased both in MHP (from 0.8 [0.4; 1.1] to 1.2 [0.8; 1.7] ng/mL, $p_{\text{trend}} < 0.0001$) and with MUHP (from 0.8 [0.2; 1.2] to 1.5 [0.9; 2.1] ng/mL, $p_{\text{trend}} = 0.006$). The frequency of MUHP in the 4th quartile of the C-peptide is 2.7 times higher than in the 1st quartile ($p < 0.0001$), and the frequency of MHP – 1.6 times lower ($p = 0.001$). C-peptide content correlated with anthropometric parameters, glucose, lipid concentration, transaminase activity, kidney filtration capacity. A C-peptide level of more than 1.33 in young women indicates a high probability of having MUHP with maximum sensitivity and specificity (Se = 49.3 %, Sp = 85.9 %). **Conclusions.** In women with MUHP, C-peptide content is 38.5 % higher than in women with MHP. The frequency of MUHP in the 4th quartile of the C-peptide is 3.2 times higher than in the 1st quartile. The level of C-peptide above 1.33 ng/ml is associated with the presence of MUHP.

Keywords: C-peptide, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, young women, metabolic phenotypes.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work carried out within the framework of the budgetary theme of research work Reg. No. 122031700094-5 “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”.

Correspondence: Alferova V.I., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Citation: Mustafina S.V., Alferova V.I., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Denisova D.V. Associations of C-peptide with cardiometabolic parameters in women aged 25–44 years with different metabolic phenotypes. *Atherosclerоз*, 2023; 19 (2): 115–125. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

Введение

Как известно, развитие атеросклеротических заболеваний патогенетически связано с нарастающим инсулинрезистентности (ИР) – неспособностью тканей и органов-мишеней инсулина отвечать на стимуляцию физиологическими уровнями гормона, в связи с чем для обеспечения адекватного углеводного обмена в кровь выде-

ляется больше инсулина, чем требуется здоровому человеку (гиперинсулинемия) [1]. С-пептид образуется на конечном этапе биосинтеза инсулина, когда в аппарате Гольджи β -клеток поджелудочной железы крупная молекула-предшественник проинсулин подвергается протеолитическому расщеплению с образованием инсулина и небольшого пептидного остатка – собственно С-пептида [2]. В кровь инсулин и С-пептид вы-

деляются в эквимольном соотношении, однако благодаря различным периодам полувыведения (инсулин – около 3 минут, С-пептид – около 30 минут) молекула С-пептида является более стабильной, что делает его удобным косвенным маркером секреции инсулина и, соответственно, гиперинсулинемии [3].

Долгое время С-пептид рассматривался исключительно как биологически неактивный побочный продукт биосинтеза инсулина, однако ряд исследований последних лет показал, что С-пептид является самостоятельной гормональной единицей с широким спектром уникальных эффектов [4]. Были открыты рецепторы С-пептида и специфические внутриклеточные сигнальные пути, посредством которых реализуются его эффекты [3]. Активное изучение С-пептида позволило сделать вывод о том, что повышение его концентрации ассоциировано с развитием атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6].

Традиционно ведущим фактором, способствующим возникновению и прогрессированию ИР и ССЗ, считалось ожирение [1, 7]. Однако в последние годы доказано, что в некоторых случаях лица с нормальной массой тела имеют более высокий риск развития ССЗ, чем пациенты с ожирением. Это привело к выделению метаболически здорового (МЗФ) и нездорового (МНЗФ) фенотипов сначала при ожирении [8], а затем и при других значениях индекса массы тела (ИМТ) [9].

Анализ биохимических и молекулярных различий МЗФ и МНЗФ показал, что МНЗФ характеризуется абдоминальным типом распределения жировой ткани и наличием в ней низкоинтенсивного воспаления, которое способствует более выраженным проявлениям ИР, тогда как при МЗФ преобладает подкожная жировая масса, а ИР либо выражена значительно слабее, либо вовсе отсутствует [10]. Однако на сегодняшний день недостаточно изучена связь С-пептида как самостоятельного гормона с разными метаболическими фенотипами. Вместе с тем существуют данные, что женщины более подвержены воздействию агрессивных средовых и генетических факторов риска ССЗ, чем мужчины, кроме того, некоторые факторы уникальны для женщин и начинают оказывать свое негативное влияние уже в молодом возрасте (например, прием оральных контрацептивов) [11]. Таким образом, изучение ассоциаций С-пептида с метаболическими фенотипами у молодых женщин является актуальной проблемой.

Цель исследования – изучить ассоциации уровня С-пептида с разными метаболическими фенотипами у женщин 25–44 лет.

Материал и методы

Исследование осуществлено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) с 2013 по 2017 г. Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови для проведения гормонального и биохимического исследования.

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки женщин в возрасте 25–44 лет, обследованных в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (Пер. № 122031700094-5). Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Октябрьскому району г. Новосибирска (типичный район города по его административным, социальным, этническим характеристикам). С помощью генератора случайных чисел была сформирована репрезентативная выборка в объеме 2500 человек.

Дизайн исследования – одномоментное популяционное. Всего обследовано 1513 человек, из них 840 женщин. После исключения участниц, не соответствующих критериям отбора, итоговую выборку составили 655 женщин, показатели которых были включены в анализ. Участницы были разделены на группы по ИМТ, который оценивался по критериям ВОЗ, 1997: ИМТ < 25,0 кг/м² – нормальная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, ИМТ ≥ 30,0 кг/м² – ожирение. В каждой группе изучались МЗФ и МНЗФ.

В рамках обследования всем участницам проводились антропометрические измерения (вес и рост с последующим расчетом ИМТ, окружность талии (ОТ)). Рост определяли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере (погрешность измерения ±0,5 см), массу тела – в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метро-

логическую поверку (погрешность измерения $\pm 0,1$ кг). ОТ измеряли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним краем гребня подвздошной кости (погрешность измерения ± 1 см). Артериальное давление (АД) определяли трехкратно с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония), в протокол заносили среднее значение. Для проведения биохимического и гормонального исследования выполняли забор венозной крови из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и хранили в низкотемпературной камере (-70 °C). Определяли содержание С-пептида, а также биохимические показатели (концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Уровень С-пептида измеряли с помощью мультиплексного анализа с использованием панелей Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) на проточном флуориметре MAGPIX (Luminex, США), содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ГПН, креатинина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ – на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab с использованием стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (США). Концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фривальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$, ГПН – по формуле: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. СКФ рассчитывали по формуле, предложенной Сотрудничеством по эпидемиологии хронической болезни почек (СКД-ЕРІ), 2009 [12]. Активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ определяли с помощью кинетического метода, рекомендованного Международной федерацией клинической химии (IFCC), содержание общего билирубина – методом конечной точки с солью *n*-нитробензолдиазония, прямого билирубина – методом конечной точки с диазотированной сульфаниловой кислотой. Основные характеристики выборки представлены в табл. 1.

Для оценки метаболического здоровья и диагностики метаболического синдрома (МС) применялся набор критериев Международной федерации диабета (IDF), 2005 [13]: $\text{ОТ} \geq 80$ см

Таблица 1

Основные характеристики изучаемой выборки, $n = 655$

Table 1

Main characteristics of the study sample, $n = 655$

Показатель / Parameter	$M \pm SD$; Me [25; 75]
Возраст, лет / Age, years	$36,3 \pm 5,4$
Масса тела, кг / Body weight, kg	$64,2 [56,3; 73,9]$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	$25,0 \pm 5,7$
ОТ, см / WC, cm	$79,8 \pm 12,9$
ОБ, см / HC, cm	$101,6 \pm 11,3$
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	$114,4 \pm 14,2$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	$74,8 \pm 10,5$
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	$4,9 [4,3; 5,5]$
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	$0,8 [0,6; 1,2]$
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	$1,4 \pm 0,3$
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	$3,0 \pm 0,8$
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$5,5 [5,2; 5,9]$
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	$71,1 \pm 8,9$
СКФ, мл/мин/1,7м ² / GFR, ml/min/1.7m ²	$95,9 \pm 13,0$
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	$4,0 [4,0; 6,0]$
АСТ, Ед/л / AST, U/L	$10,0 [7,0; 13,0]$
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	$21,0 [16,0; 30,0]$
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	$130,0 [107,0; 161,0]$
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	$6,3 [4,4; 8,7]$
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	$1,6 [1,0; 2,4]$
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml	$0,9 [0,5; 1,3]$

при наличии двух и более дополнительных критериев ($\text{ТГ} \geq 1,7$ ммоль/л (гипертриглицеридемия – гиперТГ), $\text{ХС ЛПВП} < 1,3$ ммоль/л (гипохолестеринемия ЛПВП – гипоХС ЛПВП), $\text{АД} \geq 130/85$ мм рт. ст., $\text{ГПН} \geq 5,6$ ммоль/л). Фенотип женщин без МС анализировался в качестве метаболически здорового, а с МС – метаболически нездорового.

Статистическая обработка полученных данных включала в себя создание и автоматизированную проверку базы данных, статистический анализ. Распределение изучаемых переменных оценивалось при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Переменные с правильным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. В настоящем исследовании такими переменными являлись САД,

ДАД, ИМТ, содержание ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, креатинина, возраст, СКФ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ. Переменные распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me), нижним (Q1) и верхним (Q3) квартилем (Me [Q1; Q3]). В данной работе таковыми являлись уровень С-пептида, ОХС, ТГ, ГПН, общего билирубина, прямого билирубина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ.

Исследуемые показатели представлены в квартилях С-пептида. Непараметрический критерий Манна – Уитни применялся для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с распределением, отличным от нормального. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) – показателя, используемого для получения численного значения клинической значимости теста, где значения AUC 0,9–1,0 рассматриваются как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – удовлетворительное, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Результаты

В анализируемой выборке женщин 25–44 лет содержание С-пептида составило 0,9 [0,5; 1,3] нг/мл. При анализе возрастных групп (25–34 лет и 35–44 лет) выявлено, что женщины старшего возраста имели более высокий уровень С-пептида (0,9 [0,5; 1,4] и 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл соответственно, $p = 0,001$), а также антропометрических показателей (масса тела: 66,2 [58,6; 76,7] и 61,0 [54,5; 70,5] кг, $p < 0,0001$; ОТ: $82,1 \pm 13,1$ и $76,5 \pm 11,8$ см, $p < 0,0001$; ОБ: $103,1 \pm 11,2$ и $99,5 \pm 11,3$ см, $p < 0,0001$), АД (систолическое (САД): $116,3 \pm 15,7$ и $111,8 \pm 11,2$ мм рт. ст., $p < 0,0001$; диастолическое (ДАД): $76,4 \pm 11,3$ и $72,6 \pm 8,9$ мм рт. ст., $p < 0,0001$), липидов крови (ОХС: 5,0 [4,4; 5,7] и 4,7 [4,1; 5,3] ммоль/л, $p < 0,0001$; ТГ: 0,9 [0,6; 1,2] и 0,8 [0,5; 1,1] ммоль/л, $p < 0,0001$, ХС ЛПНП: $3,2 \pm 0,8$ и $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ГПН (5,6 [5,2; 5,9] и 5,4 [5,1; 5,8] ммоль/л, $p < 0,0001$), активность ГГТП ($23,0 [17,0; 32,0]$ и $20,0 [16,0; 27,0]$ Ед/л, $p = 0,046$) и более низкую СКФ ($92,8 \pm 12,1$ и $100,5 \pm 13,0$, $p < 0,0001$).

По мере увеличения ИМТ отмечено повышение содержания С-пептида (от 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл при нормальной массе тела до 0,9 [0,6; 1,4] нг/мл при избыточной массе тела и до 1,5 [0,9; 1,9] нг/мл, ($p < 0,0001$) при ожирении). Для анализа ассоциаций С-пептида с метаболическими фенотипами сформированы подвыборки женщин с МЗФ и МНЗФ, их основные характеристики представлены в табл. 2. Выявлено, что женщины с МНЗФ были старше и имели более высокие антропометрические показатели, АД, концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ГПН, С-пептида, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ и более низкое содержание ХС ЛПВП, общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

При оценке трендов уровня С-пептида у женщин с МЗФ и МНЗФ при разном ИМТ выявлено, что он повышался по мере увеличения ИМТ как в группе с МЗФ (с 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл при нормальной массе тела до 0,9 [0,6; 1,2] нг/мл при избыточной массе тела и до 1,2 [0,8; 1,7] нг/мл при ожирении, $p_{\text{тренда}} < 0,0001$), так и в группе с МНЗФ (с 0,8 [0,2; 1,2] нг/мл до 1,0 [0,6; 1,7] нг/мл и до 1,5 [0,9; 2,1] нг/мл соответственно, $p_{\text{тренда}} = 0,006$).

Для анализа изменений клинко-лабораторных показателей у женщин 25–44 лет по мере увеличения концентрации С-пептида сформированы его квартили (табл. 3). Установлено, что женщины в верхнем квартиле С-пептида были старше, имели более высокие антропометрические показатели и АД, а также содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, прямого билирубина, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ, и более низкий уровень ХС ЛПВП и СКФ, чем участницы в первом квартиле С-пептида. При оценке трендов клинко-лабораторных показателей обнаружено, что по мере повышения концентрации С-пептида в обследуемой выборке увеличивались возраст, антропометрические показатели, САД и ДАД, содержание ОХС, ТГ, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ, снижался уровень ХС ЛПВП и СКФ (см. табл. 3).

Частота МЗФ в четвертом квартиле ниже в 1,6 раза, чем в первом (соответственно 17,1 и 26,9 %, $p = 0,001$), а распространенность МНЗФ в 2,7 раза выше (соответственно 50,0 и 18,7 %, $p < 0,0001$). При нормальной массе тела частота МЗФ в первом квартиле С-пептида в 2 раза выше, чем в четвертом ($p < 0,0001$); при избыточной массе тела и при ожирении частота МНЗФ в четвертом квартиле выше, чем в первом, соответственно в 2,4 и 4,2 раза, при этом у женщин с избыточной массой тела в верхнем квартиле С-пептида МНЗФ встречался в 2 раза чаще, чем с МЗФ (рис. 1).

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет с МЗФ и МНЗФ

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of women 25–44 years old with a metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotype

Показатель / Parameters	M ± σ; Me [25; 75]		p
	МЗФ (n = 509)	МНЗФ (n = 146)	
Возраст, годы / Age, years	35,8 ± 5,5	38,1 ± 4,8	<0,0001
Масса тела, кг / Body weight, kg	60,8 [54,8; 69,0]	81,0 [71,1; 93,2]	<0,0001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,2 ± 4,1	31,1 ± 6,3	<0,0001
ОТ, см / WC, cm	75,5 ± 9,5	94,7 ± 11,9	<0,0001
ОБ, см / HC, cm	98,3 ± 8,9	113,1 ± 11,6	<0,0001
ОТ/ОБ / WC/HC	0,77 ± 0,05	0,84 ± 0,05	<0,0001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	110,9 ± 10,6	126,7 ± 18,0	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	72,4 ± 8,5	83,5 ± 12,0	<0,0001
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,8 [4,2; 5,4]	5,1 [4,4; 5,9]	<0,0001
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,9; 1,8]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,1 ± 0,2	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,0 ± 0,8	3,3 ± 0,8	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,4 [5,1; 5,7]	5,9 [5,6; 6,2]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	71,4 ± 9,1	70,3 ± 8,5	0,146
СКФ, мл/мин/1,7м ² / GFR, ml/min/1.7m ²	95,9 ± 13,3	95,9 ± 12,3	0,918
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	4,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 8,8]	0,022
АСТ, Ед/л / AST, U/L	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,0; 13,0]	0,927
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	19,5 [16,0; 26,0]	30,0 [23,0; 37,8]	<0,0001
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	125,0 [103,0; 149,0]	154,5 [128,3; 178,8]	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	6,4 [4,7; 9,1]	5,2 [4,0; 7,4]	0,003
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	1,6 [1,1; 2,4]	1,3 [0,9; 1,9]	0,038
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml	0,8 [0,5; 1,1]	1,3 [0,7; 1,8]	<0,0001

Далее проведена оценка корреляционных связей С-пептида с изучаемыми клинико-лабораторными показателями. Получены статистически значимые положительные корреляционные связи между содержанием С-пептида и возрастом, всеми антропометрическими показателями, САД, ДАД, а также концентрацией ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активностью АЛТ, ГГТП, ЩФ и отрицательные – с уровнем ХС ЛПВП и СКФ (рис. 2).

Поскольку женщины с МЗФ и МНЗФ в анализируемой выборке отличались друг от друга по содержанию С-пептида (см. табл. 2), а также ввиду того, что в настоящее время отсутствуют нормативные показатели С-пептида при различных метаболических фенотипах, нами была построена ROC-кривая с целью определения отрезной точки С-пептида, способной распознавать МНЗФ у молодых женщин (рис. 3). Пороговое значение концентрации С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл при максимальной чув-

ствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). Данная модель показала удовлетворительное качество распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет (AUC = 0,669, SE = 0,031, p < 0,0001).

Обсуждение

По полученным нами данным, у женщин 25–44 лет с МНЗФ содержание С-пептида больше, чем у участниц с МЗФ. Женщины с ожирением демонстрировали максимальный уровень С-пептида, с нормальной массой тела – минимальный. По мере повышения ИМТ у женщин с МЗФ и МНЗФ концентрация С-пептида также увеличивалась.

В исследовании О. Hjelmgren et al. выявлено, что в выборке из 326 женщин в возрасте 64 лет уровень С-пептида повышается от группы МЗФ при нормальном весе (МЗФНВ) к группе МЗФ с ожирением (МЗФО) (соответственно 174 ± 67 и 259 ± 101 нмоль/л, p < 0,001) и далее к группе МНЗФ с ожирением (МНЗФО)

Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида

Clinical and laboratory characteristics of women aged 25–44 in C-peptide quartiles

Показатель / Parameters	Квартили С-пептида / C-peptide quartiles				$P_{Q1/Q4}$	$P_{\text{тренда}} / P_{\text{trends}}$
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		
	0,3 [0,2; 0,5]	0,7 [0,6; 0,7]	0,9 [0,8; 1,0]	1,5 [1,3; 1,9]		
Возраст, лет / Age, years	35,9 ± 5,6	36,0 ± 5,5	36,0 ± 5,7	37,7 ± 5,2	0,009	0,024
Масса тела, кг / Body weight, kg	61,1 [55,2; 68,4]	60,9 [54,0; 70,0]	64,0 [56,9; 71,0]	73,3 [64,2; 87,8]	<0,0001	<0,0001
ОТ, см / WC, cm	77,1 ± 10,7	75,8 ± 10,0	77,6 ± 10,4	88,9 ± 15,0	<0,0001	<0,0001
ОБ, см / HC, cm	99,2 ± 9,6	98,6 ± 8,7	100,7 ± 9,8	108,7 ± 13,4	<0,0001	<0,0001
ОТ/ОБ / WC/HC	0,78 ± 0,06	0,77 ± 0,05	0,77 ± 0,06	0,82 ± 0,07	<0,0001	<0,0001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,6 ± 4,4	23,3 ± 3,9	24,3 ± 4,9	28,8 ± 7,2	<0,0001	<0,0001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	113,5 ± 14,6	111,6 ± 11,6	113,1 ± 12,5	121,4 ± 17,1	<0,0001	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	73,9 ± 10,4	72,5 ± 8,9	74,5 ± 9,7	80,3 ± 11,7	<0,0001	<0,0001
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,8 [4,2; 5,5]	4,8 [4,0; 5,9]	4,9 [4,2; 5,4]	5,0 [4,5; 5,7]	0,009	0,036
ТГ, ммоль/л / TG, , mmol/l	0,8 [0,6; 1,2]	0,8 [0,5; 1,1]	0,8 [0,6; 1,0]	1,1 [0,8; 1,6]	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,0 ± 0,8	3,1 ± 1,1	3,0 ± 0,8	3,2 ± 0,8	0,013	0,095
ГПН, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,4 [5,0; 5,8]	5,5 [5,1; 5,9]	5,6 [5,2; 5,8]	5,7 [5,4; 6,1]	<0,0001	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,7м ² / GFR, ml/min/1.7m ²	99,1 ± 13,5	96,2 ± 13,2	94,0 ± 14,0	94,3 ± 12,1	0,002	0,006
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	69,6 ± 10,2	70,9 ± 8,5	72,8 ± 9,5	71,5 ± 8,2	0,029	0,017
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [4,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]	<0,0001	<0,0001
АСТ, Ед/л / AST, U/L	10,0 [7,0; 13,0]	11,0 [8,0; 14,0]	10,0 [7,0; 13,0]	11,0 [8,0; 14,0]	0,069	0,323
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	20,0 [16,0; 28,0]	21,0 [16,0; 26,0]	19,0 [16,0; 23,3]	28,0 [20,0; 34,5]	<0,0001	<0,0001
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	124,0 [103,0; 145,0]	129,0 [110,0; 154,0]	125,0 [94,8; 153,3]	154,0 [121,8; 176,5]	<0,0001	<0,0001
Об. билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	5,3 [3,9; 6,8]	7,5 [4,8; 10,3]	7,7 [5,1; 10,0]	6,3 [4,2; 8,5]	0,118	0,001
Пр. билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	1,3 [0,8; 2,0]	1,8 [1,1; 2,9]	1,9 [1,1; 2,6]	1,7 [1,1; 2,4]	0,008	0,003

($p_{\text{МЗФНВ/МНЗФО}} < 0,001$, $p_{\text{МЗФО/МНЗФО}} < 0,001$), $p_{\text{тренда}} < 0,001$ [14]. Как сообщали Л.С. Литвинова с соавт., у лиц с МЗФНВ уровень С-пептида в 2 раза ниже, чем у участников с МНЗФО (соответственно 0,6 [0,5; 0,8] и 1,3 [1,1; 2,1] нг/мл, $p < 0,010$) [15]. Таким образом, постепенное увеличение концентрации С-пептида от МЗФНВ к МЗФО и далее к МНЗФО является отражением нарастания ИР в данных группах.

Нами установлено повышение антропометрических показателей, САД, ДАД, содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, прямого билирубина, активности АЛТ, ГГТП, ЩФ и снижение концентрации ХС ЛПВП и СКФ у женщин 25–44 лет по мере увеличения уровня С-пептида. Z. Chen et al. сообщали, что прове-

денный в ходе Национального обследования здоровья и питания США (NHANES III, $n = 3752$, 52,7 % женщин, возраст $60,2 \pm 13,1$ года) анализ антропометрических и лабораторных характеристик в квартилях С-пептида показал повышение возраста (с $58,4 \pm 13,3$ до $61,4 \pm 12,8$ года, $p < 0,001$), ИМТ (с $24,0 \pm 4,2$ до $31,2 \pm 6,1$ кг/м², $p < 0,001$), САД (с $127,6 \pm 19,8$ до $136,2 \pm 18,3$ мм рт. ст., $p < 0,001$), содержания ОХС (с 5,3 до 5,5 ммоль/л¹, $p < 0,001$), ТГ

¹ В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП из мг/дл в ммоль/л по формуле: ОХС / ХС ЛПВП / ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС / ХС ЛПВП / ХС ЛПНП (мг/дл) / 38,7 [18].

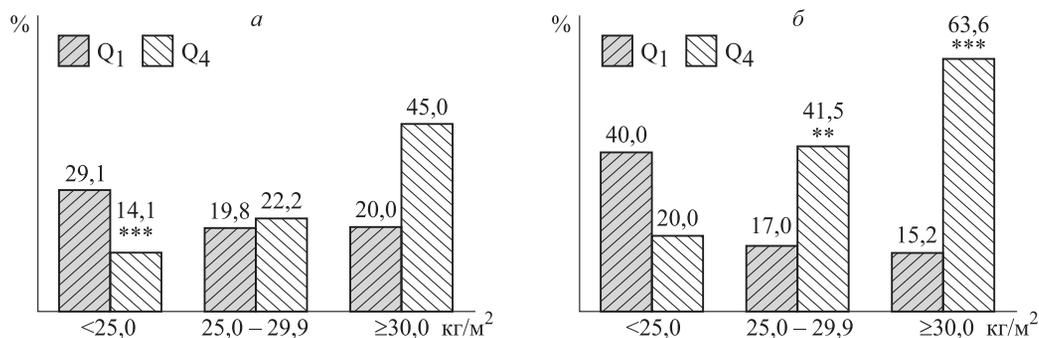


Рис. 1. Частота МЗФ (а) и МНЗФ (б) у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях С-пептида. Обозначены статистически значимые отличия от величины соответствующего показателя первого квартиля: ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,0001$

Fig. 1. Frequency of metabolically healthy (a) and metabolically unhealthy phenotype (b) in women aged 25–44 in the first and fourth quartiles of the C-peptide

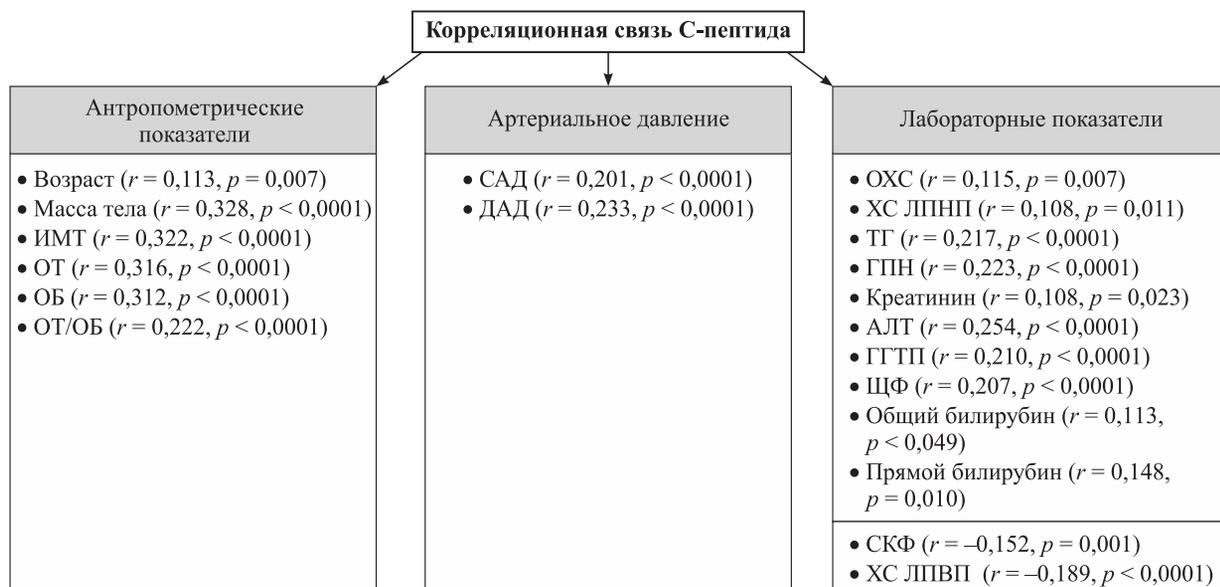


Рис. 2. Корреляционная связь между содержанием С-пептида и кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет

Fig. 2. Correlation between C-peptide and cardiometabolic parameters in women aged 25–44

(с 1,0 до 1,9 ммоль/л², $p < 0,001$), ХС ЛПНП (с 3,3 до 3,5 ммоль/л, $p < 0,001$), креатинина (с $92,8 \pm 15,9$ до $104,3 \pm 48,6$ мкмоль/л³, $p < 0,001$), ГПН (с 5,0 до 6,0 ммоль/л⁴, $p < 0,001$), актив-

ности АСТ (с $21,7 \pm 13,8$ до $24,6 \pm 18,7$ Ед/л, $p < 0,001$), АЛТ (с $13,6 \pm 9,9$ до $21,7 \pm 17,8$ Ед/л, $p < 0,001$) и снижение концентрации ХС ЛПВП (с 1,5 до 1,1 ммоль/л, $p < 0,001$) [16]. Таким образом, наши данные о влиянии С-пептида на кардиометаболические показатели согласуются с данными мировой литературы.

² В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ТГ из мг/дл в ммоль/л по формуле: ТГ (ммоль/л) = ТГ (мг/дл) / 88,5 [18].

³ В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей креатинина из мг/дл в мкмоль/л по формуле: креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) × 88,4 [17].

⁴ В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ГПН из мг/дл в ммоль/л по формуле: ГПН (ммоль/л) = ГПН (мг/дл) / 18,02 [18].

Согласно результатам настоящего исследования частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 2,7 раза выше, чем в 1-м квартиле ($p < 0,0001$), а частота МЗФ – в 1,6 раза ниже ($p = 0,001$). В мировой и отечественной литературе мы не обнаружили исследований с подобным дизайном, однако существуют данные об увели-

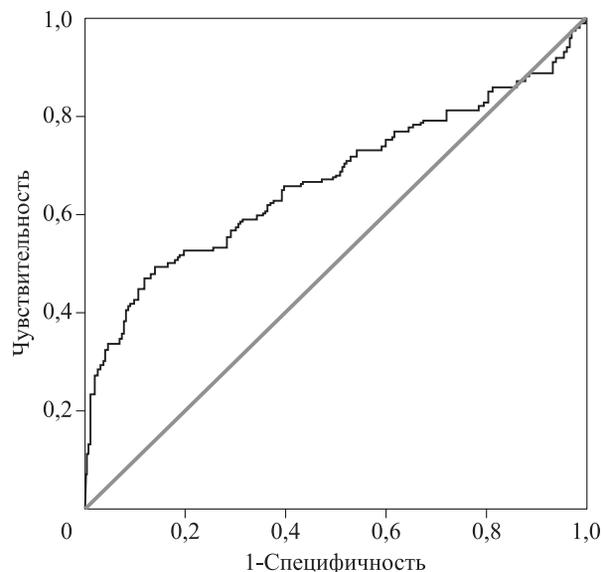


Рис. 3. ROC-кривая: связь МНЗФ и содержания С-пептида у женщин 25–44 лет

Fig. 3. ROC-curve: association of metabolically unhealthy phenotype and C-peptide content in women aged 25–44

чении ИМТ по мере повышения содержания С-пептида. Так, V. Kron et al. заявили, что в выборке из 3186 человек в возрасте от 15 до 78 лет ИМТ увеличился с $28,3 \pm 5,2$ кг/м² в 1-м квартиле С-пептида до $37,4 \pm 6,3$ кг/м² в 4-м квартиле, $p < 0,001$ [17]. В сочетании с представленными выше данными о более низком уровне С-пептида у лиц с МЗФ по сравнению с МНЗФ полученные нами результаты выглядят закономерно.

По результатам корреляционного анализа в выборке женщин 25–44 лет содержание С-пептида положительно связано с возрастом, всеми антропометрическими показателями, САД, ДАД, а также концентрацией ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активностью АЛТ, ГГТП, ЩФ ($p < 0,05$), отрицательно – с уровнем ХС ЛПВП и СКФ. M. Elba Gonzalez-Mejia et al. сообщали о положительной корреляции содержания С-пептида с ОТ ($r = 0,488$, $p < 0,01$), индексом ОТ/ОБ ($r = 0,265$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,496$, $p < 0,01$), САД ($r = 0,234$, $p < 0,01$), ДАД ($r = 0,237$, $p < 0,01$), концентрацией ГПН ($r = 0,371$, $p < 0,01$), ТГ ($r = 0,251$, $p < 0,01$) и отрицательной – с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,211$, $p < 0,01$) в выборке из 270 человек (57,8 % – женщины, возраст $47,0 \pm 0,9$ года) [19]. A. Abdullah et al. установили наличие корреляционной связи содержания С-пептида с ОТ ($r = 0,360$, $p = 0,020$) и концентраци-

ей ХС ЛПВП ($r = -0,360$, $p = 0,010$) в группе молодых арабских женщин ($n = 80$, возраст $21,0 \pm 2,4$ года) [20].

Для изучения клинической значимости связи МНЗФ с уровнем С-пептида у молодых женщин нами проанализирована площадь под ROC-кривой (AUC). Получена модель удовлетворительного качества распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет: AUC = 0,669, SE = 0,031, $p < 0,0001$. Уровень С-пептида, способный распознавать наличие метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет, составил 1,33 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). В упомянутом выше исследовании M. Elba Gonzalez-Mejia et al. также показано, С-пептид способен распознавать наличие МНЗФ у женщин: AUC = 0,780 (хорошее качество), $p < 0,0001$, пороговая точка для распознавания МНЗФ составила 2,4 мг/дл (Se = 67,7 %, Sp = 75,8 %) [19].

Исследования С-пептида как самостоятельного гормона свидетельствуют о том, что повышение его концентрации ассоциировано с развитием ИР, МС, ССЗ [22.]. Кроме того, по данным литературы С-пептид является лучшим предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин у лиц без сахарного диабета 2 типа, чем инсулин и производные от него индексы ИР [20]. Связь между высоким уровнем С-пептида и повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, по всей видимости, отражает связь между ИР и атеросклерозом. Это подтверждают данные N. Patel et al. о том, что в верхнем квартиле С-пептида большинство смертей вызвано макрососудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, цереброваскулярной болезнью) [20].

В контексте темы нашего исследования любопытны данные T. Wang et al. о том, что у пациентов без ожирения при высокой ИР риск развития ССЗ повышается на 77 % (отношение шансов 1,77, 95%-й доверительный интервал 1,26–2,46), тогда как у участников с сахарным диабетом 2 типа без ожирения – на 70 % (отношение шансов 1,70, 95%-й доверительный интервал 1,43–2,02) [23]. При этом J. Qin et al. представили метаанализ ($n = 2588$), согласно которому низкий уровень С-пептида способствует усугублению гипохС-ЛПВП и значительно увеличивает частоту ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [24]. Судя по всему, характер влияния С-пептида на метаболические процессы определяется не только его концентрацией, но и уровнем некоторых других веществ (инсулина, глюкозы, липидов и т.д.).

Заключение

С-пептид является самостоятельным гормоном, а не только маркером секреции инсулина. Повышение концентрации С-пептида, по данным литературы, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда, инфильтрации сосудистой стенки макрофагами, лимфоцитами и моноцитами, которые окисляют ХС ЛПНП и трансформируются в пенистые клетки. Содержание С-пептида коррелируется с уровнем проатерогенных факторов риска, включая ХС ЛПНП и ТГ.

В обследованной нами выборке содержание С-пептида у женщин с МЗФ составило 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл, увеличивается с возрастом и по мере повышения ИМТ в обеих изучаемых группах. У женщин с МНЗФ концентрация С-пептида равняется 1,3 [0,7; 1,8] нг/мл, что на 38,5 % выше, чем при МЗФ. Частота МНЗФ в четвертом квартиле С-пептида в 3,2 раза выше, чем в первом квартиле. Уровень С-пептида ассоциирован со всеми клинико-лабораторными показателями, изученными в данном исследовании. Пороговое значение С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %).

Список литературы

- Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab. J.*, 2022; 46 (1): 15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280
- Vejrazkova D., Vankova M., Lukasova P., Vcelak J., Bendlova B. Insights into the physiology of C-peptide. *Physiol. Res.*, 2020; 69 (2): 237–243. doi: 10.33549/physiolres.934519
- Wahren J. C-peptide and the pathophysiology of microvascular complications of diabetes. *J. Intern. Med.*, 2017; 281 (1): 3–6. doi: 10.1111/joim.12541
- Hills C.E., Brunskill N.J. Intracellular signalling by C-peptide. *Exp. Diabetes Res.*, 2008; 2008: 635158. doi: 10.1155/2008/635158
- Harnishsingh B., Rama B. Is C-peptide a predictor of severity of coronary artery disease in metabolic syndrome? An observational study. *Indian Heart J.*, 2018; 70 (3): 105–109. doi: 10.1016/j.ihj.2018.07.005
- Alves M.T., Ortiz M.M.O., Dos Reis G.V.O.P., Dusse L.M.S., Carvalho M.D.G., Fernandes A.P., Gomes K.B. The dual effect of C-peptide on cellular activation and atherosclerosis: Protective or not? *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2019; 35 (1): e3071. doi: 10.1002/dmrr.3071
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гафарова А.В., Веревкин Е.Г., Никитенко Т.И., Вобак М., Малутина С.К. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда по данным проспективного когортного исследования. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; (6): 109–114. [Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbakova L.V., Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gafarova A.V., Verevkin E.G., Nikitenko T.I., Bobak M., Maluyutina S.K. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Rus. J. Cardiol.*, 2019; (6): 109–114. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>
- Козупеева Д.А., Мустафина С.В. Метаболически здоровое ожирение и атеросклероз-ассоциированные заболевания. *Атеросклероз*, 2016; 12 (2): 42–47. [Kozupееva D.A., Mustafina S.V. Metabolically healthy obesity and atherosclerosis related diseases (scientific review). *Atherosclerosis*, 2016; 12 (2): 42–47. (In Russ.)].
- Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2017; 1391 (1): 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? *Пробл. эндокринологии*, 2016; 62 (6): 33–39. [Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. Is visceral obesity the cause of obesity paradox? *Problems of Endocrinology*. 2016; 62 (6): 33–39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl201662633-39>
- Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Платонов Д.Ю., Пустоветова М.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 44–55. [Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G., Ragino Yu.I., Platonov D.Yu., Pustovetova M.G. Risk factors of cardiovascular diseases. look at the woman. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (1): 44–55. (In Russ.)].
- Levin A., Stevens P.E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance and a framework for moving forward. *Kidney Int.*, 2014; 85: 49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.*, 2006; 23 (5): 469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Hjelmgren O., Gummesson A., Bergström G., Schmidt C. Beta-Cell Function, Self-rated Health, and Lifestyle Habits in 64-Year-Old Swedish Women with Metabolically Healthy Obesity Phenotype. *J. Obes Metab. Syndr.*, 2020; 29 (1): 39–46. doi: 10.7570/jomes19078
- Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Фаттахов Н.С., Вайсбейн И.З., Миронюк Н.И., Кириенкова Е.В. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения. *Сахарный диабет*, 2014; 17 (3): 51–59. [Litvinova L.S., Vasilenko M.A., Zatolokin P.A., Aksenova N.N., Fattakhov N.S., Vaysbeyn I.Z., Mironyuk N.I., Kirienkova E.V. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. *Diabetes mellitus*, 2014; 17 (3): 51–59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM2014351-59>
- Chen Z., He J., Ma Q., Xiao M. Association Between C-Peptide Level and Subclinical Myocardial Injury.

- Front Endocrinol. (Lausanne)*, 2021; 12: 680501. doi: 10.3389/fendo.2021.680501
17. Kron V., Verner M., Smetana P., Janoutova J., Janout V., Martinik K. Alterations of glycaemia, insulin resistance and body mass index within the C-peptide optimal range in non-diabetic patients. *J. Appl. Biomed.*, 2020; 18 (4): 136–142. doi: 10.32725/jab.2020.018
18. Князев Ю.А., Беспалова В.А. Международная система единиц СИ (SI) и коэффициенты пересчета (основные лабораторные показатели в эндокринологии). *Пробл. эндокринологии*, 2000; 46 (3): 45–48. [Knyazev Yu.A., Bepalova V.A. International System of Units SI and conversion factors (main laboratory indicators in endocrinology). *Problems of Endocrinology*, 2000; 46 (3): 45–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl11853>
19. Gonzalez-Mejia M.E., Porchia L.M., Torres-Rasgado E., Ruiz-Vivanco G., Pulido-Pérez P., Báez-Duarte B.G., Pérez-Fuentes R. C-Peptide Is a Sensitive Indicator for the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Subjects from Central Mexico. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2016; 14 (4): 210–216. doi: 10.1089/met.2015.0067
20. Abdullah A., Hasan H., Raigangar V., Bani-Issa W. C-Peptide versus insulin: relationships with risk biomarkers of cardiovascular disease in metabolic syndrome in young arab females. *Int. J. Endocrinol.*, 2012; 2012: 420792. doi: 10.1155/2012/420792
21. Mahmoodi M.R., Najafipour H. Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. *PLoS One*, 2022; 17 (5): e0268927. doi: 10.1371/journal.pone.0268927
22. Patel N., Taveira T.H., Choudhary G., Whitlatch H., Wu W.C. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J. Am. Heart Assoc.*, 2012; 1 (6): e003152. doi: 10.1161/JAHA.112.003152
23. Wang T., Li M., Zeng T., Hu R., Xu Y., Xu M., Zhao Z., Chen Y., Wang S., Lin H., Yu X., Chen G., Su Q., Mu Y., Chen L., Tang X., Yan L., Qin G., Wan Q., Gao Z., Wang G., Shen F., Luo Z., Qin Y., Chen L., Huo Y., Li Q., Ye Z., Zhang Y., Liu C., Wang Y., Wu S., Yang T., Deng H., Zhao J., Shi L., Ning G., Bi Y., Wang W., Lu J. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: a nationwide prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2022; 45 (8): 1863–1872. doi: 10.2337/dc22-0202
24. Qin J., Sun R., Ding D. Effects of serum C-Peptide level on blood lipid and cardiovascular and cerebrovascular injury in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Contrast Media Mol. Imaging*, 2022; 2022: 6314435. doi: 10.1155/2022/6314435

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Мустафина, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Влада Игоревна Алфёрова, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Лилия Валерьевна Щербакова, Новосибирск, Россия, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, eLibrary SPIN: 3580-2051, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Vlada I. Alferova, MD, postgraduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Liliya V. Shcherbakova, MD, Novosibirsk, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, eLibrary SPIN: 3580-2051, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Статья поступила 12.04.2023

После доработки 22.04.2023

Принята к печати 09.05.2023

Received 12.04.2023

Revision received 22.04.2023

Accepted 09.05.2023



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CLINICAL CASES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

**Клинический случай псевдоамилоидоза сердца,
ассоциированного с множественной миеломой****Б.А. Аскетова¹, Н.Г. Ложкина²**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, возникающую в результате внеклеточного отложения амилоида – специфического белково-полисахаридного комплекса. Данный клинический случай демонстрирует неverified амилоидозоподобное поражение сердца при наличии необъяснимого утолщения стенки недилатированного левого желудочка и проявлений сердечной недостаточности по рестриктивному типу у пациента с миеломной болезнью. Сложность установления точного диагноза заключается в существовании большого количества типов амилоидогенных белков, многообразии клинической картины, отсутствии патогномичных симптомов и единого неинвазивного диагностического инструмента для верификации.

Ключевые слова: амилоидоз, амилоидоз сердца, ATTR, множественная миелома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Аскетова Б.А., e-mail: asketova1@gmail.com

Для цитирования: Аскетова Б.А., Ложкина Н.Г. Клинический случай псевдоамилоидоза сердца, ассоциированного с множественной миеломой. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 126–130. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

**The clinical case of cardiac pseudoamyloidosis
associated with multiple myeloma****B.A. Asketova¹, N.G. Lozhkina²**

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Cardiac amyloidosis is an infiltrative cardiomyopathy resulting from extracellular deposition of amyloid- a specific protein-polysaccharide complex. This clinical case demonstrates an unverified amyloid-like heart lesion in the presence of unexplained thickening of the wall of an undilated left ventricle and manifestations of restrictive heart failure in a patient with myeloma. The difficulty of establishing an accurate diagnosis lies in the existence of a large number of types of amyloidogenic proteins, the diversity of the clinical picture, the absence of pathognomonic symptoms and of a single non-invasive diagnostic tool for verification.

Keywords: amyloidosis, cardiac amyloidosis, ATTR, multiple myeloma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Asketova B.A., e-mail: asketova1@gmail.com

Citation: Asketova B.A., Lozhkina N.G. The clinical case of cardiac pseudoamyloidosis associated with multiple myeloma. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 126–130. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

Клиническое наблюдение

Пациентка 66 лет, имеющая множественную миелому с анемическим синдромом и протеинурией Бенс – Джонса без остеодеструктивного синдрома, после 1-го курса терапии VCD, прерванной в связи с появлением симптомов сердечной недостаточности (СН) и нарушения ритма, была переведена из гематологического отделения клиники иммунопатологии в кардиологическое отделение регионального сосудистого центра № 1 (г. Новосибирск) для определения причин СН, назначении терапии и определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза

Впервые жалобы на общую слабость, одышку инспираторного характера, боли в средней трети грудины давящего характера при ходьбе, проходившие при остановке с наклоном вперед в течение 1–2 минут, появились год назад. При обращении через полгода к участковому терапевту за медицинской помощью у пациентки обнаружены полидефицитная анемия с ускоренным СОЭ, подострый аутоиммунный тиреоидит. Проводилось лечение тиреоидита преднизолоном; на фоне терапии гормоном болевой синдром в грудине купировался. Учитывая отклонения в клиническом анализе крови, начат онкоскрининг. Онкологии желудка, молочных желез, кишечника не выявлено, кости черепа, таза, позвоночника без деструктивных изменений. При стеральной пункции диагностирована множественная миелома. Принято решение начать курс химиотерапии в гематологическом отделении, который был прерван из-за появления частых предсердных экстрасистолий и клиники СН: инспираторная одышка в ходьбе по ровной местности, в горизонтальном положении, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, общая слабость. Пациентка переведена в кардиологическое отделение.

Объективный статус

Состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы пальпируются в надключичных областях, мягкой консистенции,

немного увеличены. Щитовидная железа несколько увеличена. Границы сердца расширены влево, тоны сердца приглушены, аритмичны, акцент II тона на аорте. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 84–100 ударов в минуту, ритм неправильный. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем отделам. Частота дыхательных движений 18 в минуту, сатурация крови кислородом 98 %. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры в пределах нормальных. Периферических отеков нет. Диурез, стул без особенностей.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования

По показателям общего анализа крови: анемия легкой степени (содержание гемоглобина 98 г/л, эритроцитов $3,03 \times 10^{12}/л$, гематокрита 29,8 %), лейкоцитарная формула, СОЭ в норме. Биохимический анализ крови: маркеры гепатоцитолита и холестаза в референсном диапазоне; липидный профиль в норме; обмен железа нарушен: низкий уровень сывороточного железа (2,6 мкмоль/л), низкая железосвязывающая способность сыворотки (36 мкмоль/л), содержание ферритина повышено (более 500 мкг/л); уровень калия (4,16 ммоль/л), натрия (137,9 ммоль/л) в пределах нормы. Функция почек незначительно снижена (скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ) 77 мл/мин/1,73 м²). Гормональный статус щитовидной железы в пределах нормальных значений. При определении количественным методом содержание мозгового натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) 900 пг/мл. По результатам анализа мочи: протеинурия, лейкоцитурия, наличие белка Бенс – Джонса.

По ЭКГ: вольтаж умеренно снижен, синусовый ритм, ЧСС 96 ударов в минуту, частая предсердная экстрасистолия, эпизоды бигеминии, провал зубца R в грудных отведениях (V1-V4). УЗИ органов грудной, брюшной, забрюшинной полости, щитовидной железы без особенностей. Проводилась дифференциальная диагностика с подозрением на острый коронарный синдром с атипичной клиникой и измене-

ниями на ЭКГ. Маркеры некроза миокарда: активность креатинфосфокиназы при поступлении 44 Ед/л с ростом до 92 Ед/л, содержание высокочувствительного тропонина I 0,5 мкг/л с ростом до 0,8 мкг/л. С целью исключения острого коронарного синдрома инвазивная коронарная ангиография не выполнялась ввиду отсутствия типичных факторов риска у пациентки: отсутствие данных за ишемическую болезнь сердца, отсутствие атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий на УЗИ. По данным эхокардиографии выявлены увеличение правого и левого предсердий, гипертрофия стенок левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ 182 г/м², конечный диастолический размер ЛЖ 4,51 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,67 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,74–1,63 см). Сократительная способность ЛЖ не снижена, фракция выброса (ФВ) 61 % по Teichholz, нарушение диастолической функции ЛЖ II степени. Зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ нет. Клапанный аппарат без особых изменений.

Учитывая необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ, клинически проявляющуюся СН с сохраненной ФВ ЛЖ, высокий уровень NT-про-BNP, «псевдоинфарктный» паттерн на ЭКГ, наличие миеломной болезни в анамнезе, предполагался амилоидоз сердца, связанный с множественной миеломой. Для подтверждения данного диагноза требовалась биопсия миокарда с последующим гистологическим анализом, но данная процедура имеет высокий риск осложнений, в связи с чем решено направить пациента на скинтиграфию сердца для верификации амилоида АТТR-типа, для которого, в отличие от других типов, характерно накопление ряда радиофармпрепаратов (РФП) в миокарде. Но по данным скинтиграфии сердца и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с Tc-99m-пирфотехом убедительных данных за повышенное накопление РФП в миокарде ЛЖ, характерное для АТТR-амилоидоза, не получено. Однако поскольку накопление РФП неспецифично, нельзя исключить наличие другого типа амилоида, не чувствительного к данному РФП, или еще недостаточное поражение ткани, при которых скинтиграфия может давать ложноотрицательный результат.

Окончательный клинический диагноз

E85.8. Кардиомиопатия смешанного генеза (токсическая, псевдоамилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой). Частая предсердная экстрасистолия. Гипертрофия ЛЖ.

Хроническая СН с сохранной ФВ ЛЖ (61 % по Teichholz) IIА. Функциональный класс III по NYHA. Множественная миелома с анемическим синдромом и протеинурией Бенс – Джонса, без остеодеструктивного синдрома. IgA-к, IIА стадия по Durie. III стадия по ISS. Состояние после 1-го курса VCD 27.01-29.01.23. Аутоиммунный тиреоидит в фазе эутиреоза, медикаментозно компенсированный.

Катамнез

За время пребывания в кардиологическом отделении пациентке подобрана терапия для стабилизации состояния по СН: периндоприл 2 мг вечером под контролем артериального давления, эплеренон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг/сут, метопролол 50 мг утром + 25 мг вечером под контролем ЧСС, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг + 15,2 мг, феррум лек 100 мг/сут. На фоне терапии нивелированы симптомы СН, нарушение ритма купировано. Выписана с рекомендациями о продолжении симптоматической терапии, дальнейшем динамическом наблюдении и проведении второго курса полихимиотерапии. К моменту госпитализации ухудшилось состояние по СН, появились плотные отеки на голенях. После курса химиотерапии отеки уменьшились. Можно предположить, что псевдоамилоид накапливался и в тканях голеней, а также способен разрушаться под влиянием некоторых химиопрепаратов.

Обсуждение

Сердечный амилоидоз является серьезным прогрессирующим инфильтративным заболеванием, которое вызвано отложением амилоидных фибрилл в сердечной ткани [1]. Амилоидные фибриллы образуются в результате нарушений сворачивания и агрегации различных белков [2]. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, обусловленное органическим поражением миокарда, приводящим к нарушению его сократимости и развитию СН [3]. Существует 36 типов белков, способных формировать амилоид и вызывать локальные или системные поражения [4]. Из них известно девять амилоидогенных белков, которые накапливаются в миокарде. Более 85 % случаев амилоидозов сердца вызвано отложением легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретина (АТТR-амилоидоз) [1]. Транстиретинный амилоидоз сердца (АТТR-СА) является все более признанной причиной СН и смертности во всем мире [5], его необходимо учитывать при дифференциальной диагностике пациентов с СН с со-

храненной ФВ ЛЖ [6]. Также важен тот факт, что амилоидоз обнаруживается у 15 % больных миеломной болезнью [7].

Международные консенсусы и клинические рекомендации выделяют несколько основных «красных флагов», касающихся нарушений работы сердца именно при амилоидозе сердца [1]. Главным и наиболее распространенным признаком амилоидоза является необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ, клиническое проявление СН при сохранной ФВ ЛЖ. Для того чтобы заподозрить АТТР-амилоидоз сердца, вышеперечисленное должно сопровождаться как минимум еще одним «красным флагом»: СН с сохранной ФВ ЛЖ в ≥ 65 лет, стеноз аортального клапана в ≥ 65 лет, гипотензия или «нормотензия» при наличии артериальной гипертензии в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, аномальное соотношение вольтаж/масса ЛЖ, «псевдоинфарктный» паттерн на ЭКГ, нарушения проводимости, высокий уровень NT-proBNP и другие кардиальные и/или экстракардиальные симптомы. Развитие АТТР-амилоидоза не сопровождается изменением лабораторных показателей, которые обладали бы достаточной специфичностью или чувствительностью [5]. Если пациент соответствует критериям, при которых можно заподозрить АТТР-амилоидоз, методом выбора для диагностики становится сцинтиграфия миокарда с мечеными фосфатными комплексами, интенсивная задержка комплексов в основном является патогномоничной для АТТР-типа, а отсутствие поглощения, как правило, исключает этот диагноз [4]. Показано, что некоторые ситуации могут привести к ложному сердечному поглощению, и накопление радиофармацевтического препарата в ткани миокарда неспецифично [1]. Ложноотрицательный результат может быть при некоторых вариантах генетически обусловленного АТТРv-, ААpoAI-, ААpoAII-, ApoAIV-, A β 2M-амилоидоза, при начальных стадиях заболевания или легкой форме, при которых сцинтиграфия оказывается неинформативна из-за недостаточного развития поражения тканей. В таких ситуациях неинвазивная диагностика невозможна, и «золотым стандартом» верификации диагноза будет являться биопсия миокарда с последующим гистологическим анализом. Однако данная процедура помимо высокого риска осложнений для пациента требует последующих сложных диагностических процедур по типированию амилоида [8].

Лечение сердечного амилоидоза заключается в лечении СН, аритмий, нарушений проводимости, тромбоэмболий, предотвращении ос-

ложнений и предотвращении или снижении скорости отложения амилоида с помощью специфической таргетной терапии. Специфическая терапия АТТР на данный момент представлена единственным действующим веществом — тафамидисом, селективным стабилизатором ТТР, связывающимся с нативной формой белка, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез [5]. Также эффективность в лечении амилоидоза, в особенности AL-типа, показали препараты химиотерапии для лечения множественной миеломы [9]. Стоит отметить, что при подозрении на амилоидоз сердца как можно раньше должен быть поставлен окончательный диагноз, поскольку результаты лечения пациентов во многом зависят от своевременного начала лечения [1].

Заключение

Амилоидоз сердца представляет собой недооцениваемое заболевание, хотя и встречается нечасто. Это состояние быстро приводит к развитию СН и является жизнеугрожающим. Отсутствие патогномоничных признаков, разнообразие клинической картины, неспецифичность методов диагностики, ограниченность неинвазивной стратегии в алгоритме диагностики обуславливают сложность установления точного диагноза, что может привести к неблагоприятному прогнозу у таких пациентов. Необходимо учитывать эту проблему, критерии диагноза, «красные флаги», возможности неинвазивной диагностики и назначения таргетной терапии.

Список литературы / References

1. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2021 Apr 21; 42 (16): 1554–1568.
2. Maurer M.S., Elliott P., Comenzo R., Semigran M., Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 2017 Apr 4; 135 (14): 1357–1377.
3. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2018; 28 (1): 10–21.
4. Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V., Semiyachkina A.N., Shkolnikova M.A. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Rus. J. Cardiol.*, 2023; 28 (1S): 5259. (In Russ.). [Резник Е.В.,

- Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В., Семякина А.Н., Школьников М.А. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (1S): 5259.]
5. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Gudkova A.Ja., Zateyshchikov D.A., Kostareva A.A., Nasonova S.N., Nedogoda S.V., Pecherina T.B., Ryzhkova D.V., Sergienko V.B. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.), 2022; 94 (4): 584–595. (In Russ.). [Терешченко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Гудкова А.Я., Затеишиков Д.А., Костарева А.А., Насонова С.Н., Недогода С.В., Печерина Т.Б., Рыжкова Д.В., Сергиенко В.Б. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевт. архив*, 2022; 94 (4): 584–595.]
 6. Bueno Juana E., Gracia Gutiérrez A., Melero Polo J., Roteta Unceta-Barrenechea A., Andrés Gracia A., Lahuerta Pueyo C., Menao Guillén S., Revilla Martí P., Aibar Arregui M.Á. A descriptive study of transthyretin amyloidosis in a tertiary hospital without a referral unit. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*, 2022 Mar; 222 (3): 161–168.
 7. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Gonorov N.D. Multiple myeloma. Modern principles of diagnosis and treatment. Blagoveshchensk, 2012. (In Russ.). [Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Горобов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск, 2012.]
 8. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H. et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*, 2016; 133 (24): 2404–2412.
 9. Macedo A.V.S., Schwartzmann P.V., de Gusmao B.M., Melo M.D.T., Coelho-Filho O.R. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2020 Apr 23; 21 (5): 36.

Сведения об авторах:

Бермет Аскетовна Аскетова, врач-ординатор по специальности «Кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0004-5001-3587, e-mail: asketova1@gmail.com

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», ФИЦ ФТМ; проф. кафедры иммунологии, НГУ, кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1, ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Information about the authors:

Bermet A. Asketova, doctor-resident in the specialty “Cardiology”, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0004-5001-3587, e-mail: asketova1@gmail.com

Nataliya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of clinical and experimental cardiology group, FRC FTM; professor of the immunology, Novosibirsk National Research State University; cardiologist, supervisor of department for treatment of patients with acute coronary syndrome of RCVC No. 1 of Municipal Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Статья поступила 25.04.2023
После доработки 04.05.2023
Принята к печати 09.05.2023

Received 25.04.2023
Revision received 04.05.2023
Accepted 09.05.2023



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

**Персонализация сердечно-сосудистого риска:
фокус на систему натрийуретических пептидов****О.Н. Хрячкова, А.В. Сеницкая, А.В. Понасенко**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Аннотация

В кратком обзоре представлены современные данные о возможностях прогнозирования течения сердечно-сосудистых и других заболеваний, а также результаты оперативного лечения у пациентов с помощью оценки концентрации предсердного, мозгового натрийуретических пептидов, полиморфных вариантов генов этих пептидов и их рецепторов. Определены значимые перспективы дальнейших исследований в данном направлении с целью разработки прогностических молекулярно-генетических панелей для оценки риска развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности в рамках первичной и вторичной профилактики.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, инфаркт миокарда, натрийуретические пептиды, однонуклеотидные полиморфизмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу над обзорной статьей.

Финансирование. Работа над обзорной статьей осуществлялась в рамках темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель — академик РАН Л.С. Барбараш), № государственной регистрации 122011900095-2 от 19.01.2022. Утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 15 от 24.12.2021.

Автор для переписки: Хрячкова О.Н., e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Для цитирования: Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 131–139. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system**O.N. Khryachkova, A.V. Sinitskaya, A.V. Ponasenko**

*Federal State Budgetary Scientific Institution
«Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»
6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia*

Abstract

A brief review presents current data on the possibilities of predicting the course of cardiovascular and other diseases, as well as the results of surgical treatment in patients by assessing the concentration of atrial, brain natriuretic peptides, polymorphic gene variants of these peptides and their receptors. Significant prospects for further research in this direction have been identified in order to develop prognostic molecular genetic panels for assessing the risk of developing myocardial infarction, arterial hypertension, heart failure in the framework of primary and secondary prevention.

Keywords: cardiovascular risk, myocardial infarction, natriuretic peptides, single nucleotide polymorphisms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors contributed equally to the work on the review article.

Funding. Research on the review articles was carried out under topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment for cardiovascular system diseases based on personalized pharmacotherapy, implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants” (Principal Investigator – Academician of the Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash) Registration No. 122011900095-2 dated as of 19.01.2022. Received approval by the Scientific Council of the Research Institute, protocol No. 15 dated as of 12.24.2021.

Correspondence: Hryachkova O.N., e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Citation: Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 131–139. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

Список сокращений

ИМ	– инфаркт миокарда
НУП	– натрийуретические пептиды
ОНП	– однонуклеотидные полиморфизмы
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ANP	– предсердный натрийуретический пептид
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
CNP	– С-тип натрийуретического пептида
GWAS	– полногеномные ассоциативные исследования
MACE	– большие сердечно-сосудистые осложнения
NT-pro-BNP	– N-концевой натрийуретический про-пептид

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), служат значимой причиной смертности во всем мире, и их бремя продолжает расти [1]. ССЗ продолжают оставаться предметом научных исследований в отношении молекулярно-генетических предикторов их развития [2, 3]. Важной остается проблема раннего выявления предикторов их развития (в том числе генетических) и ранней коррекции ведущих кардиоваскулярных факторов у таких пациентов – дислипидемии, артериальной гипертензии, высокого уровня субклинического воспаления [4]. Перспективной остается тематика формирования генетических панелей информативных маркеров для раннего выявления высокого риска развития ИМ в рамках программ первичной профилактики [5]. В отношении ИМ имеется все больше доказательств, что он является сложным и многофакторным заболеванием с наличием целой серии наследственных факторов риска [6]. Генетические детерминанты ИМ недостаточно изучены, но с появлением полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявлены участки генома, ассоциированные с

риском развития ИМ и его неблагоприятного течения, включая летальный исход заболевания [7]. В своей основе ИМ имеет достаточно сложную генетическую структуру с разнообразными по частоте и эффектам комбинациями вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и аллелей [8].

В ранее проведенных исследованиях показана связь различных ВНП с риском развития и неблагоприятного течения ИМ [9–11]. В первую очередь речь идет о наследственных нарушениях липидного обмена, регуляции сосудистого тонуса, гиперагрегационном и гиперкоагуляционном статусе [12]. Перспективной представляется задача по изучению связи ВНП генов воспалительного ответа, миокардиальной и эндотелиальной дисфункции с развившимся ИМ для использования информативных ОНП при формировании прогностических генетических панелей [13, 14].

В исследовании с участием японских пациентов, в котором была выполнена оценка ассоциации ОНП генов системного воспалительного ответа и ИМ [15], установлена прямая связь двух ОНП, расположенных в гене лимфотоксина- α с развитием ИМ. Эти ВНП, вероятно, участвуют в воспалении как качественно, так и количественно, модифицируя функцию лимфотоксина- α и тем самым повышая риск возникновения ИМ. Также в данном исследовании показана связь между риском развития ИМ и ОНП гена *LGALS2*, кодирующего белок фибрирования галектин-2. В настоящее время генетические аспекты фибрирования и ремоделирования миокарда все более активно изучаются как с позиций прогнозирования развития и течения ИМ, так и в отношении тяжести последующей постинфарктной сердечной недостаточности [16]. При этом все больше внимания исследователей привлекают система натрийуретических пептидов (НУП) и ее генетические предикторы [17, 18].

Впервые система НУП получила известность в начале 80-х годов прошлого столетия после публикации работ А.Ж. de Bold et al. [19]. Они выявили в миокарде предсердий пептид, характеризующийся эндокринными свойствами, а именно натрийуретическим эффектом, в результате чего пептид и получил свое название — предсердный НУП (ANP). Позднее, в 1989 г. в кардиомиоцитах желудочков сердца был обнаружен мозговой НУП (BNP), который по своей структуре соответствовал пептиду, выделенному из мозга свиньи [20]. Открытый третьим по счету натрийуретический пептид С-типа (CNP, С — третья буква латинского алфавита) экспрессируется эндотелиальными клетками артерий преимущественно в мозге. Основным стимулом для выделения ANP является растяжение кардиомиоцитов предсердий [21]. У здоровых людей его концентрация обычно в 10–100 раз меньше, чем у больных сердечной недостаточностью, и составляет около 20 пг/мл [22].

BNP при растяжении миокарда выделяется в кровь сразу в большом количестве из гранул кардиомиоцитов желудочков сердца. У здоровых людей его концентрация составляет не более 3,5 пг/мл, при сердечной недостаточности она может увеличиваться более чем в 100 раз [23]. BNP имеет предшественник — белок proBNP, который расщепляется специфической конвертазой на активный пептид BNP и неактивный N-концевой фрагмент NT-pro-BNP [24].

Все НУП имеют сходную структурную организацию, основу которой составляет 17-членное кольцо, стабилизированное одной дисульфидной связью. Так же как и другие пептидные гормоны, НУП реализуют свои эффекты при взаимодействии с высокоаффинными рецепторами на поверхности плазматической мембраны клеток органов-мишеней (головной мозг, сосуды, почки, надпочечники, легкие). Выделяют три типа таких рецепторов: NPR-A и NPR-B имеют схожую структуру и выполняют сигнальную функцию (их связывание приводит к активации гуанилатциклазы и повышению внутриклеточной концентрации цГМФ), NPR-C осуществляют функцию регулирования содержания НУП в крови путем их клиренса посредством активации эндопептидаз (рецепторы локализируются на поверхности клеток артерий и в почечных канальцах) [25]. BNP имеет низкую аффинность к рецептору типа С, что обеспечивает его более длительный период полужизни по сравнению с ANP. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям стало понятно, что система НУП представляют собой семейство генетически различных по происхождению, но структурно родственных пептидов, при этом они оказывают

сходное действие на органы-мишени (почки, эндотелий артерий и артериол, миокард). Доказано, что НУП имеют выраженные гормональные (эндокринные) эффекты (дилатация артериол, выраженный натрийурез, ингибирование синтеза альдостерона и эндотелина), а также характеризуются антифибротическим, антигипертрофическим и проангиогенным действием [18].

BNP обоснованно считается ключевым биомаркером при сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий и при осуществлении кардиоренальных взаимодействий [26]. С одной стороны, активация системы НУП при этих заболеваниях характеризуется эффектом адаптогенеза, с другой — позволяет оценить тяжесть протекающих процессов ремоделирования миокарда вследствие патологических воздействий [27]. Известно также, что адаптивные эффекты BNP лимитируются высокой активностью неприлизина, который инактивирует BNP, расщепляя его до неактивных субстанций [28]. Концентрация неприлизина повышена у пациентов с артериальной гипертонией, при сердечной недостаточности, особенно при ее декомпенсации. Применение сакубитрила, блокатора неприлизина, в составе надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан, характеризуется позитивным эффектом активации системы НУП для органопротекции при сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [29, 30].

При этом определено, что увеличение содержания НУП в плазме крови, косвенно отражая выраженность застоя крови при сердечной недостаточности, может использоваться как для диагностики сердечной недостаточности [31], так и для оценки тяжести ее проявлений, эффективности медикаментозной терапии, а также для определения клинических эффектов ремоделирования при острой ишемии миокарда на фоне атеротромбоза и для прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ или после кардиохирургических операций [32]. При ИМ происходит десятикратное повышение концентрации BNP в крови, которая постепенно возвращается к базальным значениям. Последующий (менее выраженный) подъем может свидетельствовать о нарушении сократительной функции сердца. В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISCII) доказано, что уровень НУП в крови является важным прогностическим предиктором выживаемости больных с ИМ в ближайший и отдаленный периоды, независимо от других факторов плохого прогноза (возраст, сахарный диабет, перенесенный ранее ИМ, электрокардиографические изменения, сердечная недоста-

точность, уровень тропонина Т, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренс креатинина).

Хорошо известно, что дооперационная оценка риска развития ИМ при некардиохирургических операциях является актуальной задачей современной медицинской науки, разрабатываются специальные шкалы для такого прогноза, предлагаются различные биомаркеры, включая систему НУП. Так, в исследовании J. Ma et al. был поставлен вопрос, может ли определение в крови предоперационной концентрации NT-про-BNP и тропонина I быть полезным для прогнозирования послеоперационных неблагоприятных больших сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) в течение 30 дней – ИМ, инсультов и смерти. Установлено, что МАСЕ произошли у 251 человека (10,0 %) из 2519 пациентов в возрасте старше 60 лет, которые проходили экстренную некардиальную хирургию в период с декабря 2007 г. по декабрь 2013 г., при этом содержание NT-про-BNP и тропонина I до операции было значительно больше у больных с развившимися МАСЕ ($p < 0,001$). Дополнительный анализ показал, что предоперационный уровень NT-проBNP > 917 пг/мл (отношение шансов (ОШ) 4,81, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 3,446–6,722, $p < 0,001$) и тропонина I $\geq 0,07$ нг/мл (ОШ 8,74, 95 % ДИ 5,881–12,987, $p < 0,001$) являются независимыми предикторами МАСЕ, включая ИМ, даже после корректировки по другим факторам. Таким образом, доказано, что предоперационная концентрация NT-проBNP и тропонина I независимо связана с повышенным риском МАСЕ у пожилых пациентов после неотложной некардиальной хирургии. Комбинация этих биомаркеров обеспечивает лучшую прогностическую информацию, чем использование любого биомаркера отдельно [33], что постулируется в актуальных клинических рекомендациях по оценке дооперационного риска развития ИМ и других осложнений при некардиохирургических операциях [34].

Еще один метаанализ 26 когортных исследований, проведенный с целью определения риска МАСЕ после внесердечных хирургических вмешательств, показал, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений ассоциировано с повышением уровня пяти биомаркеров, в том числе BNP (в 4,5 раза) и NT-проBNP (в 3 раза) [35].

Особенностью системы НУП является высокая вариабельность концентрации этих биомаркеров в зависимости от изменений пред- и постнагрузки на миокард, которая зависит от наличия коморбидности и от применяемой медикаментозной терапии [36]. Ранее доказано, что содержание NT-проBNP может зависеть от

распространенности и тяжести стенотического поражения при мультифокальном атеросклерозе за счет повышения постнагрузки при большей «жесткости» артерий и артериол [37].

С другой стороны, принимая во внимание, что система НУП имеет установленные генетические предикторы, можно предполагать, что оценка особенностей генетической предрасположенности трансляции генов системы НУП может быть полезной для прогнозирования ИМ и других сердечно-сосудистых событий наряду с применяемой в настоящее время оценкой концентрации НУП в крови [38]. Известно, что транскрипция генов системы НУП значительно повышается при развитии гипертрофии левого желудочка на фоне воздействия патологических факторов [39]. Знание о наследственных особенностях генетического программирования реализации системы НУП в перспективе позволит прогнозировать адаптивные или патологические реакции сердечно-сосудистой системы при реализации кардиоваскулярного континуума на всех его этапах: от гипертрофии миокарда до ИМ и летального исхода [40].

Каждый НУП кодируется своим геном. При этом гены *ANP*, *BNP* и *CNP* имеют сходную организацию и содержат по три экзона и два интрона. Экспрессия гена *ANP* обнаружена главным образом в предсердиях. Кроме того, получены данные в пользу синтеза *ANP* и в других органах: легких, почках, желудочно-кишечном тракте, вилочковой железе. В ряде областей мозга, особенно в гипоталамусе, передней доле гипофиза, стволе и лимбических структурах мозга обнаружены нейроны, содержащие *ANP*. Это дало основание предположить, что в центральной нервной системе *ANP* может действовать в качестве нейромедиатора. Ранее также установлено, что ряд ВНП генов системы НУП и их рецепторов ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (ВНП *NPR1* и *NPR3*, кодирующие рецепторы НУП [41]), инсульт (ВНП гена рецептора TC2238 для *ANP* [42]), ИМ и многососудистый коронарный атеросклероз (ВНП A2A2 и ВНП T2238C (ScaI) гена *ANP* [43]).

Наиболее хорошо изучен ВНП T2238C гена *ANP*, который изменяет стоп-кодон и приводит к синтезу предшественника *ANP* длиной 30 вместо 28 аминокислот путем добавления двух остатков аргинина. Этот ВНП обнаружен у лиц с нефатальным ИМ, инсультом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Функциональное значение полиморфизма T2238C не полностью определено, однако нет четких доказательств, что минорный С-аллель связан со

снижением концентрации ANP в плазме крови. Генотип TC ВНП T2238C (rs5065) при этом показал ассоциацию с ИМ и, вероятно, в перспективе может служить прогностическим маркером при оценке риска развития ИМ в первичной профилактике. Одно рандомизированное клиническое исследование, проводившееся с участием 38000 больных с артериальной гипертензией, выявило, что ВНП T2238C ассоциируется с эффектами терапии. В частности, носители минорного С-аллеля имели лучший прогноз на фоне приема диуретиков, в то время как у пациентов с генотипом ТТ было меньше побочных эффектов на фоне лечения антагонистами кальция [44].

Доказано, что частота и тяжесть периоперационной дисфункции левого желудочка после кардиохирургического вмешательства ассоциированы с наличием некоторых ВНП генов рецепторов системы НУП – *NPPA/NPPB* и *NPR3* [45]. Восемь ВНП *NPPB*, в том числе вариант Т-381С, и их связь с концентрацией BNP оценивались также в большой выборке из японской популяции, у обследуемых выявлена тесная ассоциация ВНП rs198389 (Т-381С) с содержанием BNP [46]. В этом исследовании анализ как одиночных ВНП, так и гаплотипов позволил выявить связь между наличием ВНП в гене *NPPB* и концентрацией циркулирующего BNP. Промотор ВНП Т-381С показал связь минорного С-аллеля с уровнем BNP в плазме крови. Эти данные свидетельствуют о функциональной роли Т-381С в отношении тяжести течения артериальной гипертензии [46], в перспективе данный ВНП может быть использован с целью оценки кардиоваскулярного риска при артериальной гипертензии.

Установлено, что ВНП С(-55) гена *NPR3* связан с артериальной гипертензией и ожирением; а также с низким содержанием ANP и высоким систолическим и средним давлением. Кроме того, обнаружено, что носители С-аллеля в общей популяции реже имеют избыточный вес, ожирение и абдоминальное ожирение по сравнению с носителями аллеля А(-55). Выявлено, что аллель С(-55) гена *NPR3* также имеет связь с артериальной гипертензией [47].

Ген рецептора А натрийуретического пептида (*NPR1*) расположен на хромосоме 1q21-22 и имеет аналогичную структуру с геном рецептора В натрийуретического пептида (*NPR2*), находящимся на хромосоме 9p21-p12. Они составляют около 16 Кб в длину, состоят из 22 экзонов каждый. Ген, кодирующий CNP (*NPPC*), локализуется во 2-й хромосоме человека и состоит из двух экзонов, разделенных одним интроном [47].

Установлены ассоциации ВНП С2238Т гена *ANP* с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [48] и выявлением ИБС в различных популяциях [49, 50], оценены ВНП rs198389 гена *NPPB* в отношении связи с сахарным диабетом [51], ВНП rs198389 локус аллеля G, rs6668352 локус аллеля А и rs198388 локус аллеля Т гена *BNP* в отношении связи с хронической обструктивной болезнью легких и легочной гипертензией [52], а также ВНП rs198389 (Т-381С) с атеросклерозом почечных артерий и реноваскулярной гипертензией [53].

В исследовании Е.Н. Березиковой и соавт. выявлено, что ВНП Т-381С гена *BNP* связан с тяжелым течением сердечной недостаточности [54]. Так, аллель Т и генотип ТТ полиморфного локуса Т-381С гена мозгового НУП ассоциировались с высоким риском развития, тяжестью и неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС. В то же время аллель С и генотип СС проявили себя как протективные факторы в отношении риска развития, тяжести и характера течения заболевания. При этом обследуемые с генотипом СС характеризовались более высокой концентрацией NT-pro-BNP, что может свидетельствовать в пользу адаптивных органопротективных эффектов системы НУП при сердечной недостаточности. ВНП rs198388 гена *NPPB* выявлялся у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью третьей степени, имеющих нормальную функцию левого желудочка. Возможно, данный вариант нуклеотидной последовательности связан с более низким риском развития гипертрофии левого желудочка.

Представляется перспективным дальнейшее изучение генетических факторов системы НУП в отношении связи с риском развития ИМ и его осложненного течения, поскольку по результатам ранее проведенных исследований для этих молекулярно-генетических маркеров выявлены связи с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка, а также с тяжестью коронарного атеросклероза. В литературе не описана связь ВНП генов рецепторов BNP типа *NPR2* с риском развития ИМ. Возможно, изучение комплекса генетических маркеров системы НУП у пациентов с ИМ сибирской популяции позволит выявить уникальные для этой когорты клинико-генетические ассоциации, которые ранее были найдены для ВНП других генов [55].

Ранее установлено, что локус 1p36.2 гена *NPPA* (предшественника натрийуретического пептида А) ассоциируется с высоким риском развития нефатального ИМ (ОШ 1,85, 95 % ДИ 1,33–2,58) и многосудистой ИБС (ОШ 1,45,

95 % ДИ 1,02–2,06) [56]. В другом исследовании показано, что генотип СС rs5065 гена *ANP* повышает продукцию активных форм кислорода и вызывает повреждение эндотелия, сокращение клеток гладких мышц сосудов и увеличение агрегации тромбоцитов. Эти эффекты достигаются посредством нерегулируемой активации NPR-C, последующего ингибирования активности аденилатциклазы и активации ряда протеаз. При этом эндотелиальная дисфункция и повышенная агрегация тромбоцитов присутствуют у людей, несущих аллель С rs5065 гена *ANP*, что реализуется в виде повышенного риска инсульта и ИМ [46]. Имеются данные другого исследования, которые не показали связи ВВП системы НУП с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий [57]. В связи с этим необходимо продолжение дальнейшего изучения клинико-прогностической значимости генетических маркеров системы НУП в отношении сердечно-сосудистого риска и, особенно, в отношении ассоциации с развитием ИМ [58].

Заключение

Молекулярные маркеры системы НУП могут быть использованы для оценки кардиоваскулярного риска, а также вероятности развития ИМ (включая периоперационные острые коронарные катастрофы), генетические факторы системы НУП могут быть перспективными для использования при оценке риска в рамках первичной и вторичной профилактики, однако это требует дальнейших исследований (как GWAS, так и пилотных исследований клинико-прогностической значимости конкретных полиморфных вариантов).

Список литературы / References

1. Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2015 Dec; 201 Suppl 1: S1–S7. doi: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3
2. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M.K., Hindy G., Hólm H., Ding E.L., Johnson T., Schunkert H., Samani N.J., Clarke R., Hopewell J.C., Thompson J.F., Li M., Thorleifsson G., Newton-Cheh C., Musunuru K., Pirruccello J.P., Saleheen D., Chen L., Stewart A., Schillert A., Thorsteinsdottir U., Thorgeirsson G., Anand S., Engert J.C., Morgan T., Spertus J., Stoll M., Berger K., Martinelli N., Girelli D., McKeown P.P., Patterson C.C., Epstein S.E., Devaney J., Burnett M.S., Mooser V., Ripatti S., Surakka I., Nieminen M.S., Sinisalo J., Lokki M.L., Perola M., Havulinna A., de Faire U., Gigante V., Ingelsson E., Zeller T., Wild P., de Bakker P.I., Klungel O.H., Maitland-van der Zee A.H., Peters B.J., de Boer A., Grobbee D.E., Kamphuisen P.W., Deaneer V.H., Elbers C.C., Onland-Moret N.C., Hofker M.H., Wijmenga C., Verschuren W.M., Boer J.M., van der Schouw Y.T., Rasheed A., Frossard P., Demissie S., Willer C., Do R., Ordovas J.M., Abecasis G.R., Boehnke M., Mohlke K.L., Daly M.J., Guiducci C., Burt N.P., Surti A., Gonzalez E., Purcell S., Gabriel S., Marrugat J., Peden J., Erdmann J., Diemert P., Willenborg C., König I.R., Fischer M., Hengstenberg C., Ziegler A., Buyschaert I., Lambrechts D., van de Werf F., Fox K.A., El Mokhtari N.E., Rubin D., Schrezenmeier J., Schreiber S., Schäfer A., Danesh J., Blankenberg S., Roberts R., McPherson R., Watkins H., Hall A.S., Overvad K., Rimm E., Boerwinkle E., Tybjaerg-Hansen A., Cupples L.A., Reilly M.P., Melander O., Mannucci P.M., Ardissino D., Siscovick D., Elo-sua R., Stefansson K., O'Donnell C.J., Salomaa V., Rader D.J., Peltonen L., Schwartz S.M., Altschuler D., Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012 Aug 11; 380 (9841): 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
3. Li J., Qin R., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Zeng X.T., Sun Z.Y., Liu X.F., Huang F., Guo T. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020; 21 (1): 79–88. doi: 10.2174/1389201019666191003150015
4. Oristrell G., Ribera A. Evolution of the prognosis of acute myocardial infarction. *Med. Clin. (Barc.)*, 2023 Feb 10; 160 (3): 118–120. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.014
5. Pan-Lizcano R., Mariñas-Pardo L., Núñez L., Rebollal-Leal F., López-Vázquez D., Pereira A., Molina-Nieto A., Calviño R., Vázquez-Rodríguez J.M., Hermida-Prieto M. Rare Variants in Genes of the Cholesterol Pathway Are Present in 60 % of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Dec 17; 23 (24): 16127. doi: 10.3390/ijms232416127
6. Mars N., Koskela J.T., Ripatti P., Kiiskinen T.T.J., Havulinna A.S., Lindbohm J.V. et al. Polygenic and clinical risk scores and their 308 impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat. Med.*, 2020; 26 (4): 549–557.
7. Boileau A., Lalem T., Vausort M., Zhang L., Devaux Y.; Cardioline network (www.cardioline.org). A 3-gene panel improves the prediction of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2018 Mar 1; 254: 28–35. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.109
8. Goncharova I.A., Koroleva Yu.A., Sleptsov A.A., Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Puzryev V.P., Nazarenko M.S. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Genetics*, 2022; 58 (10): 1197–1209 (in Russ.) [Гончарова И.А., Королева Ю.А., Слепцов А.А., Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Пузырев В.П., Назаренко М.С. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Генетика*, 2022; 58 (10): 1197–1209. doi: 10.31857/S0016675822100034]

9. Jefferson B.K., Topol E.J. Molecular mechanisms of myocardial infarction. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2005 Jul; 30 (7): 333–374. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.02.002
10. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P., Markov A.V., Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Tarasenko N.V., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2020 Mar-Apr; 54 (2): 224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044
11. Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaromov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Rus. J. Cardiol.*, 2019; 24 (10): 86–90 (in Russ.) [Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Мукаромов И., Барбарич В.Б., Пархomenko O.M., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (10): 86–90. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90]
12. Sejrup J.K., Morelli V.M., Løchen M.L., Njølstad I., Mathiesen E.B., Wilsgaard T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2020 Jan 27; 4 (2): 247–254. doi: 10.1002/rth2.12306
13. Chen Q.F., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Li J. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study. *Anatol. J. Cardiol.*, 2018 Apr; 19 (4): 249–258. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.35002
14. Li J., Qin R., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Zeng X.T., Sun Z.Y., Liu X.F., Huang F., Guo T. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020; 21 (1): 79–88. doi: 10.2174/1389201019666191003150015
15. Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J. Hum. Genet.*, 2006; 51 (7): 595–604. doi: 10.1007/s10038-006-0411-8
16. Song G.Y., Wu Y.J., Yang Y.J., Li J.J., Zhang H.L., Pei H.J., Zhao Z.Y., Zeng Z.H., Hui R.T. The accelerated post-infarction progression of cardiac remodeling is associated with genetic changes in an untreated streptozotocin-induced diabetic rat model. *Eur. J. Heart Fail.*, 2009 Oct; 11 (10): 911–921. doi: 10.1093/eurjhf/hfp117
17. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (S4): 4140. (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (S4): 4140. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4140]
18. Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R., Ogawa T., de Bold M.K., de Bold A.J. Cardiac natriuretic peptides. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020 Nov; 17 (11): 698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
19. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci.*, 1981; 28: 89–94.
20. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J. Cardiol.*, 2011; 57 (2): 131–140. doi:10.1016/j.jjcc.2011.01.002
21. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004; 6 (3): 257–260. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
22. Abassi Z., Karram T., Ellaham S. et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol. Ther.*, 2004; 102 (3): 223–241. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.04.004
23. Joharimoghadam A., Tajdini M., Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol. Pol.*, 2017; 75 (1): 71–77. doi: 10.5603/KP.a2016.0097
24. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J. Card. Fail.*, 2005 Jun; 11 (5 Suppl): S81–S83. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019
25. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.*, 1998 Jul 30; 339 (5): 321–328. doi: 10.1056/NEJM199807303390507
26. Okamoto R., Ali Y., Hashizume R., Suzuki N., Ito M. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019 Jul 22; 20 (14): 3581. doi: 10.3390/ijms20143581
27. Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis G.A., Siasos G., Vogiatzi G., Theofilis P., Briassoulis A., Papaioannou S., Vavuranakis M., Gennimata V., Tousoulis D. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (5): 873–887. doi: 10.2174/0929867324666170830100424
28. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Blankova Z.N., Borisov A.A., Ageev F.T. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologia*, 2020 Dec 15; 60 (11): 1352. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1352
29. Heyse A., Manhaeghe L., Mahieu E., Vanfraechem C., van Durme F. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency. *ESC Heart Fail.*, 2019 Dec; 6 (6): 1331–1333. doi: 10.1002/ehf2.12544
30. Singh J.S.S., Burrell L.M., Cherif M., Squire I.B., Clark A.L., Lang C.C. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*, 2017 Oct; 103 (20): 1569–1577. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311295
31. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumgartner A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam CSP, Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2021 Sep 21; 42 (36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

32. Mahla E., Baumann A., Rehak P., Watzinger N., Vincenzi M.N., Maier R., Tiesenhausen K., Metzler H., Toller W. N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Identifies Patients at High Risk for Adverse Cardiac Outcome after Vascular Surgery. *Anesthesiology*, 2007; 106: 1088–1095.
33. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One*, 2015 Mar 23; 10 (3): e0121306. doi: 10.1371/journal.pone.0121306
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., de Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L., Ibanez B., Lenarczyk R., Mansmann U.R., McGreavy P., Mueller C., Muneretto C., Niessner A., Potpara T.S., Ristić A., Sade L.E., Schirmer H., Schüpke S., Sillesen H., Skulstad H., Torracca L., Tutarel O., van der Meer P., Wojakowski W., Zacharowski K.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.*, 2022 Oct 14; 43 (39): 3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270
35. Murashko S.S., Pasechnik I.N., Berns S.A. Myocardial injury in noncardiac surgery – diagnostic difficulties. *Comp. Iss. Cardiovascular Diseases*, 2020; 9 (3): 59–68 (in Russ.) [Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Миокардиальное повреждение при некардиальной хирургии: трудности диагностики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2020; 9 (3): 59–68. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68]
36. Chiba A., Watanabe-Takano H., Miyazaki T., Mochizuki N. Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol. Life Sci.*, 2018 Apr; 75 (8): 1349–1362. doi: 10.1007/s00018-017-2723-6
37. Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Shafranskaya K.S., Zykov M.V., Gruzdeva O.V., Polikutina O.M., Kashtalap V.V. N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Russ. J. Cardiol.*, 2012; 3 (95): 12–18. (in Russ.) [Барбараш О.Л., Усолицева Е.Н., Шафранская К.С., Зыков М.В., Груздева О.В., Поликутина О.М., Кашталап В.В. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 3 (95): 12–18. Elibrary ID: 17745435 EDN: OYIKLH
38. Park Y.H., Park H.J., Kim B.S., Ha E., Jung K.H., Yoon S.H., Yim S.V., Chung J.H. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer. Lett.*, 2006 Nov 8; 243 (1): 16–22. doi: 10.1016/j.canlet.2005.11.014
39. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. *Heart Fail Rev.*, 2010 May; 15 (3): 219–228. doi: 10.1007/s10741-008-9113-y
40. Abuzaanona A., Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr. Heart Fail Rep.*, 2017 Dec; 14 (6): 536–542. doi: 10.1007/s11897-017-0365-5
41. Pitzalis M.V., Sarzani R., Dessi-Fulgheri P., Iacoviello M., Forleo C., Lucarelli K., Pietrucci F., Salvi F., Sorrentino S., Romito R., Guida P., Rappelli A., Rizzon P. Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 1491–1496.
42. Rubattu S., Stanzione R., di Angelantonio E., Zanda B., Evangelista A., Tarasi D., Gigante B., Pirisi A., Brunetti E., Volpe M. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke*, 2004; 35: 814–818.
43. Gruchala M., Cieciewicz D., Wasag B., Targoński R., Dubaniewicz W., Nowak A., Sobiczewski W., Ochman K., Romanowski P., Limon J., Rynkiewicz A. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2003 Jan; 145 (1): 125–131. doi: 10.1067/mhj.2003.52
44. Niu W. The Relationship between Natriuretic Peptide Precursor a Gene T2238C Polymorphism and Hypertension: A Meta-Analysis. *Int. J. Hypertens.*, 2011; 2011: 653698. doi: 10.4061/2011/653698
45. Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K., Seidman C.E., Seidman J.G., Liu K.Y., Muehlschlegel J.D., Perry T.E., Aranki S.F., Lange C., Herman D.S., Meitinger T., Lichtner P., Body S.C. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 2009 Apr; 110 (4): 738–747. doi: 10.1097/aln.0b013e31819c7496
46. Takeishi Y., Toriyama S., Takabatake N., Shibata Y., Konta T., Emi M., Kato T., Kawata S., Kubota I. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007 Oct 19; 362 (2): 480–484. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.028
47. Iemitsu M., Maeda S., Otsuki T., Sugawara J., Kuno S., Ajisaka R., Matsuda M. Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens. Res.*, 2008 Apr; 31 (4): 767–774. doi: 10.1291/hyres.31.767
48. Carnevale R., Pignatelli P., Frati G., Nocella C., Stanzione R., Pastori D., Marchitti S., Valenti V., Santulli M., Barbato E., Strisciuglio T., Schirone L., Vecchione C., Violi F., Volpe M., Rubattu S., Sciarretta S. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP. *Sci. Rep.*, 2017 Jun 19; 7 (1): 3797. doi: 10.1038/s41598-017-03679-9
49. Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Volpe M. The T2238C Human Atrial Natriuretic Peptide Molecular Variant and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018 Feb 11; 19 (2): 540. doi: 10.3390/ijms19020540
50. Larifla L., Maimaitiming S., Velayoudom-Cephise F.L., Ferdinand S., Blanchet-Deverly A., Benabdallah S., Donnet J.P., Atallah A., Roussel R., Foucan L. Association of 2238T>C polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene with coronary artery disease in Afro-Caribbeans with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.*, 2012 May; 25 (5): 524–527. doi: 10.1038/ajh.2011.233

51. Meroufel D.N., Ouhaïbi-Djellouli H., Mediène-Benchekor S., Hermant X., Grenier-Boley B., Lardjam-Hetraf S.A., Boulenouar H., Hamani-Medjaoui I., Saïdi-Mehtar N., Amouyel P., Houti L., Goumidi L., Meirhaeghe A. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. *Gene*, 2015 Aug 10; 567 (2): 159–163. doi: 10.1016/j.gene.2015.04.073
52. Jin G., Chen Z., Zhang J., Song J., Shi J., Zhou B. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Biosci. Rep.*, 2018 Oct 2; 38 (5): BSR20180905. doi: 10.1042/BSR20180905
53. Poreba R., Poczatek K., Gać P., Poreba M., Gonerzka M., Jonkisz A., Derkacz A., Negrusz-Kawecka M., Sobieszczńska M., Pilecki W., Szuba A., Andrzejak R. SNP rs198389 (T-381 C) polymorphism in the B-type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2009 Apr; 119 (4): 219–224.
54. Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Garaeva L.A., Shilov S.N., Efremov A.V., Teplyakov A.T., Safronov I.D., Pustovetova M.G., Samsonova E.N., Torim Y.Y. Brain natriuretic peptide gene polymorphism in patients with congestive heart failure. *Kazan Med. J.*, 2013; 4 (94): 433–438 (in Russ.) [Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Гараева Л.А., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Тепляков А.Т., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Самсонова Е.Н., Торим Ю.Ю. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Казанск. мед. журн.*, 2013; 94 (4): 433–438. eLIBRARY ID: 20167657 EDN: QZIODD]
55. Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V., Kashtalap V.V., Kuslish E.V., Goncharova I.A., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*, 2013; 53 (10): 16–23 (in Russ.) [Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2013; 53 (10): 16–23. eLIBRARY ID: 20862065]
56. Gruchala M., Ciećwierz D., Wasag B., Targoński R., Dubaniewicz W., Nowak A., Sobiczewski W., Ochman K., Romanowski P., Limon J., Rynkiewicz A. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2003 Jan; 145 (1): 125–131. doi: 10.1067/mhj.2003.52
57. Siebert J., Lewicki Ł., Myśliwska J., Młotkowska M., Rogowski J. ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and their possible association with postoperative atrial fibrillation – a preliminary report. *Arch. Med. Sci.*, 2017 Apr 1; 13 (3): 568–574. doi: 10.5114/aoms.2016.58270
58. Yamada Y., Ichihara S., Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic. Med.*, 2008 Jan; 2 (1-2): 7–22. doi: 10.1007/s11568-008-9025-x

Информация об авторах:

Оксана Николаевна Хрячкова, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6620-5960

Анна Викторовна Сеницкая, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Анастасия Валериевна Понасенко, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-3002-2863

Information about the authors:

Oksana N. Hryachkova, candidate of biological sciences, junior researcher, laboratory of genomic medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6620-5960

Anna V. Sinitskaya, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of genomic medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Anastasia V. Ponasenko, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genomic medicine, department of experimental medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-3002-2863

Статья поступила 19.03.2023

После доработки 29.03.2023

Принята к печати 02.04.2023

Received 19.03.2023

Revision received 29.03.2023

Accepted 02.04.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности

Ю.Д. Зими́на, А.М. Горбунова, А.А. Толмачева,
А.С. Базуева, О.Н. Герасименко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

В связи с быстрым распространением и большим охватом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) достигает состояния пандемии XXI в. Среди пациентов пожилого возраста основной причиной направления на стационарное лечение является СН. Половина пациентов с данной патологией умирают в течение 5 лет после постановки диагноза. В настоящее время диагностика ХСН быстро прогрессирует. В связи с важностью данного заболевания появляется все больше исследований и работ, которые доказывают высокую чувствительность кардиомаркеров для диагностирования ХСН. Существует множество генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом. Данный литературный обзор проведен с целью выявления генетических маркеров диагностики ХСН. Приведены результаты изучения влияния полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, β 2-адренорецептора, синтазы оксида азота, альдостеронсинтазы на развитие ХСН. Углубленное исследование молекулярно-генетических маркеров, а также определение их значения в развитии СН является актуальной проблемой современной медицины, решение которой даст возможность осуществлять эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, eLibrary.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, генетические маркеры, диагностика сердечной недостаточности, натрийуретический пептид.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Герасименко О.Н., e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Для цитирования: Зими́на Ю.Д., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С., Герасименко О.Н. Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 140–144. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

Modern genetic markers of chronic heart failure

Yu.D. Zimina, A.M. Gorbunova, A.A. Tolmacheva,
A.S. Bazueva, O.N. Gerasimenko

*Novosibirsk State Medical University
52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Due to the rapid spread and large coverage, chronic heart failure (CHF) is reaching the state of a pandemic of the 21st century. Among elderly patients, HF is the main reason for referral to hospital. Half of patients with this pathology die within 5 years after diagnosis. Currently, the diagnosis of CHF is gaining momentum due to the importance of this disease. There are more and more studies and works that prove the high sensitivity of cardiac markers for diagnosing CHF. There are many genes that can participate in the formation of a hereditary predisposition, both independently and through

interaction with each other. This literature review was carried out in order to identify genetic markers for diagnosing CHF. The results of studies that can be used to analyze the effect of polymorphism of the genes coding angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, β 2-adrenoreceptor, nitric oxide synthase, aldosterone synthase are presented. An in-depth study of molecular genetic markers, as well as determining their significance in the development of heart failure, is an urgent problem of modern medicine, the solution of which will make it possible to carry out effective prevention of cardiovascular complications, optimize treatment and improve the prognosis of patients. Information on the topic from publications based on the PubMed, eLibrary databases was used.

Keywords: chronic heart failure, genetic markers, diagnosis of heart failure, natriuretic peptide, genetics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Gerasimenko O.N., e-mail: gvv3@nso.ru

Citation: Zimina Yu.D., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S., Gerasimenko O.N. Modern genetic markers of chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 140–144. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

Введение

Среди самых значимых проблем кардиологии на первое место выступает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Она является последствием сердечно-сосудистого события и характеризуется частыми повторными госпитализациями, а также высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС). Распространенность ХСН в РФ увеличивалась с 6,1 % в 2002 г. до 8,2 % в 2017 г. [1]. Общесоциальная важность сердечной недостаточности (СН) определяется высокими финансовыми расходами. Ежегодные затраты на лечение ХСН в РФ достигают почти до 300 млрд руб., из которых более 180 млрд руб. приходится на терапию в период госпитализаций [2]. Таким образом, можно объяснить повышенную заинтересованность в исследованиях, которые нацелены на углубление в вопросы патогенеза, лечения и профилактики СН. Недостаточно изученными до настоящего времени остаются генетические механизмы предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Цель настоящего обзора – провести анализ современных данных о научных исследованиях, посвященных поиску генетических маркеров риска развития ХСН.

СН представляет собой клинический синдром, который обладает типичными симптомами, такими как одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп, а также признаками: повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки. Данные изменения связаны с нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [3, 4].

На начальном диагностическом этапе у пациентов с ХСН определяют содержание в крови натрийуретических пептидов (НУП), которые играют важную роль в структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и определении риска развития ХСН. Мозговой НУП (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются маркерами миокардиального стресса и необходимы для диагностики и оценки ХСН, в том числе на ранних этапах диагностического поиска при отсутствии симптомов [5].

Также большое значение в диагностике отводится маркерам ремоделирования кардиомиоцитов. Стимулирующий фактор роста (ST2) представляет собой механически индуцируемый белок кардиомиоцитов. Его важной особенностью являются отсутствие зависимости от фильтрационной функции почек и повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [6]. Кроме того, продемонстрирована связь повышения уровня данного биомаркера с функциональным классом СН [7]. В исследовании S. Sanada et al. показана важность ST2 в определении исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда или ХСН [8]. В методическом пособии по клинической практике Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) описаны рекомендации класса IIb для определения содержания ST2 при острой декомпенсированной СН (уровень доказательности А) и ХСН (уровень доказательности В) с целью стратификации риска и прогнозирования СН. Ряд исследований *in vitro* демонстрирует тесную корреляцию между содержанием ST2 и предсердного НУП [9, 10]. Показана возможная патогенетическая связь ST2 с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [11].

Установлен более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с лицами с сохраненной ФВ ЛЖ, при этом концентрация GDF-15 повышена как при систолической, так и при диастолической дисфункции ЛЖ [12].

Определенная часть пациентов имеет генетическую предрасположенность к развитию или прогрессированию СН. Есть четкое различие между повреждениями в определенных генах, которые приводят к заболеванию, и разнообразием в генах, влияющим на заболевание. Для части заболеваний, приводящих к СН, эта связь с генетическими дефектами отчетливо прослеживается [13].

Одним из самых востребованных является ген ангиотензиногена (*AGT*), так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система служит важным звеном патогенеза ХСН [5, 14, 15]. Ангиотензиноген представляет собой сывороточный глобулин альфа-глобулиновой фракции, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I [16, 17]. На данный момент выявлено множество полиморфных вариантов гена *AGT*, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [18]. Одними из весомых являются полиморфные варианты M235T и T174M. S. Chen et al. показали, что наличие полиморфизма M235T может быть связано с повышенным риском СН у представителей европеоидной расы [19]. В то же время согласно другому исследованию полиморфизмы M235T *AGT* и A1166C гена рецептора I типа ангиотензина II не являются значимыми в развитии и прогрессировании ХСН у больных ишемической болезнью сердца [20]. Установлено, что маркерами наступления смертельного сердечно-сосудистого события у больных ХСН являются генотип II по гену *ACE* и аллель M по гену *AGT* [21].

Главным звеном нейрогуморальной регуляции хроноинотропных возможностей миокарда служат β -адренорецепторы, которые локализируются на мембранах кардиомиоцитов [22]. Ген *ADRB1* кодирует белок, состоящий из 477 аминокислот. У пациентов с СН полиморфизм гена *ADRB1* с заменой аминокислоты в позиции 49 ассоциирован с выживаемостью [23]. По некоторым данным, генетический полиморфизм β 1-адренорецепторов поможет определить ответ на β -адреноблокаторы у пациентов с ХСН [3]. Показана связь полиморфного варианта *MADD* (rs2290149) с развитием ХСН с низкой ФВ. *MADD* кодирует белок саркомера, взаимодействующий с рецептором TNF- α и тем самым блокирующим эффекты последнего, включая воспаление, пролиферацию, апоптоз, гипертрофию миокарда [24].

Отдельную ценность для изучения у больных сердечно-сосудистой патологией представляет ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*). Изменение продукции оксида азота связано с эндотелиальной дисфункцией, что определяет развитие атеросклеротического повреждения сосудов. *NOS3* находится в хромосоме 7 (q35-36), состоит из 26 экзонов и является одним из генов-кандидатов, определяющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Так, продемонстрировано увеличение частоты встречаемости генотипа 4a/4b *NOS3* у пациентов с ХСН с низкой ФВ по сравнению с больными ХСН с сохраненной ФВ [25–27].

Анализ результатов изучения особенностей аллельного полиморфизма гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (rs1799998) среди пациентов с ХСН позволил выявить тенденцию к увеличению количества гомозигот T/T локуса rs1799998 в общей группе больных ХСН с высокими отношениями шансов, свидетельствующими об увеличении риска развития ХСН. Наличие данного полиморфизма имеет особое значение в патогенезе ХСН и ассоциируется с 4-кратным усилением продукции альдостерона, что в свою очередь ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами среди пациентов с СН [28].

В ряде исследований выявлена прогностическая функция галектина-3 в отношении риска ССС и повторных госпитализаций при ХСН. Однако существует противоречивая информация о прогностическом значении галектина-3 по сравнению с другими биомаркерами, такими как NT-proBNP, тропонин I и ST2, в оценке риска развития неблагоприятных ССС [29].

В последнее время публикуется множество исследований, которые анализируют ассоциацию различных генетических маркеров со структурными параметрами миокарда и размерами камер сердца. Показана взаимосвязь генетических вариантов полиморфных локусов в генах *NTN1*, *MYH10*, *COX10* и *MYOCD* с размерами левого предсердия [30]. Развитие дилатационного морфологического изменения ассоциировано с множеством генетических детерминант структурных белков миокарда, в том числе с геном *RBM20*. Белок *RBM20* является регулятором сплайсинга, в первую очередь в сердце и скелетных мышцах. Установлено, что полиморфизм s35141404 гена *RBM20* ассоциирован со степенью выраженности увеличения левого предсердия у пациентов с СНнФВ [31].

Тема ХСН в наши дни получила огромную важность не только для клинической медицины, но и для всей системы здравоохранения и общества в целом.

Заключение

Мы знаем много факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН, однако смертность остается высокой и продолжает расти, в связи с чем нам важно найти новые пути профилактики данных заболеваний для снижения летальности и улучшения качества жизни. Один из путей решения данной проблемы – определение генетической предрасположенности к развитию неблагоприятного прогноза ХСН. Настоящий анализ литературных данных демонстрирует двойственные результаты исследования полиморфизма генов у пациентов с СН, в связи с чем их определение до настоящего времени не входит в стандарты диагностики пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Важно дальнейшее исследование полиморфизма генов для определения прогностических возможностей, новых лекарственных мишеней и улучшения терапевтического выбора.

Список литературы / References

- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 4–14.
- Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018; 14 (2): 167–175. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-167-175
- Клинические рекомендации Минздрава РФ: Хроническая сердечная недостаточность, 2020.
- Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2021.
- Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Кондратенко А.А., Козлов В.А. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2021; 3.
- Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (1): 3705.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутр. медицины*, 2018; 8 (5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Sanada S., Nakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J. Clin. Invest.*, 2007 Jun; 117 (6): 1538–1549. doi: 10.1172/JCI30634. Epub 2007 May 10. PMID: 17492053; PMCID: PMC1865027.
- Мусимхан М.К., Беркинбаев С.Ф., Шаназаров Н.А., Карабаева Р.Ж., Кисикова С.Д. Обзор диагностических методов прогнозирования течения сердечной недостаточности у больных ИБС. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2018; 2.
- Иванова О.А., Игнатъева Е.В., Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Комарова М.Ю., Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Костарева А.А., Сергушичев А.А., Дмитриева Р.И. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (10): 4132.
- Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Черник Т.А., Токмачев Р.Е. Уровень и связь стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2, с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (5): 5009.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (gdf-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутр. медицины*, 2023; 13 (1): 14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP
- Rudolf A. de Boer M.D., Maarten P., van den Berg M.D., PhD, Dirk J., van Veldhuisen M.D., PhD Genetics in Heart Failure: Where Are We Headed? <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2006.05724.x>
- Чернявина А.И., Суворцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (1): 43–50.
- Goraґy I., Goraґy A., Kaczmarczyk M., Rosik J., Lewandowska K., Ciechanowicz A. The Genetic Variants in the Renin-Angiotensin System and the Risk of Heart Failure in Polish Patients. *Genes (Basel)*, 2022 Jul 15; 13 (7): 1257. doi: 10.3390/genes13071257. PMID: 35886041; PMCID: PMC9319667.
- Богданов А.Р., Дербенева С.А., Черняк О.О., Богданова А.А., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы хронической сердечной недостаточности у больных ожирением. *Ожирение и метаболизм*, 2019; 16 (1): 39–46.
- Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. *Практ. медицина*, 2014; 6 (82): 101–104.
- Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (S1): 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
- Chen S., Zhang L., Wang H.-W., Wang X.-Y., Li X.-Q., Zhang L.-L. The M235T polymorphism in

- the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, 2014; 15 (2): 190–195. doi: 10.1177/1470320312465455
20. Гандалоева М.А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. 14.0.06. Ростов-на-Дону, 2009.
 21. Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. *Практ. медицина*, 2014; 6 (82): 101–104.
 22. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Сондуев Э.Л., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. Экспрессия гена β 1-адренорецептора (*adrb1*) в миокарде больных хронической сердечной недостаточностью. *Генетика*, 2021; 57 (11): 1297–1305. doi: 10.31857/S0016675821110084
 23. Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Роль полиморфизма гена β -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии. *РМЖ. Мед. обозрение*, 2020; 4 (7): 394–398. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398
 24. Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляц. медицина*, 2018; 5 (1): 15–24.
 25. Фалчари Р.А., Полунина Е.А. Частота встречаемости носительства 4a/4b и 4b/4b полиморфизма гена *eNOS* у больных хронической сердечной недостаточностью. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2017; 5.
 26. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2019; 1.
 27. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2015; 3.
 28. Нуриддинов Н.Н. Изучение полиморфизма гена *CYP11B2* C (1799998) у больных хронической сердечной недостаточностью. *Новый день в медицине*, 2021; 3 (35): 182–186.
 29. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Тарасов Н.И. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (7): 4753.
 30. Gerull B., Gramlich M., Atherton J., McNabb M., Trombitás K., Sasse-Klaassen S., Seidman J.G., Seidman C., Granzier H., Labeit S., Frenneaux M., Thierfelder L. Mutations of *TTN*, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat. Genet.*, 2002 Feb; 30 (2): 201–204. doi: 10.1038/ng815. Epub 2002 Jan 14. PMID: 11788824.
 31. Вахрушев Ю.А., Куулар А.А., Лебедева В.К., Козырева А.А., Костарева А.А., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с пост-инфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (10): 4707.

Сведения об авторах:

Юлия Дмитриевна Зимина, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Алена Михайловна Горбунова, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Анастасия Александровна Толмачева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Анастасия Сергеевна Базуева, студент лечебного факультета, Новосибирск, Россия, e-mail: koroлева.o89137917685@yandex.ru

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Information about the authors:

Yuliya D. Zimina, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Alyona M. Gorbunova, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Anastasiia A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Anastasiia S. Bazueva, student of the medical department, Novosibirsk, Russia, e-mail: koroлева.o89137917685@yandex.ru

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Статья поступила 10.04.2023

После доработки 14.04.2023

Принята к печати 15.05.2023

Received 10.04.2023

Revision received 14.04.2023

Accepted 15.05.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-145-153

Состояние миокарда после коронарной реваскуляризации у лиц с избыточной массой тела

А.Н. Сейтекова, В.Б. Молотов-Лучанский

НАО «Медицинский университет Караганды»
Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

Аннотация

Болезни сердца и сосудов, или сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сохраняют свою актуальность на протяжении многих десятилетий и остаются наиболее серьезной проблемой здравоохранения во многих странах мира. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2030 г. смерть от ССЗ может наступить у 23,6 млн человек трудоспособного возраста. Широкое применение реконструктивных и интервенционных вмешательств, обеспечивающих восстановление кровотока в миокарде, позволило добиться прогресса в лечении ССЗ. Вместе с тем у пациентов сохраняются серьезные проблемы в реперфузионный период на различных этапах реабилитации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, избыточная масса тела, реперфузия миокарда, эхокардиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сейтекова А.Н., e-mail: Aizhan_ai@mail.ru

Для цитирования: Сейтекова А.Н., Молотов-Лучанский В.Б. Состояние миокарда после коронарной реваскуляризации у лиц с избыточной массой тела. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 145–153. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-145-153

Myocardial state in overweight individuals after coronary revascularization

A.N. Seytekova, V.B. Molotov-Luchanskiy

Medical University of Karaganda
40, Gogol str., Karaganda, Kazakhstan

Abstract

Heart and vascular diseases, or cardiovascular diseases (CVDs), have remained relevant for many decades and remain the most serious health problem in many countries around the world, including Kazakhstan. Experts from the World Health Organization (WHO) predict that by 2030 death from CVD may occur in 23.6 million people of working age. The widespread use of reconstructive and interventional methods, ensuring the restoration of blood flow in the myocardium, has made progress in the treatment of cardiovascular diseases. At the same time, serious problems remain during the reperfusion period at various stages of rehabilitation. The purpose of the review was to analyze the results of studies on the state of the myocardium in overweight individuals, especially after undergoing coronary artery surgery. The depth of the sample of literary sources was 20 years.

Keywords: cardiovascular disease, overweight, myocardial reperfusion, echocardiography.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Seytekova A.N., e-mail: Aizhan_ai@mail.ru

Citation: Seytekova A.N., Molotov-Luchanskiy V.B. Myocardial state in overweight individuals after coronary revascularization. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): doi: 145–153. 10.52727/2078-256X-2023-19-2-145–153

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей в мире причиной смерти. Наибольший рост смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) пришелся на 2019 г. [1]. Болезни системы кровообращения, ССЗ являются объектами пристального внимания ученых и практиков. Исследования причин развития и прогрессирования ССЗ ведутся широким фронтом. Одним из перспективных направлений изучения этиологии и патогенеза, профилактики ССЗ является исследование нарушений липидного и углеводного обмена в их взаимосвязи с атеросклеротическими изменениями. Давно признано научным миром, что ИБС, атеросклероз сосудов и ожирение напрямую связаны друг с другом. Это особенно актуально для современного общества, где болезни обмена, неправильного питания становятся социальной проблемой. В России избыточный вес имеют около 50 % мужчин и 60 % женщин в возрасте старше 30 лет [2]. По результатам исследования в 2012 г., проведенного Казахской академией питания, распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения Казахстана составила 36,8 % у мужчин и 30,6 % у женщин [3].

Учитывая данные (ВОЗ) за 2022 г. [4], можно говорить, что больше половины взрослого населения мира выходят за пределы нормальной массы тела и имеют либо избыточную массу, либо страдают ожирением. По статистическим прогнозам в последующие два десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения может увеличиться на 33 % [5].

Диагностика ожирения и избыточной массы тела проводится по величине индекса массы тела (ИМТ): ИМТ, равный 18,5–24,9 кг/м², свидетельствует о нормальной массе тела, от 25,0 до 29,9 кг/м² – об избыточной массе тела, от 30,0 до 34,9 кг/м² – об ожирении I степени, от 35,0 до 39,9 кг/м² – об ожирении II степени, 40 кг/м² и более – об ожирении III степени. Критерием абдоминального ожирения считается окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин – ≥ 80 см (IDF, 2005) [6].

Ежегодно смерть забирает от 280 до 300 тыс. человек, страдающих избыточной массой тела или ожирением. У 70–80 % из них диагностированы ССЗ [7, 8].

Вместе с тем внимание исследователей в основном сосредоточено на ожирении, а избыточной массе тела уделяется гораздо меньше внимания. В сравнении с такими факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза и ССЗ, как курение, гиперхолестеринемия, возраст, пол и т.д. [9], избыточная масса тела занимает весьма скромное место в поле зрения ученых.

Целью обзора явился анализ результатов исследований, посвященных состоянию миокарда у лиц с избыточной массой тела, в особенности после перенесенных операций на коронарных артериях. Глубина выборки литературных источников составила 20 лет.

Несмотря на то что исследования, проведенные ВОЗ, показали вредность лишнего веса для сердца и организма в целом [10], ряд исследователей приводит доказательства парадоксальной роли ожирения и выдвигают «протекторную концепцию», согласно которой избыточный вес и даже ожирение (в пределах определенного диапазона ИМТ) являются «защитными» и не оказывают отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему [11].

В метаанализе Университета Нью-Йорка обсуждались данные пациентов, которым была проведена операция коронарной реваскуляризации [12]. Установлено, что у лиц с дефицитом массы тела, низким ИМТ (<20 кг/м²) имел место повышенный риск смерти от всех причин и ССЗ, а наименьший риск сердечно-сосудистой смерти отмечался у больных с избыточной массой тела. У пациентов с ожирением I степени риск смерти от разных причин был на 27 % ниже, чем у пациентов с ИМТ от 20 до 25 кг/м², у больных с критическим ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) – на 22 %. Неоднозначность влияния избыточной массы тела на сердечно-сосудистые риски подтверждается наблюдениями последних нескольких десятилетий. В большом ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 23 359 пациентов, перенесших катетеризацию артерий миокарда в Cardiovascular Center Bad Neustadt (Германия) в период с 2005 по 2015 г. Выяснилось парадоксальное снижение риска летального исхода у больных с ожирением: смертность пациентов с пониженной массой тела была больше, чем лиц с избыточным весом (соответственно 5,3 и 1,2 %) [13].

Ряд авторов указывают, что данный парадокс возникает из-за неоднозначности оценки самого ожирения вследствие различий его критериев. Так, установлено, что риск осложнений ССЗ у лиц с избыточной массой тела часто зависит от типа жировой ткани (а также от типа ее распределения) и в меньшей степени – от общего количества жира в организме. Висцеральное ожирение связано с более высоким риском ССЗ [9, 14]. Но для подтверждения полученных данных необходимы углубленные исследования с расширенной выборкой.

Проведено большое количество исследований структурно-функциональных изменений в миокарде при ожирении. В работах С.Ю. Дашу-

тина и соавт. [15], А.В. Постоева и соавт. [16] показана довольно высокая частота гипертрофии левого желудочка (от 27 до 91,7 %) как у пациентов с изолированным ожирением, так и у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с артериальной гипертензией.

Исследования М.А. Rashid et al. [17] показали линейную корреляцию между ИМТ и массой левого желудочка (ЛЖ): масса ЛЖ увеличивается пропорционально индексу массы тела.

Вместе с тем практически все исследователи согласны в том, что большая часть пациентов с избыточной массой тела подвержена риску развития атеросклероза коронарных артерий сердца и составляет контингент больных, которым проводится интервенционное пособие или операция по шунтированию артерий сердца [18]. Хирургические методы восстановления коронарного кровообращения (аортокоронарное шунтирование (АКШ), трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда) и коронарные интервенционные вмешательства (баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий), широко используются во всем мире.

В данном обзоре обсуждаются результаты исследований, в которых уделялось внимание последствиям радикальных пособий по реституции кровообращения миокарда, особенно у лиц с избыточной массой тела. Отметим, что в последние десятилетия проведены рандомизированные многоцентровые исследования для оценки эффективности стентирования и АКШ [19]. Показано преимущество АКШ со снижением цереброваскулярных рисков по сравнению с установкой стента с лекарственным покрытием за счет значительного сокращения случаев рестенозирования. В частности, исследования ARTS [20] и SOS [21, 22] не обнаружили значительных различий в рисках смертности, инсульта и острого коронарного синдрома между пациентами, которым было проведено АКШ и пациентами с установкой металлических стентов или стентов с лекарственным покрытием; исследования AWESOME [23] и ERACI II [24] показали преимущества стентирования коронарных артерий в плане выживаемости пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. В исследованиях Duke University Medical Center [25] и MASS II [26] установлено, что АКШ более эффективно, чем стентирование, в аспекте повторной реваскуляризации коронарных артерий.

В фокусе ряда исследований был анализ отдаленных результатов АКШ по сравнению со стентированием в зависимости от типа повреждения коронарной артерии. В частности, этому посвящено исследование W. Hueb et al. [27], которые сравнивали отдаленные последствия про-

ведения АКШ и стентирования у 611 больных с поражением левой коронарной артерии. Вопрос о преимуществах того или иного метода остается дискуссионным в сообществе ученых и практиков-клиницистов. Распространенность таких операций, как стентирование коронарных артерий, в отличие от АКШ, во многом объясняется меньшим количеством травм для пациентов в связи с меньшей инвазивностью, меньшей длительностью процедуры, значительным сокращением периода реабилитации и экономической эффективностью.

Каковы же перспективы пациентов, имеющих избыточную массу тела и подвергшихся операции по реваскуляризации? Согласно ряду исследований, избыточная масса тела пациентов сочетается с развитием нежелательных явлений после АКШ. Пациенты с избыточным весом после операции на коронарных артериях нуждаются в длительном пребывании в реабилитационных центрах [28, 29]. Очевидно, реперфузионные осложнения, которые описаны при восстановлении кровотока как реперфузионный синдром, представляют особую опасность для пациентов с избыточной массой тела [30]. Они могут возникать наряду с целевым эффектом реваскуляризации – прекращением ишемии миокарда. Это умозаключение вытекает из самой сути феномена реперфузионного синдрома. Восстановление кровотока купирует ишемическое повреждение, но парадоксальным образом может запустить независимое повреждение, вызываемое реперфузией.

Имеет ли реперфузия самостоятельный эффект деструкции или она вызывает более быструю гибель ранее поврежденных, в период ишемии, клеток? С 1960-х годов и по настоящее время изучение молекулярных и клеточных механизмов реперфузионного повреждения и поиск возможных терапевтических стратегий, направленных на его уменьшение, не прекращались. Хотя гипоксия и гипероксия тканей – диаметрально противоположные процессы, механизмы метаболических нарушений во время реперфузии и ишемии аналогичны, последние представляют собой логическое расширение и усиление первых [31].

При ишемии происходит накопление внутри клетки ионов Na^+ , H^+ , Ca^{2+} , что сопровождается развитием ацидоза. Восстановление кровотока ведет к быстрому восстановлению внутриклеточного рН, но это связано и с активацией механизмов повреждения [32, 33]. Натрий-зависимые механизмы регуляции рН активируются, обеспечивая накопление ионов Na^+ , что в свою очередь увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и приводит к гиперсокращению.

Эта цепочка лежит в основе повреждения митохондрий и инфаркта миокарда [34].

В результате проникновения кислорода в ткани после длительной ишемии происходит активация митохондрий и неконтролируемая продукция активных форм кислорода, поступающих в цитоплазму клетки. Окислительный стресс, быстрое восстановление рН и повышенный уровень кальция «вскрывают» поры на внутренней мембране митохондрий, активируют неспецифические каналы высокой проводимости (mPTP) [35], что приводит к потере электрохимического градиента, набуханию митохондриального матрикса, цитоплазматическому истощению АТФ. Это служит ускорению апоптоза [36, 37].

Наиболее частым клиническим проявлением реперфузионного повреждения является феномен «no-reflow» [38, 39], т.е. отсутствие адекватной перфузии миокарда, несмотря на восстановление эпикардального кровотока. Первоначально хороший кровоток восстанавливается после открытия эпикардальной артерии, связанной с инфарктом ТИМІ 0-III (ТИМІ-классификация восстановления кровотока при тромболитическом/ревазуляризации), но в течение нескольких минут кровоток ограничивается до ТИМІ I-II из-за недостаточной перфузии на уровне микроциркуляции [40]. Наличие микрососудистой обструкции является независимым предиктором постинфарктных осложнений даже при корректной оценке размера конечной области некроза. Нередко развивается стэннинг миокарда (stunned myocardium) — нарушение сократительной способности миокарда в раннем реперфузионном периоде, клинически проявляющееся в развитии или обострении сердечной недостаточности с последующим выздоровлением [41, 42].

Исходя из вышеизложенного, понятно, что окислительный стресс и воспалительный процесс связаны между собой положительной обратной связью. Формирование патологического порочного круга способствует развитию других заболеваний с формированием в конечном счете метаболического синдрома.

Таким образом, окислительный стресс является одним из звеньев формирования патогенетических изменений в организме.

Можно предполагать, что пациенты с избыточной массой тела или ожирением, которым проведена оперативная ревазуляризация миокарда, составляют группу особого риска. У них следует ожидать потенцирование эффектов окислительного стресса. Известно, что нарушение процессов окислительного метаболизма у лиц с ожирением может быть не только

следствием, но и одной из причин развития ожирения [43].

В исследовании, проведенном в 2012 г. [44], обнаружили, что у пациентов с избыточным весом или ожирением, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ, уровень продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови увеличен и коррелирует с массой тела и ИМТ.

В свою очередь, отложение жира в брюшной полости и в области внутренних органов приводит к развитию липотоксичности, которая является одним из главных виновников окислительного стресса [45]. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов сопровождается массовым повреждением молекул. Это приводит к активации запрограммированной клеточной гибели, в плазме нарастает количество фрагментов митохондрий, которые являются индукторами системного воспалительного ответа [46]. Повреждение клеток приводит к высокой продукции цитокинов, которые генерируют дополнительные активные формы кислорода и увеличивают скорость перекисидации липидов.

Также доказана роль окислительного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции [47]. Повреждение эндотелия приводит к увеличению проницаемости сосудов и активации противовоспалительного каскада. Нейтрофилы секретируют протеазы, которые оказывают прямое токсическое действие на миокард, а также играют роль в закупорке микрососудистого канала за счет образования агрегатов лейкоцитов [48]. Основными факторами, активирующими эндотелиальные клетки, являются изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейроромоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II), сама гипоксия.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции расширения и сужения сосудов, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов [49]. Таким образом, эндотелиальная функция — это баланс противоположно действующих начал — релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Современные рекомендации предполагают, что при поиске идеальных режимов реперфузии следует обращать внимание не только на быстрое восстановление эпикардального кровотока, но и на меры по защите миокарда в зоне риска и снижению рисков его дополнительных повреждений [50, 51]. Актуальной является разработка диагностических маркеров реперфузионного поражения и стратификации риска. При этом характер восстановления сердечной функ-

ции после кардиopleгии и после окончания основного этапа операции, частота развития пост-ишемических нарушений часто используются как клинические показатели качества комплекса органопротекторных мероприятий [52].

Нет однозначных выводов о пролонгированных реакциях регуляторных систем, в частности окислительного метаболизма, в период реабилитации пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на коронарных артериях [53, 54].

Актуальной является комплексная оценка состояния реперфузированного миокарда, в частности анализ функциональных возможностей с помощью метода ультразвуковой диагностики. В качестве функциональных критериев ряд авторов предлагают эхокардиографическую оценку центральной гемодинамики, глобальной и региональной сократимости миокарда.

В последние годы роль эхокардиографии в диагностике ССЗ значительно возросла. Действительно, эхокардиографические параметры могут существенно повлиять на тактику ведения пациента. Различные технологические усовершенствования, включая появление широкополосных датчиков и тканых гармоник (тканевая доплерография) привели к значительному улучшению качества эхокардиографического изображения.

Однако оптимизация изображения требует значительного опыта и внимания к конкретным деталям, характерным для каждой позиции. Оптимальное изображение для количественной оценки данных с одной камеры не всегда подходит для оценки изображений с других камер и конструкций. Цифровую регистрацию и отображение результатов на ультразвуковом аппарате или рабочей станции следует производить при частоте кадров не менее 30 в секунду, а при дальнейшей обработке изображений для количественной оценки функции миокарда — не менее 50–60 в секунду [55]. В обычной клинической практике у пациентов с синусовым ритмом для измерений может использоваться один сердечный цикл.

При описании эхокардиографических показателей врач функциональной диагностики должен указать не только отклонение от нормы, но и степень нарушения в категориях «незначительные», «умеренные» или «очевидные». Такой подход позволяет клинике знать не только факт отклонения от нормы, но и тяжесть нарушения [56].

Недавние исследования позволили прийти к выводу, что наибольшую прогностическую ценность после реваскуляризации имеют такие параметры систолической функции, как конечно-систолический, конечно-диастолический

объемы, фракция выброса (ФВ) и масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ [57]. По-видимому, исследователь должен принимать во внимание целостную картину и определить алгоритм для решения вопроса, какой из методов визуализации может предоставить необходимую информацию с учетом ее доступности, стоимости, сложности реализации.

Многие авторы считают, что необходимо учитывать размеры камер сердца, толщину стенок и характер их изменений на разных этапах сердечного цикла, состояние клапанных структур — все эти факторы могут влиять на внутрисердечную гемодинамику. Невозможно учесть все вышеперечисленные аспекты в одном показателе, поэтому на сегодняшний день существует множество способов оценки систолической функции, каждый из которых имеет определенные преимущества и ограничения [58].

Наиболее известным и хорошо изученным показателем глобальной систолической функции остается ФВ ЛЖ (фракция изгнания). Этот показатель указан в европейских, американских и других национальных рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с различными сердечными патологиями [59]. ФВ остается одним из показателей стратификации факторов риска для пациентов с ССЗ. Один из основоположников эхокардиографии Харви Фейгенбаум дал классическое определение ФВ: «ФВ — это доля (процент) объема крови в систоле, который заполняет левый желудочек в диастолу» [60]. Чтобы рассчитать ФВ из приведенного выше определения, надо сначала рассчитать объем ЛЖ, что является основной проблемой. ЛЖ изначально имеет неправильную геометрическую форму. Патологические процессы, приводящие к восстановлению ЛЖ, еще больше усложняют геометрию камеры сердца.

В значительной степени это относится и к пациентам с избыточной массой тела и ожирением. Так, повышение ИМТ ведет к утолщению стенки и дискретному увеличению диаметра ЛЖ, т.е. к увеличению массы миокарда ЛЖ в форме эксцентрической гипертрофии. В исследовании [61] у пациентов с избыточной массой тела выявлены значительно более высокая масса миокарда ЛЖ, а также увеличение толщины стенки ЛЖ и размеров предсердий, снижение диастолических скоростей при тканевой доплерографии, повышение интегрального рассеивания и, прежде всего, функциональные изменения.

Таким образом, процессы, развивающиеся в миокарде после его реперфузии, являются актуальной проблемой, привлекающей внимание не только клиницистов и врачей диагностического

профиля, но и ученых, исследующих фундаментальные регуляторные механизмы, в частности окислительный метаболизм. При этом, на наш взгляд, пристального внимания заслуживает группа пациентов, имеющих избыточную массу тела, и в этой связи испытывающих дополнительные риски вследствие особенностей структурно-функционального состояния миокарда и потенциально более выраженных изменений редокс-баланса.

Список литературы / References

1. Электронный ресурс. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (In Russ.) Electronic resource. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Shpagina O.V., Bondarenko I.Z. The «Obesity Paradox» is another look at the problem of cardiovascular diseases. Literature review. *Obesity and Metabolism*, 2016; (4): 4–9. (In Russ.) [Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. *Ожирение и метаболизм*, 2016; (4): 4–9.]
3. Berdygaliev A.B., Chuenbekova A.B., Kaynarbayeva M.S., Vykybayeva S.A., Sergeantova G.N., Askarov D.M. Studying the prevalence of overweight and obesity among women in Kazakhstan. *Bulletin of KazNMU*, 2015; (1): 409–413. (In Russ.) [Бердыгалиев А.Б., Чуенбекова А.Б., Кайнарбаева М.С., Быкыбаева С.А., Сержантова Г.Н., Аскарров Д.М. Изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди женщин в Казахстане. *Вестн. КазНМУ*, 2015; (1): 409–413.]
4. Электронный ресурс. <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-is-major-determinant-of-disability-and-death--warns-new-who-report> (In Russ.) Electronic resource. <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-is-major-determinant-of-disability-and-death--warns-new-who-report>
5. Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. The problem of obesity: current trends in Russia and in the world. *Bull. of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2016; 71 (2): 154–159 (In Russ.) [Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. *Вестн. РАМН*, 2016; 71 (2): 154–159. doi: 10.15690/vramn655].
6. Bardymova T.P., Mikhaleva O.G. Berezina M.V. A modern view on the problem of obesity. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 81: 5. (In Russ.) [Бардымова Т.П., Михалева О.Г., Березина М.В. Современный взгляд на проблему ожирения. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*, 2011; 81: 5.]
7. Razina A.O., Achkasov E.E. Obesity: a modern view of the problem. *Obesity and Metabolism*, 2016; 13 (1): 3–8. (In Russ.) [Разина А.О., Ачкасов Е.Е. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*, 2016; 13 (1): 3–8.]
8. Kolosnitsyna M.G., Kulikova O.A. Socio-economic factors and consequences of overweight. *Demographic Review*, 2018; 5 (4): 92–124. (In Russ.) [Колосницына М.Г., Куликова О.А. Социально-экономические факторы и последствия избыточного веса. *Демографическое обозрение*, 2018; 5 (4): 92–124.]
9. Rachel Harrison. «Obesity paradox» not found measuring new cases of cardiovascular disease. *J. LOS ONE*, 2017; (12): 14–16.
10. Mendis S., Puska P., Norrving B. World Atlas of Prevention and Control of Cardiovascular Diseases. World Health Organization. Geneva, 2013. (In Russ.) [Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под ред.: S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2013.]
11. Antonopoulos A., Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Res.*, 2017; 113: 1074–1086. doi: 10.1093/cvr/cvx106
12. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. Evidence from a Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 2014; 89 (8): 1080–1100. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.020
13. Barth S., Zacher B., Reinecke H. Decreasing incidence of coronary heart disease in extreme obesity (BMI > 40). A single centre experience. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2017; 11 (4): 435–444. doi: 10.1016/j.orcp.2016.08.007
14. Drapkina O.M., Korneeva O.M., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenetic parallels and therapeutic parallels. *Arterial Hypertension*, 2011; 17 (3): 202–211. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.М., Палаткина Л.О. Дипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические параллели. *Артериальная гипертензия*, 2011; 3 (17): 202–211.]
15. Dashutina S.Yu., Peretolchina S.Yu., Barats S.S., Serebrennikov V.A. Structural and geometric left ventricular remodeling and systolo-diastolic parameters of intracardiac hemodynamics in isolated obesity. *Rus. J. Cardiol.*, 2005; (4): 42–46. (In Russ.) [Дашутина С.Ю., Перетолчина С.Ю., Барац С.С., Серебренников В.А. Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка и анализ систоло-диастолических показателей внутрисердечной гемодинамики при изолированном ожирении. *Рос. кардиол. журн.*, 2005; (4): 42–46.]
16. Postoeva A.V., Dvoryashina I.V., Bakhtina Z.E., Eliseeva I.V. Analysis of left ventricular hypertrophy predictors in women with different levels of obesity. *Obesity and Metabolism*, 2015; 12 (4): 34–41. (In Russ.) [Постоева А.В., Дворяшина И.В., Бахтина З.Э., Елисеева И.В. Анализ предикторов гипертрофии левого желудочка у женщин с ожирением различной выраженности. *Ожирение и метаболизм*, 2015; 12 (4): 34–41. <https://doi.org/10.14341/omet2015434-41>]

17. Rashid M.A., Qureshi B.A., Ahmed N., Sherwani M.A. Impact of body mass index on left ventricular mass. *J. Ayub Med. College*, 2017; 26 (2): 167–169.
18. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Solomasova L.V., Chigineva V.V. «The obesity paradox» and the degree of its proof. *Therapeutic Archive*, 2020; 92 (4): 84–90. (In Russ.) [Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Соломасова Л.В., Чигинева В.В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (4): 84–90. doi: 10.26442/00403660.2020.0 4.000421]
19. Naganuma T., Chieffo A., Meliga E. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from the DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2014; 7: 354–361.
20. Qin Q., Qian J., Wu X. et al. A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease. *Clin. Cardiol.*, 2013; 36: 54–60.
21. Serruys P.W., Ong A.T., van Herweden L.A. Five – year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease the final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS). Randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46 (4): 575–581.
22. Califf R.M. Stenting or surgery. An opportunity to do it right. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 589–591.
23. O’Neil W.W., Grines C.L. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the stent or surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 956–970.
24. Rodriguez A.E., Baldi J., Pereira C.F. Five-year follow – up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessels disease (ERACI II). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 582–598.
25. Rodriguez A.E., Bernardy V., Navia J. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessels disease (ERACI II): 30-day and one – year follow-up results. ERACI II Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 51–58.
26. Fergusson T.B.Jr., Hammfill B.G., Peterson E.D. A decade of change – risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database-Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002; 73: 480–489.
27. Hueb W., Soares P.R., Gersh B.J. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized controlled clinical trial of three therapeutic stages for multivessel coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43: 1743–1751.
28. Raimondo Ascione, Barnaby C. Reeves, Karen Rees, Gianni D. Angelini. Effectiveness of Coronary Artery Bypass Grafting With or Without Cardiopulmonary Bypass in Overweight Patients. *Circulation*, 2002; 106: 1764–1770.
29. Aronov D., Bubnova M., Iosseliani D., Orekhov A. Clinical Efficacy of a Medical Centre- and Home-based Cardiac Rehabilitation Program for Patients with Coronary Heart Disease After Coronary Bypass Graft Surgery. *Arch. Med. Res.*, 2019; 50 (3): 122–132.
30. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Molecular and cellular mechanisms of cytotoxic action of hypoxia. Pathogenesis of hypoxic necrobiosis. *Modern. High-tech. Technol.*, 2006; 7: 32–40. (In Russ.) [Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза. *Соврем. наукоемк. технологии*, 2006; 7: 32–40.]
31. Bokeria L.A., Chicherin I.N. The nature and clinical significance of “new ischemic syndromes”. М.: Publishing House of the A.N. Bakulev National Research Center of the Rus. Acad. Med. Sci., 2007. P. 302. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение “новых ишемических синдромов”. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. С. 302.]
32. Parkhomenko A.N., Bryl Zh.V. Pathophysiological mechanisms of ischemic and reperfusion myocardial injury in experimental studies. *Ukrainian Cardiol. J.*, 2000; 5-6: 95–99. (In Russ.) [Пархоменко А.Н., Брыль Ж.В. Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных исследованиях. *Укр. кардіол. журн.*, 2000; 5 (6): 95–99.]
33. Lyubimov A.V., Shabanov P.D. Ischemia, reperfusion and preconditioning: traditional and new approaches for treatment of myocardial infarction. *Clin. Pharmacol. and Drug Ther. Rev.*, 2016; 14 (3): 3–11.
34. Venetucci L.A., Trafford A.W., O’Neill S.C. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release. *Cardiovasc. Res.*, 2008; 77 (2): 285–292.
35. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2003; 35 (4): 339–341.
36. Perrelli M.G., Pagliaro P., Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J. Cardiol.*, 2011; 3 (9): 186–200.
37. Parkhomenko A.N. The phenomenon of unrecoverable blood flow in patients with acute coronary syndrome and possible ways to improve tissue perfusion. *Ukrainian Cardiol. J.*, 2007; 5: 17–25. (In Russ.) [Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии. *Укр. кардіол. журн.*, 2007; 5: 17–25.]
38. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2006; 3 (9): 499–506.
39. Jaffe R., Charron T., Puley G., Dick A., Strauss B.H. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2008; 117 (24): 3152–3156.
40. Choi C.J., HajiMomenian S., Dimaria J.M. Infarct involution and improved function during healing of

- acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2004; 6 (4): 917–925.
41. de Waha S., Desch S., Eitel I. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur. Heart J.*, 2010; 31 (21): 2660–2668.
 42. Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Ишметов В.Ш., Hong-Yu. Liu. Влияние ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда. *Мед. вестн. Башкортостана*, 2019; 1 (79): 86–98. (In Russ.) [Yagudin T.A., Shabanova A.T., Ishmetov V.Sh., Hong-Yu. Liu. The effect of ischemic conditioning on the contractile function of the myocardium in ischemic and reperfusion injuries of the myocardium. *Med. Bull. Bashkortostan*, 2019; 1 (79): 86–98.]
 43. Xu X.J., Gauthier M.-S., Hess D.T. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J. Lipid. Res.*, 2012; 53 (4): 792–801. doi: 10.1194/jlr.P022905
 44. Arbornik-Lewinska M., Szosland J., Kokoszko-Bilska A. Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2012; 33 (4): 453–461.
 45. Agarwal A., Aziz N., Rizk B. *Studies on Women's Health*. New York: Humana Press, 2013. P. 33–60. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-041-0>
 46. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol. Behav.*, 2008; 94 (2): 206–218. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.10.010
 47. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанск. мед. журн.*, 2015; 96 (4): 659–665. (In Russ.) [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Med. J.*, 2015; 96 (4): 659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-659]
 48. Мамедова Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Казанск. мед. журн.*, 2020; 101 (1): 13–17. (In Russ.) [Mammadova F.I. The effect of oxidative stress on the state of the endothelium in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Kazan Med. J.*, 2020; 101 (1): 13–17. doi: 10.17816/KMJ2020-13]
 49. Wenceslau C.F., McCarthy C.G., Szasz T. et al. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol. Behav.*, 2008; 94 (2): 206–218. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.10.010
 50. Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Берген Т.А., Найденов Р.А., Баранов А.А. Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (8): 5164. (In Russ.) [Badoyan A.G., Gorgulko A.P., Khelimsky D.A., Krestyaninov O.V., Bergen T.A., Naydenov R.A., Baranov A.A. Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (8): 5164. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5164>]
 51. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 2004; 110 (9): 282–292.
 52. Bautin A.E., Grebenchikov O.A., Eremenko A.A. et al. *Adjuvant Cardioprotection in Cardiac Patients*. Moscow: ООО «RIA «FarmEtika» Publ., 2017. P. 226.
 53. Aronov D.M., Bubnova M.G. Problems of introduction of a new cardiorehabilitation system in Russia. *Rus. J. Cardiol.*, 2013; 3 (4): 102. (In Russ.) [Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Рос. кардиол. журн.*, 2013; 4: 102.]
 54. *Cardio mastic*. 2016; 7: 3–4. www.con-med.ru. (In Russ.) [*Кардиоматика*. 2016; 7: 3–4. www.con-med.ru]
 55. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L. Modern possibilities and limitations of echocardiography in diseases of the cardiovascular system. *Rus. J. Cardiol.*, 2013; 4 (102): 28–32. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Рос. кардиол. журн.*, 2013; 4 (102): 28–32.]
 56. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults. A Report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2010; 23: 685–713.
 57. Lang R.M., Bierig M. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2006; 7: 79–108.
 58. Oh J.K., Seward J.B., Tajik A.J. *The Echo Manual*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
 59. Vasyuk Y.A., Kozin A.A. et al. Features of diastolic function and remodeling of the left ventricle in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *J. Cardiac. Failure*, 2003; 4 (4): 190–193.
 60. Harvey Feigenbaum. *Echocardiography*; trans. edited by V.V. Mitkov. 5th ed. Moscow: Vidar Publ., 1999. (In Russ.) [Харви Фейгенбаум. Эхокардиография; пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. 5-е изд. Москва: Видар, 1999.]
 61. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2009; 10 (2): 65–93.

Сведения об авторах:

Айжан Нурлановна Сейтекова, докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», Караганда, Казахстан, ORCID ID: 0000-0003-4501-2454, e-mail: Aizhan_ai@mail.ru

Вилен Борисович Молотов-Лучанский, д-р мед. наук, проф., Караганда, Казахстан, ORCID ID: 0000-0001-8473-4375, e-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz

Information about the authors:

Aizhan N. Seytekova, doctoral student of the 3rd year of study in the specialty “Medicine”. Karaganda, Kazakhstan, ORCID ID: 0000-0003-4501-2454, e-mail: Aizhan_ai@mail.ru

Vilen B. Molotov-Luchanskiy, doctor of medical sciences, professor, Karaganda, Kazakhstan, ORCID ID: 0000-0001-8473-4375, e-mail: Molotov-luchansky@qmu.kz

Статья поступила 12.05.2023

После доработки 17.05.2023

Принята к печати 22.05.2023

Received 12.05.2023

Revision received 17.05.2023

Accepted 22.05.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела**О.Н. Герасименко, Е.А. Знахаренко, А.М. Горбунова,
А.А. Толмачева, А.С. Базуева**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

В настоящее время достаточно хорошо изучены вопросы взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с ожирением, особенно абдоминальным, а также метаболическим синдромом, который, в свою очередь, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. И хотя у больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, 7–20 % людей с НАЖБП имеют пониженный трофологический статус или индекс массы тела (ИМТ). При этом темпы прогрессирования заболевания, ассоциированные состояния, а также диагностические и лечебные подходы различаются для пациентов с НАЖБП в зависимости от ИМТ, что выявляет потребность в четких указаниях клиницистам относительно терапии НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить клинико-метаболические аспекты НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса, а также подходы к немедикаментозному лечению посредством изменения образа жизни. Обсуждаются фундаментальные клинико-функциональные, метаболические, гормональные и другие факторы патологического процесса, определяющие механизмы и прогноз заболевания у пациентов с НАЖБП с различным ИМТ и нутритивным статусом. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed и РИНЦ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, индекс массы тела, нутритивный статус, метаболический синдром, ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Знахаренко Е.А. e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Для цитирования: Герасименко О.Н., Знахаренко Е.А., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С. Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Clinical and metabolic aspects of non-alcoholic fatty liver disease depending on BMI**O.N. Gerasimenko, E.A. Znakharenko, A.M. Gorbunova,
A.A. Tolmacheva, A.S. Bazueva**

*Novosibirsk State Medical University
52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

At present, the issues of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity, especially abdominal, as well as metabolic syndrome, which, in turn, significantly increases the cardiometabolic risk and affects the incidence, prognosis and life expectancy of patients, are quite well studied. And although the prevalence of various clinical forms of NAFLD is significantly higher in obese patients than in the general population, 7–20 % of people with NAFLD are estimated to have a lean body habit. At the same time, the rate of disease progression, associated conditions, and

diagnostic and management approaches differ for patients with NAFLD depending on body mass index (BMI), which reveals the need for clear guidance to clinicians regarding the NAFLD treatment depending on nutritional status. We performed a systematic review to summarize the clinical and metabolic aspects of NAFLD depending on nutritional status, as well as approaches to non-drug treatment through lifestyle changes. The fundamental clinical and functional, metabolic, hormonal and other factors of the pathological process that determine the mechanisms and prognosis of the disease in patients with NAFLD with different BMI are discussed. Information on the topic from publications based on the PubMed and RSCI databases was used.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, body mass index, nutritional status, metabolic syndrome, obesity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Znakharenko E.A., e-mail: znakharenko85@bk.ru

Citation: Gerasimenko O.N., Znakharenko E.A., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S. Clinical and metabolic aspects of non-alcoholic fatty liver disease depending on BMI. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 154–161. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится все более распространенной патологией, растущей параллельно распространению ожирения и других компонентов метаболического синдрома [1, 2]. По оценкам многих исследователей, НАЖБП является наиболее частым заболеванием печени в мире, затрагивая 20–37 % населения [3]. Встречается НАЖБП во всех возрастных группах, как среди детей, так и среди пожилых людей [4]. Около 25 % взрослого населения США и треть граждан Японии имеют эту патологию [5]. В Китае заболеваемость НАЖБП увеличивается со скоростью 0,6 % в год и, как ожидается, достигнет 20 % к 2030 г. [6].

НАЖБП представляет собой хроническое полифакторное заболевание метаболической этиологии, возникающее вследствие накопления липидов в гепатоцитах, развития воспаления и, как следствие, фиброза ткани печени при отсутствии вторичных причин накопления в ней жира [7, 8]. Российское общество по изучению печени в настоящее время предлагает термином НАЖБП обозначать самостоятельную нозологическую единицу, в основе патогенеза которой лежат феномены инсулинрезистентности и гиперинсулинемии и которая включает в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный первичный и вторичный стеатогепатит (НАСГ), цирроз и рак печени [9]. Европейские ассоциации по изучению болезней печени, диабета и ожирения делают акцент на наличие морфологических форм заболевания с разным прогнозом, НАС и НАСГ; так, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома являются вариантами различной степени тяжести НАСГ. Также они обращают внимание на

критерий постановки диагноза НАЖБП – не только при определении стеатоза печени в более 5 % объема гепатоцитов при морфологическом исследовании, но также и при выявлении протонной плотности жирового компонента более 5,6 % по результатам протонной магнитно-резонансной спектроскопии и/или количественной оценки соотношения воды и жира при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10, 11].

Накопление избыточного количества производных холестерина в клетках печени является ведущим звеном патогенеза жирового повреждения этого органа [12, 13]. В основе данного процесса лежат изменение активности гормонов, которые участвуют в обмене жиров, инсулинрезистентность, запуск воспалительных реакций и фиброгенеза, опосредованные активацией толл-подобных рецепторов за счет увеличения концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в кишечной микрофлоре [14].

Таким образом, НАЖБП является многофакторным, полисистемным заболеванием, проявления и последствия которого реализуются во многих органах и системах организма [15]. Говоря о НАЖБП, важно выделить группу заболеваний и состояний, которые чаще всего сочетаются и патогенез которых неразрывно связан. В первую очередь – это сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение. Наиболее часто НАЖБП встречаются в возрасте 40–45 лет с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Основным фактором риска НАЖБП является ожирение, которое приводит к инсулинрезистентности с последующим развитием системного воспаления [2, 4]. С другой стороны, проблема НАЖБП касается не только пациентов с избыточной массой тела, но может развиваться и у лиц с нормальной или недостаточной массой тела. По данным ряда исследований, пациенты с НАЖБП без СД в

22 % случаев имеют нормальную массу тела, а в 12 % случаев у них отсутствуют критерии метаболического синдрома [16]. Вместе с тем важно подчеркнуть, что наличие метаболического синдрома у пациентов без ожирения независимо от других факторов риска повышает риск НАЖБП на 10 % [17].

В связи с вышеизложенным необходимость подробного изучения нутритивного статуса пациента является основополагающей для выбора подхода к диагностике, ведения пациента и назначения адекватной терапии данного заболевания.

Изучение индекса массы тела у пациентов с НАЖБП

Для взрослых Центры по контролю и профилактике заболеваний определяют нормальный диапазон индекса массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м², ИМТ 25–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела, а ИМТ 30–34,9 кг/м² – об ожирении 1-й степени [18]. ВОЗ рекомендует более низкий пороговый уровень ИМТ при избыточном весе и ожирении (23–27,5 кг/м²). При этом признается, что различные группы населения могут подвергаться метаболическому риску и при более низком ИМТ [18, 19]. Американская ассоциация гастроэнтерологов в 2022 г. предложила использовать термин «lean NAFLD», или «худая НАЖБП», при обсуждении НАЖБП в условиях низкого диапазона ИМТ, учитывая расовые особенности. Термин «худая НАЖБП» иногда используется для пациентов с нормальным ИМТ. Недавние результаты Глобального реестра НАЖБП/НАСГ показали, что примерно 6,8 % пациентов с подтвержденным НАСГ имеют нормальный ИМТ или пониженный трофологический статус, и по сравнению с пациентами с избыточным весом / ожирением эта когорта оказалась старше, чаще азиатской, и имела меньше компонентов метаболического синдрома, сохраняя при этом аналогичный риск прогрессирующего фиброза печени [19]. Данные же III Национального эпидемиологического обследования в области здравоохранения и питания также подтвердили, что 10,8 % людей со сниженным ИМТ имели признаки НАЖБП, и чаще всего это были мужчины более старшего возраста [20].

Критерии скрининга НАЖБП у пациентов без ожирения

Отсутствует консенсус в отношении того, кто должен проходить скрининг на НАЖБП независимо от ИМТ. Европейская ассоциация по изучению печени и Европейские общества

диабета и ожирения рекомендуют скрининг на НАЖБП у всех пациентов с ожирением или метаболическим синдромом [20]. Американская диабетическая ассоциация считает целесообразной оценку НАСГ и фиброза печени у лиц с СД 2 типа и повышенными значениями биохимических тестов печени или жировой дистрофией печени на УЗИ [21]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени не одобряет скрининг НАЖБП только у пациентов с ожирением, а также ссылается на ограниченную экономическую эффективность скрининга на НАЖБП у пациентов с СД2 [22]. Тем не менее новые данные свидетельствуют о том, что скрининг на наличие НАЖБП и пути стратификации риска являются экономически эффективными при применении к людям с СД2 [23, 24]. Эти данные стали основой для недавнего решения Американской гастроэнтерологической ассоциации о внедрении скрининга по НАЖБП у пациентов высокого риска, в том числе при наличии СД [21]. Поскольку распространенность НАЖБП среди людей с пониженным нутритивным статусом относительно низкая, общий скрининг на НАЖБП среди всей популяции не рекомендуется. Тем не менее скрининг на НАЖБП и последующая стратификация риска для прогрессирующего фиброза должны проводиться у всех пациентов с СД 2 типа, включая пациентов без ожирения.

Таким образом, у лиц с множественными факторами риска кардиометаболических заболеваний, увеличением биохимических показателей печени или случайно обнаруженным при помощи визуализации стеатозом печени НАЖБП следует учитывать в дифференциальной диагностике по всему диапазону ИМТ [22]. Предполагается, что первоначальный диагностический подход должен быть одинаковым для лиц с подозрением на НАЖБП вне зависимости от ИМТ. В случае повышенных значений биохимических тестов печени пациенты должны пройти стандартную оценку, в том числе на предмет лекарственно-индуцированного повреждения печени и хронических заболеваний печени [23].

Биопсия печени пациентов с НАЖБП с различным ИМТ

Биопсия печени считается эталонным стандартом для выявления НАСГ и стадии фиброза печени [24]. В то же время она инвазивна и связана с ошибками отбора проб и оценки биоптата [25]. Поэтому возможность выполнения биопсии печени следует рассматривать у пациентов с НАЖБП без ожирения, если другие причины не могут быть исключены с помощью

рутинного тестирования. Кроме того, наряду с другими специфическими тестами она может быть полезна при рассмотрении более редких вторичных причин возникновения НАЖБП. В стандартной практике образец ткани длиной более 2 см является предпочтительным, чтобы обеспечить более точный гистологический анализ [26]. Для обеспечения категориальной оценки активности заболевания и фиброза у пациентов с НАСГ можно использовать критерии Бранта и Кляйнера [27].

Сывороточные индексы, транзиторная эластография и магнитно-резонансная эластография как альтернатива биопсии

Учитывая ограничения биопсии печени, были разработаны многочисленные неинвазивные технологии (НИТ), которые показали точность в оценке фиброза, связанного с НАЖБП у пациентов с различным ИМТ [28]. НИТ можно разделить на следующие категории: регулярно выполняемые лабораторные и клинические тесты для расчета оценки риска, такие как оценка фиброза FIB-4 и NFS; инструменты визуализации, которые количественно оценивают жесткость печени, наиболее часто применяется транзиторная эластография, но также используются двумерная эластография сдвиговых волн и магнитно-резонансная эластография (МРЭ); биомаркеры фиброза печени на основе крови, такие как тест на усиленный фиброз печени (ELF) [29, 30]. Поскольку фиброз является гистологической особенностью, наиболее связанной с неблагоприятными исходами, многие НИТ сосредоточены на выявлении фиброза, связанного с НАЖБП и/или фиброзного НАСГ. Выполняются исследования по оценке пациентов с НАЖБП в сочетании с нормальной или недостаточной массой тела. В многоцентровом исследовании 709 участников с НАЖБП, из которых 11 % имели пониженный трофологический статус, площадь под кривой ошибок (AUC ROC) для выявления прогрессирующего фиброза была, как правило, выше для большинства НИТ среди пациентов с нормальной или недостаточной массой тела по сравнению с больными ожирением и избыточной массой тела [31]. В исследовании пациентов с различной массой тела и НАЖБП FIB-4 и NFS проводились аналогично у всех пациентов, что является важным аспектом, так как ИМТ является частью расчета NFS [31]. Важно отметить, что НИТ в данном случае имели высокие отрицательные прогностические значения, что демонстрирует полезность методики для исключения прогрессиру-

ющего фиброза. Наконец, данное исследование показало, что контролируемая вибрацией транзиторная эластография (ТЭ) имеет аналогичную точность показаний у пациентов со различным ИМТ.

МРЭ также точна в оценке фиброза у пациентов с НАЖБП. Хотя исследования с МРЭ у пациентов с нормальной или сниженной массой тела и НАЖБП не проводились, предполагается, что данный вид оценки менее подвержен влиянию ИМТ [32]. МРЭ следует рассматривать в качестве подтверждающего теста для оценки фиброза. Предлагается введение в рутинную практику продольной оценки фиброза при помощи НИТ каждые полгода у пациентов с НАЖБП вне зависимости от ИМТ с F2 или большим фиброзом и каждые 1–2 года при наличии фиброза F0 или F1 [30].

Если НИТ (например, FIB-4 и NFS) являются неопределенными, следует провести второй НИТ (например, ТЭ или МРЭ) для подтверждения стадии и прогноза НАЖБП. Последовательное тестирование с двумя серологическими тестами или серологическим тестом в сочетании с тестом визуализации минимизирует частоту неопределенных случаев и повышает точность диагностики. Исследование, проведенное в клиниках первичной медико-санитарной помощи в Великобритании, оценивало последовательное тестирование FIB-4 с последующим ТЭ среди пациентов с СД 2 типа. Эта стратегия привела к почти 7-кратному повышению выявления тяжелого фиброза, что подтверждено метаанализом, оценившим более 5700 пациентов, у которых последовательное тестирование с помощью FIB-4 и ТЭ улучшило чувствительность и специфичность диагностики для подтверждения или исключения выраженного фиброза [29]. Показано, что диагностические методики, а именно FIB-4 + ELF, сокращают диагностический путь для пациентов с легким течением заболевания [30]. Данные, полученные для пациентов с недостаточной массой тела в сочетании с НАЖБП, подтверждают, что последовательное тестирование с помощью сывороточных тестов в сочетании с эластографией может повысить точность НИТ вне зависимости от стадии фиброза в этой популяции.

Наконец, учитывая, что пациенты с НАСГ и F2 или большим фиброзом являются целевой популяцией для клинических испытаний терапии и будущей фармакотерапии, направленной на НАСГ, недавние исследования были сосредоточены на объединении биомаркеров для более точной идентификации НАСГ и F2 или большего фиброза, или «НАСГ риска». Показатели МРЭ и FIB-4 сочетаются в диагностике

F2 или большего фиброза с высокой точностью и отличным положительным прогностическим значением [32]. Шкала АсАТ FibroScanapartate объединяет выраженность стеатоза, определенную с помощью контролируемого параметра затухания на ТЭ, жесткость печени согласно данным ТЭ и активность АсАТ для диагностики НАСГ с AUC-ROC между 0,8 и 0,85 [32, 33]. Шкала MPT АсАТ сочетает степень стеатоза, определенную с помощью MPT-визуализации протонной плотности жировой фракции, жесткость печени на МРЭ и активность АсАТ для диагностики пациентов с НАСГ из группы риска; ее AUC-ROC в когорте производных составила 0,93 и в когорте валидации – 0,86 [34]. Наконец, NIS-4 представляет собой панель биомаркеров крови (miR-34a-5p, макроглобулин α -2, YKL-40 и гликированный гемоглобин), для диагностики НАСГ AUC-ROC составляет 0,80 [35]. Эффективность данных тестов не исследовалась у пациентов с НАЖБП и пониженным трофологическим статусом, но они могут быть использованы для выявления пациентов с НАСГ из группы риска. Их преимущество заключается в определении стеатогепатита в сочетании с фиброзом, что позволяет исследовать весь спектр патобиологии заболевания.

Модификация образа жизни у пациентов с НАЖБП

В составе комплексной терапии НАЖБП, вне зависимости от массы тела, рекомендуется изменение образа жизни, включая физические упражнения, модификацию диеты и отказ от напитков, подслащенных фруктозой и сахаром. Для пациентов с нормальной массой тела рекомендуется умеренное снижение массы (на 3–5 %), когда как для лиц с избыточной массой тела и ожирением – более существенное (на 70–10 %) [2].

Модификация образа жизни и немедикаментозное снижение веса с помощью гипокалорийной диеты и физических упражнений рекомендуется в качестве вмешательства первой линии при лечении НАЖБП. Тем не менее конкретные рекомендации о том, как лучше всего их применять у людей с различным ИМТ, в настоящее время ограничены и не учитывают изменчивость клинического фенотипа на основе факторов заболевания. В рекомендациях AASLD от 2017 г. роль изменения образа жизни рассматривается следующим образом: стеатоз печени обычно уменьшается в результате потери веса, достигаемой либо с помощью гипокалорийной диеты, либо в сочетании с повышенной физической активностью.

В крупном рандомизированном исследовании, которое включало более 2000 пациентов с нормальной и сниженной массой тела в сочетании с НАЖБП, уменьшение массы тела в течение трех лет было связано с разрешением НАЖБП по всем критериям заболевания [36]. Рандомизированное контролируемое исследование, проводимое в Азии, изучало влияние 12-месячного вмешательства в образ жизни на снижение веса и МР-спектроскопию жировой фракции печени у пациентов без ожирения и с ожирением [36, 37]. Как и ожидалось, у большего количества пациентов в группе вмешательства наблюдалось уменьшение доли жира в ткани печени, независимо от их ИМТ. Интересно, что почти половина лиц без ожирения достигла ремиссии НАЖБП с потерей веса 3–5 %, и то же самое наблюдалось у лиц с ожирением с потерей веса 7–10 %. После шести лет наблюдения пациенты без ожирения в группе изменения образа жизни с большей вероятностью сохраняли потерю веса и нормализацию активности АлАТ по сравнению с контрольной группой.

Доказано, что физическая активность и аэробные и анаэробные упражнения связаны с уменьшением жира в печени и другими метаболическими преимуществами, независимыми от потери веса [32]. Высокое потребление фруктозы является хорошо известным фактором риска развития НАЖБП и НАСГ, особенно у детей и подростков. В исследовании когорты молодых людей без метаболических факторов риска единственным независимым фактором для выявления НАЖБП было более высокое потребление сока и безалкогольных напитков, способствующих увеличению риска НАЖБП в 4 раза по сравнению с лицами, потребляющими меньше сладких напитков [37]. Поэтому рекомендуется ограничить потребление фруктозы, особенно у молодых пациентов с пониженным ИМТ и НАЖБП.

На основе полученных данных и были скомбинированы общие рекомендации по снижению массы тела у пациентов с НАЖБП. Что касается подходов к питанию, средиземноморская диета является единственным режимом питания с доказанным эффектом регрессии степени НАСГ, в дополнение к эффективному снижению сыровоточного уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и инсулина. Кроме того, ее соблюдение легко выполнимо в долгосрочной перспективе. Похожие метаболические эффекты также достигаются и при соблюдении «диеты против гипертонии» (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) и кетогенной диеты; однако придерживаться режима питания труднее в долгосрочной перспективе. Более того, доказа-

тельства их эффекта неоднородны. Эффективность интервального питания требует дополнительных доказательств; увеличение физической активности и уменьшение доли висцерального жира благотворно влияют на течение и прогноз заболевания [38].

Заключение

НАЖБП, ведущая причина хронических заболеваний печени, затрагивает более 25 % населения земного шара. Один из четырех человек с НАЖБП имеют неалкогольный стеатогепатит, который связан с значительной заболеваемостью и смертностью из-за осложнений цирроза печени, декомпенсации печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя НАЖБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением и/или СД 2 типа, пациенты могут иметь различный ИМТ, в том числе и нормальную или недостаточную массу тела. Поэтому практикующему специалисту необходимо учитывать нутритивный статус пациента с НАЖБП, у лиц со сниженным нутритивным статусом и с НАЖБП принимать во внимание данные клинической оценки наследственных/генетических нарушений, липодистрофии, лекарственно-индуцированной НАЖБП и воспалительных заболеваний. В настоящее время появляются все более надежные сведения для определения эпидемиологии, прогноза и смертности пациентов с НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса, которые необходимо применять в практическом здравоохранении для улучшения качества жизни пациента.

Список литературы / References

1. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП – ассоциированная коморбидность. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2021; 10: 5–13. [Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD – associated comorbidity. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2021; 10: 5–13].
2. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*, 2021; 10: 27–35. [Krolevets T.S., Livzan M.A. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Evidence-based Gastroenterology*, 2021; 10: 27–35].
3. Елисеева Л.Н., Болотова Е.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре. *Доктор Ру*, 2018; 7: 25–29. [Eliseeva L.N., Bolotova E.V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among outpatients in Krasnodar. *Dr Ru*, 2018; 7: 25–29].
4. Estes C., Anstee Q.M., Agha-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.*, 2018; 69: 896–904.
5. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*, 2019; 1: 22–27.
6. Yu X.Y., Zhao Y., Song X.X., Song Z.Y. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and nondiabetic young and middle-aged Chinese population. *J. Zhejiang Univ. Sci.*, В. 2014; 15: 879–887.
7. Fan H.Q., Li Y., Thijs L., Hansen T.W., Boggia J., Kikuya M. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J. Hypertens.*, 2010; 28 (10): 2036–2045.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obesity Facts*, 2016; 9 (2): 65–90.
9. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. [Ivashkin V.T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol.*, 2016; 26 (2): 24–42].
10. Cosgrove D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2. *Appl. Ultrashal Med.*, 2013; 21: 238–253.
11. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary health-care and liver clinics. *Liver International.*, 2020; 40: 77–81.
12. Глушков Н.И. Гендерные особенности периферического атеросклероза: роль метаболических нарушений. *Профилактик. и клин. медицина*, 2018; 66 (1): 57–64. [Glushkov N.I. Gender characteristics of peripheral atherosclerosis: the role of metabolic disorders. *Prevent. Clin. Med.*, 2018; 66 (1): 57–64].
13. Василевский Д.И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Рос. био-мед. исследования*, 2019; 4: 29–32. [Vasilevsky D.I. Mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease. *Rus. Biomed. Res.*, 2019; 4: 29–32].
14. Стойкевич М.В., Кононенко И.С. Возрастные особенности состояния печени у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника по данным стеатометрии и сдвиговой стеатометрии. *Гастроэнтерология*, 2018; 52 (2): 78–82. [Stoikevich M.V., Kononenko I.S. Age specific features of the liver in patients with chronic inflammatory bowel diseases according to steatometry and shear wave steatometry. *Gastroenterology*, 2018; 52 (2): 78–82].
15. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *The Lancet. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 6 (7): 578–588.

16. vanWagner L.B. Lean NAFLD: A not so benign condition? *Hepatol. Commun.*, 2018; 2 (1): 5–8.
17. Maliakkal B.J. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications on cardiovascular outcomes in liver transplantation. Translation. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 5: 36–42.
18. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 2004; 363: 157–163.
19. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos M.B. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2019; 69: 2672–2682.
20. Golabi P., Paik J., Fukui N., Locklear C.T., de Avilla L., Younossi Z.M. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin. Diabetes*, 2019; 37 (1): 65–72.
21. Corey K.E., Klebanoff M.J., Tramontano A.C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 2016; 61: 2108–2117.
22. Noureddin M., Jones C., Alkhoury N., Gomez E.V., Dieterich D.T., Rinella M.E. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology*, 2020; 159: 1985–1987.
23. Tanajewski L., Harris R., Harman D.J., Aithal G.P., Card T.R., Gkountouras G., Berdunov V., Guha I.N., Elliott R.A. Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility study. *BMJ Open*, 2017; 7: e015659.
24. Kanwal F., Shubrook J.H., Younossi Z., Natarajan Y., Bugianesi E., Rinella M.E., Harrison S.A., Mantzoros C., Pfothenhauer K., Klein S., Eckel R.H., Kruger D., El-Serag H., Cusi K. Preparing for the NASH epidemic: a call to action. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1030–1042.
25. Kanwal F., Shubrook J.H., Adams L.A., Pfothenhauer K., Wai-Sun Wong V., Wright E., Abdelmalek M.F., Harrison S.A., Loomba R., Mantzoros C.S., Bugianesi E., Eckel R.H., Kaplan L.M., El-Serag H.B., Cusi K. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1657–1669.
26. Younossi Z.M., Noureddin M., Bernstein D., Kwo P., Russo M., Shiffman M.L., Younes Z., Abdelmalek M. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations. *Am. J. Gastroenterol.*, 2021; 116: 254–262.
27. Younossi Z.M., Loomba R., Anstee Q.M. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*, 2018; 68: 349–360.
28. Day J., Patel P., Parkes J. Derivation and performance of standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test thresholds for the detection and prognosis of liver fibrosis. *J. Appl. Lab. Med.*, 2019; 3: 815–826.
29. Hsu C., Caussy C., Imajo K. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019; 17: 630.e8–637.e8.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J. Hepatol.*, 2021; 75: 659–689.
31. Fu C., Wai J.W., Nik Mustapha N.R., Irls M., Wong G.L., Mahadeva S., Shili S., Chan A.W., Merrouche W., Chan H.L., Foucher J., Le Bail B., Wong V.W., Chan W.K., de Lédinghen V. Performance of simple fibrosis scores in nonobese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 18: 2843.e2–2845.e2.
32. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*, 2020; 69: 1343–1352.
33. Mansour D., Grapes A., Herscovitz M. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care. *JHEP Rep*, 2021; 3: 100293.
34. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A., Jayaswal A.N.A., Trauner M., Boursier J., Fournier C., Stauffer K., Stauber R.E., Bugianesi E., Younes R., Gaia S., Lupşor-Platon M., Petta S., Shima T., Okanoue T., Mahadeva S., Chan W.K., Eddowes P.J., Hirschfield G.M., Newsome P.N., Wong V.W., de Lédinghen V., Fan J., Shen F., Cobbold J.F., Sumida Y., Okajima A., Schattenberg J.M., Labenz C., Kim W., Lee M.S., Wiegand J., Karlas T., Yilmaz Y., Aithal G.P., Palaniyappan N., Cassinotto C., Aggarwal S., Garg H., Ooi G.J., Nakajima A., Yoneda M., Ziol M., Barget N., Geier A., Tuthill T., Brosnan M.J., Anstee Q.M., Neubauer S., Harrison S.A., Bossuyt P.M., Pavlides M. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data metaanalysis. *Gut*, 2021; 71 (5).
35. Srivastava A., Gailer R. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2019; 71: 371–378.
36. Sinn D.H., Kang D., Cho S.J., Paik S.W., Guallar E., Cho J., Gwak G.Y. Weight change and resolution of fatty liver in normal weight individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021; 33 (Suppl 1): e529–e534.
37. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S., Cheung B.H., Li L.S., Chim A.M., Chan C.K., Leung J.K., Chu W.C., Woo J., Chan H.L. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2018; 69: 1349–1356.
38. Pugliese N., Plaz Torres M.C., Petta S., Valenti L., Giannini E.G., Aghemo A. Is there an ‘ideal’ diet for patients with NAFLD? *Eur. J. Clin. Invest.*, 2022; 52 (3): 13659.

Сведения об авторах:

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Елена Александровна Знахаренко, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Алена Михайловна Горбунова, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Анастасия Александровна Толмачева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Анастасия Сергеевна Базуева, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ, Новосибирск, Россия, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Elena A. Znacharenko, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Alyona M. Gorbunova, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Anastasiia A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Anastasiia S. Bazueva, student of the medical department of NGMU, Novosibirsk, Russia, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru

Статья поступила 02.04.2023

После доработки 06.05.2023

Принята к печати 13.05.2023

Received 02.04.2023

Revision received 06.05.2023

Accepted 13.05.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-162-170

Желудочковые аритмии при беременности. Тактика ведения пациентов

Л.Д. Хидирова, Д.Д. Кешикова, О.К. Ольшевская

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

Цель исследования – выделить доминирующие типы нарушений ритма у беременных, обсудить особенности патогенеза желудочковых аритмий во время беременности, актуальность прегравидарной диагностики, целесообразность применения антиаритмических препаратов в период гестации. **Основные положения.** Проаритмические механизмы беременности связаны с сердечно-сосудистыми, вегетативными и гормональными изменениями. Наибольшую распространенность у беременных имеет желудочковая экстрасистолия, а развитие персистирующих нарушений ритма ведет к увеличению риска осложнений. **Заключение.** Беременные женщины с отягощенным анамнезом подвергаются значительному риску развития и рецидива аритмии. Проведение углубленного обследования женщин групп риска на этапе прегравидарной подготовки позволит своевременно провести корректирующее лечение.

Ключевые слова: беременность, желудочковая аритмия, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Хидирова Л.Д. – утверждение рукописи для публикации; Кешикова Д.Д. – анализ литературных источников, подготовка рукописи; Ольшевская О.К. – анализ литературных источников, подготовка рукописи.

Автор для переписки: Хидирова Л.Д., e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Кешикова Д.Д., Ольшевская О.К. Желудочковые аритмии при беременности. Тактика ведения пациентов. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 162–170. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-162-170

Ventricular arrhythmias during pregnancy. Tactics of management of patients

L.D. Khidirova, D.D. Keshikova, O.K. Olshevskaya

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
52, Krasnyy av., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim of the study was to identify the dominant types of rhythm disturbances in pregnant women, to discuss the features of the pathogenesis of ventricular arrhythmias during pregnancy, the relevance of pre-gravidar diagnosis, the expediency of using antiarrhythmic drugs during gestation. **Basics.** Proarrhythmic mechanisms of pregnancy are associated with cardiovascular, vegetative and hormonal changes. The risk factor for complications is a previous cardiological disease. Ventricular extrasystoles are the most common. The risk of pregnancy complications increases with persistent rhythm disturbances. **Conclusions.** Pregnancy is associated with an increased risk of arrhythmias. Patients with a burdened history are at significant risk of relapse during pregnancy. Conducting a thorough examination of women at risk at the stage of pre-pregnancy preparation will allow timely corrective treatment.

Keywords: pregnancy, ventricular arrhythmia, cardiovascular diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Contribution of the authors: L.D. Khidirova – analysis of literary sources, approval of the manuscript for publication; D.D. Keshikova – analysis of literary sources, preparation of the manuscript; O.K. Olshevskaya – analysis of literary sources, preparation of the manuscript.

Correspondence: Khidirova L.D., e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Citation: Khidirova L.D., Keshikova D.D., Olshevskaya O.K. Ventricular arrhythmias during pregnancy. Tactics of management of patients. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 162–170. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-162-170

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания во время беременности служат важной причиной заболеваемости и смертности, присутствуют в 1–4 % случаев всех беременностей [1]. Аритмии являются наиболее распространенными сердечными осложнениями, возникающими во время беременности [2]. Они встречаются как у здоровых женщин, что обусловлено нейроэндокринными, вегетативными и метаболическими перестройками в период гестации, так и могут свидетельствовать о наличии серьезной экстрагенитальной патологии [1]. При персистирующих нарушениях ритма ухудшается гемодинамика плода, повышается возбудимость матки, нарастает угроза фетоплацентарной недостаточности и прерывания беременности, поэтому необходимо рассматривать целесообразность и безопасность применения антиаритмических препаратов у беременных [3].

Достижения клинической медицины привели к повышению числа беременностей у женщин с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также к более высокой распространенности ожирения, гипертонии и увеличению возраста матери.

Эпидемиология

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний у беременных наиболее часто встречаются врожденные пороки сердца (до 31 % случаев), нарушения ритма (22 %), артериальная гипертония (19 %), ревматическая болезнь сердца (17 %); около 12 % случаев составляют другие поражения сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Среди всех аритмий беременных частота встречаемости наджелудочковой тахикардии составляет 7,5 %, фибрилляции предсердий – 7,5 %, наджелудочковой, желудочковой экстрасистолии и синусной тахикардии – 75 %, других форм аритмии – 10 % [2].

Желудочковые экстрасистолии встречаются более чем у половины беременных, из них желудочковые экстрасистолии высоких градаций,

которые требуют назначения лечения, регистрируются чаще у женщин с дистонией вегетативной нервной системы и миокардиодистрофиями различного генеза. У большинства женщин желудочковые аритмии протекают бессимптомно, не отражаются на гемодинамике и определяются только при плановой регистрации ЭКГ. При наличии же жалоб наиболее частая причина обращения к кардиологу – сердцебиение. Реже предъявляются жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, дискомфорт за грудиной, тревогу и беспокойство по поводу имеющихся симптомов. Постоянное ощущение учащенного сердцебиения, особенно плохо переносимое пациенткой и/или сопровождаемое загрудинной болью, эпизоды пресинкопе и синкопе, симптомы сердечной недостаточности требуют дальнейшей диагностики [2].

Прослеживается возрастание частоты нарушений ритма у первородящих старшего возраста. Данное явление ассоциировано с тем, что с годами увеличивается количество факторов риска, таких как гипертония, диабет, ожирение, с развитием структурных заболеваний миокарда и проявлением его электрической нестабильности [3]. На возникновение аритмий также влияет количество беременностей в анамнезе [4]. У беременных с нормальным индексом массы тела (ИМТ) доля зарегистрированных аритмий статистически значимо меньше, чем у беременных с ИМТ, выше и ниже нормы [5]. На более поздних сроках (во втором и третьем триместрах) частота и выраженность клинических проявлений аритмии возрастают.

Патогенетические механизмы формирования нарушений ритма в период беременности

Беременность, будучи физиологическим состоянием, характеризуется развитием целого ряда изменений в организме женщины. Аритмии не всегда являются следствием заболевания сердца. Так, они могут иметь и рефлекторный характер при патологии органов пищеварительного тракта, бронхолегочной системы, дисфункции щитовидной железы или при ощу-

щении боли [2]. Проаритмические механизмы при беременности предположительно связаны с сердечно-сосудистыми, вегетативными и гормональными изменениями. Все это может способствовать изменению возбудимости, автоматизма и рефрактерности миокарда, приводить к развитию и/или увеличению его электрофизиологической негомогенности и, таким образом, провоцировать и/или утяжелять течение уже имеющейся аритмии [4]. Основные гемодинамические сдвиги, вызванные беременностью, включают увеличение сердечного выброса, задержку натрия и воды, приводящую к увеличению объема циркулирующей крови, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления и системного артериального давления. Частота сердечных сокращений во время беременности постепенно увеличивается (на 10–25 % по сравнению со значениями до беременности). Сердечный выброс повышается в начале первого триместра и достигает максимума во втором триместре, увеличиваясь на 45 %. По мере нарастания ударного объема возрастает минутный объем сердца, достигающий максимума к 26–32-й неделе беременности [6]. Увеличение преднагрузки ведет к росту комплексной экспоненты электрической нестабильности миокарда и формированию аритмогенных очагов в структурах миокарда как предсердий, так и желудочков, формированию структурных изменений. Происходит увеличение конечно-диастолического объема камер сердца. Интеграция частоты сердечных сокращений, отмечаемая у большинства беременных, приводит к изменениям в эффективности скорости проведения импульса, пространственной дисперсии и лояльности [7].

Повышение уровня эстрогена и релаксина стимулирует выработку оксида азота, который увеличивает эластичность периферических артерий и снижает сосудистое сопротивление [6]. В наибольшей степени уменьшение общего периферического сопротивления сосудов выражено в маточном кровообращении, в результате большая часть сердечного выброса поступает в маточно-плацентарный блок для удовлетворения потребностей растущего плода [8]. Возрастает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивается содержание катехоламинов в плазме крови. Вследствие изменения уровня половых гормонов изменяется рецептивность гладкомышечных клеток к гормонам симпатико-адреналовой системы [5]. С момента наступления беременности постепенно повышается β -адренореактивность и снижается α -адренореактивность, что приводит к уменьшению парасимпатической и уве-

личению симпатической активности, в состоянии покоя оказывая проаритмогенный эффект [7]. На число β -адренорецепторов в миометрии влияет прогестерон. Результатом активации β -адренорецепторов также может стать угнетение эритропоэза и иммунитета, стимуляция секреции ренина почками и увеличение вследствие этого сердечного выброса. Такое изменение вегетативной регуляции влияет на развитие артериальной гипертензии, анемии, иммунодефицитных состояний, нарушение вегетативной регуляции во время беременности [2].

В результате электролитных нарушений возможно развитие ранней или поздней деполяризации синусового узла, развитие нарушений ритма по механизму re-entry, возникновение очагов триггерной эктопической активности, связанной с развитием следовой деполяризации в конце реполяризации или в начале фазы покоя [8]. Удлинение QT-интервала может возникать вследствие электролитного дисбаланса из-за рвоты беременных и длительного голодания, а также из-за действия принимаемых лекарств или имеющегося заболевания сердца. Причиной электролитных нарушений в начале приема пищи после длительного голодания на фоне рвоты беременных может стать рефиндинг-синдром, или синдром повторного кормления. Его возникновение связано с тем, что во время голодания выработка инсулина снижается, а запасы белка и жира катаболизируются для получения энергии. Это приводит к снижению внутриклеточной концентрации электролитов. При увеличении перорального приема пищи усиливается метаболизм углеводов, требующих инсулина, что приводит к гипофосфатемии и дисбалансу электролитов (гипокалиемия, гипомagneмизм) [2, 9].

Гипомagneмизм сопровождается увеличением активности синусового узла, что укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную рефрактерность и удлиняет рефрактерность относительную. В условиях внутриклеточного дефицита магния угнетается его способность ингибировать симпатическое влияние на сердце, возрастает потеря калия клеткой и увеличивается вариабельность длительности интервала QT [10].

Однако следует понимать, что прогрессирование беременности не всегда сопровождается специфическими электрофизиологическими изменениями в миокарде и проводящей системе сердца, которые способствуют формированию или трансформации субстрата основных конструкций аритмогенеза и повышают риск нарушения работы сердца [11]. Предикторами риска формирования сердечно-сосудистых осложне-

ний у беременных являются предшествующие кардиологические происшествия: выраженная аритмия, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца с цианозом, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, снижение фракции выброса менее 35 % и сатурации кислорода менее 90 % [8, 12].

Большое значение имеет ИМТ пациентки. Дефицит массы тела, находящийся в прямой зависимости от количества жировой ткани в организме, приводит, вероятно, к значительным изменениям функционирования эндокринных механизмов регулирования беременности. Более высокая частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца, а также пролапса митрального клапана у данной категории беременных обусловлена несостоятельными компенсаторными механизмами на фоне физиологических изменений, происходящих в организме женщины в период гестации. Из полученных результатов следует, что дефицит массы тела у беременных (ИМТ < 18,5 кг/м²) является достоверным фактором риска развития нарушений ритма и проводимости сердца [5]. В свою очередь ожирение связано с развитием гипертензивных расстройств во время беременности, что также является фактором риска развития аритмий [4]. Нельзя не отметить роль боли, гипоксии, введения в родах в случаях необходимости окситоцина и/или простагландинов, которые выступают дополнительными факторами риска прогрессирования нарушений ритма сердца [13].

Подходы к диагностике нарушений ритма сердца у беременных

Углубленное обследование женщин групп риска на этапе прегравидарной подготовки позволит провести корригирующее лечение и избежать возможных осложнений, в том числе в первом триместре. Прежде всего требуется исключить патологию органов пищеварительного тракта, бронхолегочной системы, дисфункцию щитовидной железы. Беременные с жалобами на ощущение сердцебиения, перебои в работе сердца, а также здоровые беременные с бессимптомными аритмиями, обнаруженными на ЭКГ, должны проходить обследование, включающее холтеровское мониторирование ЭКГ (на 28–30-й неделе, перед родами и через два месяца после родов), трансторакальную эхокардиографию [13].

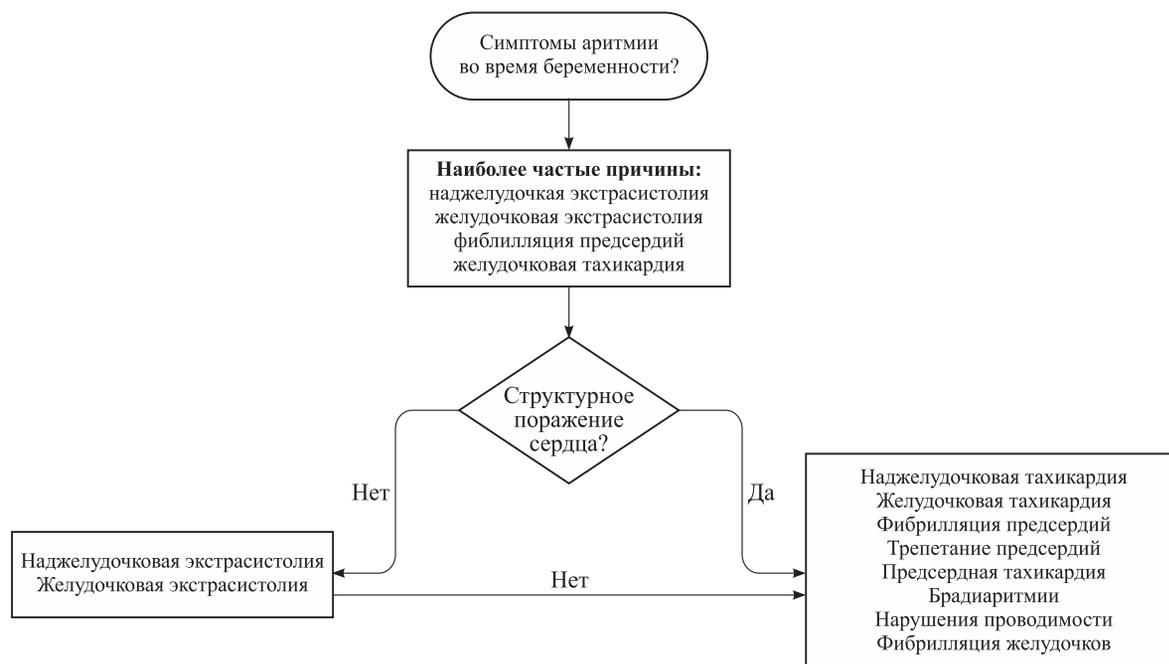
ЭКГ во время беременности имеет ряд особенностей [14]. Физиологические изменения, возникающие в организме при беременности, приводят к смене электрической оси сердца из-за его смещения вследствие увеличения разме-

ров матки. По мере увеличения срока гестации наблюдается изменение продолжительности зубцов и интервалов на ЭКГ, а также амплитуды желудочкового комплекса. Эти изменения не выходят за пределы нормы и после родов исчезают. Изменения гемодинамики, электролитного баланса и преобладание симпатoadренальной регуляции при беременности также объясняют развитие синусовой тахикардии и экстрасистолии. Однако появление у беременной желудочковой тахикардии может говорить о патологии сердца. Возрастание частоты сердечных сокращений обычно приводит к сокращению интервалов PR, QRS и QT, в то время как тяжесть матки и подъем диафрагмы могут вызывать физиологическое отклонение электрической оси сердца влево. Иногда наблюдается увеличение амплитуды QRS. Q-зубцы во II, III отведениях, aVF, V4–V6 и плоские или перевернутые T-зубцы в отведениях III и V1–V3 обнаруживаются во втором и особенно в третьем триместре, также может отмечаться депрессия сегмента ST. Однако другие изменения, такие как волна «дельта», наводящая на мысль о WPW, или удлинение интервала QT, следует рассматривать как патологические данные [6, 15].

Трансторакальная эхокардиограмма необходима для исключения структурных и функциональных нарушений, установления состояния функции желудочков до выбора медикаментозной терапии, если это показано. Нормальные результаты эхокардиографии у беременной пациентки могут отличаться от таковых у небеременных и включают в себя дилатацию камер сердца, увеличение конечного диастолического объема. Большинство изменений постепенно усиливается, достигает пика в третьем триместре и пропадает в послеродовой период [16] (рисунок).

Лечебно-профилактические подходы

Для профилактики нарушений сердечного ритма необходимо исключить провоцирующие факторы: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки, во многих случаях этого достаточно для купирования ряда аритмий или для существенного снижения выраженности их клинических проявлений [17]. При назначении антиаритмических средств следует понимать, что применение некоторых из них связано с риском развития большого количества фетальных осложнений. Потенциально неблагоприятное воздействие на плод сильнее всего выражено во время органогенеза. Классификация антиаритмических средств (AADs) по степени риска их примене-



Подход к диагностике у беременной с симптомами аритмии
Treatment of pregnant women with arrhythmia symptoms

ния у беременных, разработанная управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA), определяет основные антиаритмические средства как препараты классов В–D (таблица). При лечении нарушений ритма у беременных следует использовать минимальную эффективную дозу препарата [18].

В случае симптомного течения, клинически проявляющегося в виде ощущения перебоев в работе сердца, дискомфорта в грудной клетке, беспокойства даже без гемодинамических нарушений, для улучшения субъективной переносимости нарушений ритма сердца, уменьшения психоэмоционального напряжения беременной рекомендовано начинать терапию с селективных бета1-адреноблокаторов (класс II AADs).

Существует большой опыт применения бета1-адреноблокаторов для лечения материнской гипертензии, кардиоканалопатий и кардиомиопатий во время беременности. Данные препараты проникают через плаценту, их длительный прием ассоциирован с риском задержки роста плода, однако в многочисленных регистрах беременных, получавших бета1-адреноблокаторы, не сообщалось об увеличении риска врожденных пороков развития после лечения сопутствующей патологии матери. При желудочковой экстрасистолии показаниями для назначения антиаритмических препаратов являются частые полиморфные, залповые (групповые) и ранние

экстрасистолы типа R на T (классы 3A, 4B и 5 по Лауну – Вольфу). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), основным препаратом для купирования экстрасистолии при отсутствии сердечной недостаточности является прокаинамид (класс IA AADs). Данный препарат следует вводить внутривенно капельно очень медленно, так как при быстром введении возможно развитие побочных эффектов (гипотензия, коллапс, нарушение внутрижелудочковой проводимости, асистолия). Прокаинамид также проникает через плаценту, однако при его применении не было замечено тератогенных эффектов, хотя данные ограничены [6, 7]. Для восстановления синусового ритма у беременных с мономорфной устойчивой желудочковой тахикардией, не сопровождающейся тяжелыми нарушениями гемодинамики, можно использовать внутривенное введение лидокаина (класс IB AADs) или новокаинамида. Внутривенное введение амиодарона проводится только в тех случаях, когда другие методы лечения симптомной мономорфной желудочковой тахикардии не могут быть применены или неэффективны [6, 14].

Купировать полиморфную желудочковую тахикардию при врожденном синдроме удлиненного интервала QT (тахикардия «torsades de pointes») возможно сернокислой магnezией или лидокаином. Профилактика пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии во время

Применение антиаритмических препаратов во время беременности [18]
Antiarrhythmic treatment during pregnancy [18]

Класс* / Class*	Антиаритмический препарат / Antiarrhythmic drug	Класс по FDA / FDA class	Применение во время беременности / Use during pregnancy	Риск для плода / A risk for fetus
IA	Хинидин / Quinidine	C	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
	Прокаинамид / Procainamide	C	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
	Дизопирамид / Disopyramide	C	Нет данных / No data	Минимальный / Minimum
IB	Лидокаин / Lidocaine	B	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
IC	Флекаинид / Flecainide	C	Нет данных / No data	Минимальный / Minimum
	Пропафенон / Propafenone	C	Нет данных / No data	Минимальный / Minimum
II	Пропранолол / Propranolol	C	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
	Метопролол / Metoprolol	C	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
III	Соталол / Sotalol	B	Допустимо / Acceptable	Минимальный / Minimum
	Амиодарон / Amiodarone	D	Допустимо с осторожностью / Acceptable with caution	Значительный / Prominent
IV	Верапамил / Verapamil	C	Допустимо / Acceptable	Умеренный / Moderate
	Дилтиазем / Diltiazem	C	Допустимо с осторожностью / Acceptable with caution	Умеренный / Moderate

* Согласно классификации Воана Уильямса.

* According to the Vaughan Williams classification.

беременности осуществляется приемом бета1-адреноблокаторов [15]. В случае их неэффективности, по данным единичных сообщений, при желудочковой тахикардии у беременных применяют мексилетин (класс IB AADs), флекаинид (класс IC AADs) и пропафенон (класс IC AADs). При рефрактерном или рецидивирующем течении аритмии, несмотря на терапию вышеперечисленными препаратами, по жизненным показаниям у беременных может быть использован амиодарон [7]. Перипартальная кардиомиопатия должна быть исключена, если впервые желудочковая тахикардия развилась в течение последних шесть недель беременности или в ранние сроки после родов. Желудочковые тахиаритмии могут быть следствием как врожденного удлинения, так и укорочения интервала QT, синдрома Бругада, возможно также развитие катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Вместе с тем желудочковая тахикардия может наблюдаться у беременных при отсутствии органического поражения сердца и генетически обусловленных ионных каналопатий [19]. Для

предупреждения симптомных рецидивов данной тахикардии назначаются бета1-адреноблокаторы или верапамил (класс IV AADs) [18], при неэффективности указанной тактики возможно применение радиочастотной катетерной абляции [20]. Купирование гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардии, а также фибрилляции желудочков должно включать весь комплекс мероприятий по проведению электрической кардиоверсии, дефибрилляции и кардиопульмональной реанимации, предусмотренных соответствующими рекомендациями.

Проводя стратификацию риска внезапной сердечной смерти у беременных с желудочковыми тахиаритмиями, целесообразно разделять пациенток на две группы: лица с потенциально злокачественными и со злокачественными желудочковыми аритмиями. К потенциально злокачественным аритмиям относятся желудочковая экстрасистолия (>10 в час) и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии при наличии дисфункции левого желудочка (систолическая сердечная недостаточность и/или фракция вы-

броса левого желудочка <40 %). У пациенток с этими нарушениями ритма сердца еще не было эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, но вероятность их развития высока. Цель их лечения – первичная профилактика, а именно снижение риска смерти, которая включает в себя назначение бета1-адреноблокаторов, в ряде случаев (при их неэффективности или непереносимости) – амиодарона. Группу лиц со злокачественными желудочковыми аритмиями формируют беременные с выраженным структурным поражением миокарда и пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии и/или успешно реанимированные по поводу фибрилляции желудочков. Для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти у данных пациенток возможно назначение амиодарона и соталолола, а также комбинации бета1-адреноблокаторов и амиодарона. Использование имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора является наиболее эффективным методом вторичной профилактики. Его применение возможно как до беременности, так и, при необходимости, на любом сроке беременности с использованием средств максимальной защиты плода [7, 21].

Заключение

С целью снижения риска развития неблагоприятных последствий нарушений ритма для матери и плода целесообразно проведение холтеровского мониторирования и эхокардиографии как на этапе планирования беременности, так и в период гестации. Необходимо углубленное обследование женщин групп риска на этапе прегравидарной подготовки, что позволит своевременно провести корригирующее лечение, избежать большинства осложнений. Также в прегравидарном периоде рекомендованы коррекция массы тела, лечение сопутствующей патологии. Применение антиаритмических препаратов связано с риском для плода, и поэтому показано только в тех случаях, когда нарушения ритма представляют серьезную угрозу для жизни беременной. В отсутствие угрозы жизни и нарушений гемодинамики беременным показаны нормализация образа жизни и коррекция психоэмоционального состояния, что в большинстве случаев приводит к купированию аритмий. В настоящее время нарушения ритма у беременных широко обсуждаются, в 2018 г. по этой проблеме опубликованы национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», которые предписывают только наблюдение без применения антиаритмических препа-

ратов с возможным использованием седативной терапии. Однако существует ряд жизнеугрожающих видов аритмии: нарушение проводимости с развитием АВ-блокады II и III степени, удлинение интервала QT, синдром WPW, групповая полиморфная желудочковая тахикардия. В связи с этим очевидна необходимость инициирования больших когортных исследований, чтобы сосредоточиться не только на гинекологических особенностях течения беременности, но и на определении проаритмической активности с определением прогноза сложной желудочковой аритмии.

Список литературы / References

1. Виноградова О.П., Рахматуллов Ф.К., Останин М.А., Бочарников Д.Ю. Клиническое и прогностическое значение экстрасистолической аритмии у беременных без структурных поражений сердца. *CHRONOS*, 2020; 11 (50): 8–12. [Vinogradova O.P., Rakhmatullov F.K., Ostanin M.A., Bocharnikov D.Yu. Clinical and prognostic value of extrasystolic arrhythmia in pregnant women without structural heart damage. *CHRONOS*, 2020; 11 (50): 8–12 (in Russ.)].
2. Sachintha Senarath, Pavitra Nanayakkara, Anna L. Beale et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. *Europace*, 2022; 21; 24 (7): 1041–1051. doi: 10.1093/europace/euab297
3. Коледаев А.К., Коледаева Е.В. Статистика нарушений ритма сердца у беременных. *Вятск. мед. вестн.*, 2022; 8 (1): 120–135. doi: 10.24411/2220-7880-2019-10033 [Koledaev A.K., Koledaeva E.V. Statistics of heart rhythm disorders in pregnant women. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2022; 8 (1): 120–135 (in Russ.)].
4. Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Казанцева В.Д. Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2021; 4: 134–148. [Madonov P.G., Khidirova L.D., Kazantseva V.D. Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartal cardiomyopathy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2021; 4: 134–148 (in Russ.)].
5. Лещанкина Н.Ю., Карнишкина О.Ю., Чекашкина Е.Е. Исследование к вопросу о распространенности и причинах нарушений ритма сердца и проводимости у беременных. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; (25): 43–44.
6. Хисамо С.А., Пристром А.М., Маслинская Л.Н. Частота нарушений ритма и проводимости сердца у женщин с дефицитом массы тела в третьем триместре беременности. *Клин. медицина. УДК* 618.2:616-055.2-056.253-06:616.1. [Hisamo S.A., Pristrom A.M., Maslinskaya L.N. Frequency of rhythmic disorders and heart conductivity disorders in women with underweight in the third trimester of pregnancy. *UDC* 618.2:616-055.2-056.253-06:616.1 (In Russ.)].
7. Kamala P., Tamirisa. Arrhythmias in Pregnancy. *Clin. Electrophysiol.*, 2022; 8 (1): 120–135. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.10.004>

8. Усеинова Р.Х., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н. и др. Современный взгляд на этиопатогенез нарушений ритма сердца у женщин в период беременности и методы их коррекции. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2021; 15 (4): 419–429. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.201> [Useinova R.Kh., Sulima A.N., Rybalka A.N. et al. A modern view on the etiopathogenesis of cardiac arrhythmias in women during pregnancy and methods for their correction. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2021; 15 (4): 419–429. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.201>. (in Russ.)].
9. Paloma Jorda., Laurens P. Bosman., Alessio Gasperetti. et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur. Heart J.*, 2022 Aug 21; 43 (32): 3041–3052. doi: 10.1093/eurheartj/ehac289
10. Alessio Gasperetti., Richard T. Carrick., Sarah Costa. et al. Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. A Multinational Study. *Circulation*, 2022; 8; 146 (19): 1434–1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060866
11. Safavi-Naeini P., Sorurbakhsh N.Z., Razavi M. Cardiac Arrhythmias During Pregnancy. *Tex. Heart Inst. J.*, 2021; 1; 48 (4): e217548. doi: 10.14503/THIJ-21-7548
12. Потапова М.В., Макарова Ю.А., Шамрова Е.А. Сердечно-сосудистые заболевания у женщин во время беременности, особенности патогенеза и клинического течения. *Науч. обозрение, мед. науки*. УДК 616-092.19. [Potapova M.V., Makarova Yu.A., Shamrova E.A. Cardiovascular diseases in women during pregnancy, features of pathogenesis and clinical course. *Sci. Rev. Med. Sci.* UDC 616-092.19 (In Russ.)].
13. Аракелянц А.А., Морозова Т.Е., Барабанова Е.А., Самохина Е.О. Структурно-функциональные изменения сердца при беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач*, 2021; 7 (24): 18–23. doi: 10.51793/OS.2021.24.7.004 [Arakelians A.A., Morozova T.E., Varabanova E.A., Samokhina E.O. Structural and functional changes in the heart during pregnancy in women with cardiovascular diseases. *Attending Physician*, 2021; 7 (24): 18–23. doi: 10.51793/OS.2021.24.7.004 (in Russ.)].
14. Можейко Л.Ф., Поух М.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при нарушениях ритма сердца. *Кардиология в Беларуси*, 2021; 13 (4): 50–54. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.4.002> [Mozheyko L., Poukh M. Features of Pregnancy, Delivery and Perinatal Outcomes in Women with Heart Rhythm Disorder. *Cardiology in Belarus*, 2021; 13 (4): 50–54. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.4.002> (in Russ.)].
15. Lars Eckardt Herzschriftmacherther., Cardiac arrhythmias in pregnancy: Epidemiology, clinical characteristics, and treatment options. *Elektrophysiol*, 2021; 32 (2): 137–144. doi: 10.1007/s00399-021-00752-9
16. Senarath S. et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. *Europace*, 2022; 24: 1041–1051. <https://doi.org/10.1093/europace/euab297>
17. Поух М.А. Особенности течения беременности и родов при нарушениях ритма сердца. *Кардиология в Беларуси*, 2021; 13 (4): 512–526. [Poukh M.A. Features of pregnancy and delivery in women with arrhythmias. *Cardiology in Belarus*, 2021; 13 (4): 512–526. (in Russ.)].
18. Жигула З.М., Жигжитова Е.Б., Зуева А.А., Киселева Т.П., Боробова М.В. Аритмии у беременных. VIII Съезд терапевтов Забайкальского края. 2020; 1: 125–130. УДК 616.12-008.318:618.2/.3 [Zhigula Z.M., Zhighitova E.B., Zueva A.A., Kiseleva T.P., Borobova M.V. Arrhythmias in pregnant women. VIII Congress of Physicians of the Trans-Baikal Territory. 2020; 1: 125–130. UDC 616.12-008.318:618.2/.3 (In Russ.)].
19. Adam Riba., Barnabas Nemeth., Ferenc Arvai. et al. Modern therapeutic approaches of cardiac arrhythmias in pregnancy. *Orv. Hetil*, 2021; 162 (41): 1643–1651. doi: 10.1556/650.2021.32194
20. Platonov P.G., Castrini A.I., Svensson A. et al. Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Clin. Res., Channelopathies and Cardiomyopathies. Europace*, 2020; 22, 1873–1879. doi: 10.1093/europace/eaal136
21. Govorova Y.O., Pershina E.S., Tyukov P.A., Alekhovich A.V., Lishyuk A.N., Gromyko G.A. Catheter ablation of sustained idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia in a pregnant patient without fluoroscopy. *Cardiac Arrhythmias*, 2022; 2 (1): 41–46. doi: <https://doi.org/10.17816/cardar101549>

Информация об авторах:

Людмила Даудовна Хидирова, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирск, Россия, ORCID ORG: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Дарья Дмитриевна Кешикова, студент 6-го курса лечебного факультета, Новосибирск, Россия, e-mail: Daria.Keshikova@gmail.com

Ольга Константиновна Ольшевская, студент 6-го курса лечебного факультета, Новосибирск, Россия, ORCID ORG: 0000-0002-7159-1763, e-mail: olshevskajao0@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila D. Khidirova, doctor of medical sciences, professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID ORG: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Darya D. Keshikova, is a 6th year student of the faculty of medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID ORG: 0000-0002-6143-3825, e-mail: Daria.Keshikova@gmail.com

Olga K. Olshevskaya, is a 6th year student of the faculty of medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID ORG: 0000-0002-7159-1763, e-mail: olshevskajao0@gmail.com

Статья поступила 10.03.2023

После доработки 18.03.2023

Принята к печати 12.05.2023

Received 10.03.2023

Revision received 18.03.2023

Accepted 12.05.2023



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Дата проведения: 11 октября 2023 г.

Место проведения: город Новосибирск,
ул. Ленина, 21, Гостиница AZIMUT Сибирь, 2-й этаж

Официальный сайт: www.sibcardio.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «**Артериальная гипертензия: проблемы в Сибири**», которая состоится в г. Новосибирске 11 октября 2023 г. в рамках Научного форума «Сибирские дни кардиологии».

Цель Конференции – ознакомить врачей – кардиологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, медицинских генетиков, специалистов функциональной и ультразвуковой диагностики – с самыми последними достижениями и научными работами в области эпидемиологии, профилактики, диагностики, рискометрии и лечения артериальной гипертензии и ее осложнений. Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров.

Образовательная программа Конференции будет аккредитована баллами системы НМО. В установленные сроки будет подана заявка на НМО на аккредитацию мероприятия в рамках пятилетних циклов повышения квалификации врачей. Образовательная часть программы будет аккредитована баллами НМО, в ней не будут допускаться упоминания названий лекарственных препаратов, использование изображений лекарственных препаратов, скрытая и явная реклама, возможно использование только лекарственных соединений согласно МНН. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Результаты эпидемиологических популяционных исследований артериальной гипертензии
- Рискометрия артериальной гипертензии
- Факторы риска артериальной гипертензии
- Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска
- Вопросы здорового питания
- Новые технологии профилактики и рискометрии артериальной гипертензии
- Приоритетные вопросы профилактики артериальной гипертензии в подростковом возрасте
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике артериальной гипертензии
- Генетика для профилактики артериальной гипертензии
- Развитие технологий лабораторной диагностики артериальной гипертензии

- Ультразвуковая диагностика артериальной гипертонии
- Развитие методов функциональной диагностики артериальной гипертонии
- Особенности терапии артериальной гипертонии в различных группах пациентов
- Неотложные состояния у больных артериальной гипертонией
- Метаболический синдром
- Артериальная гипертония и коморбидность
- Артериальная гипертония у больных с эндокринной патологией
- Артериальная гипертония у больных атеросклерозом
- Артериальная гипертония у больных с нарушениями липидного обмена
- Подходы к лечению вторичных артериальных гипертоний
- Конкурс молодых ученых

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Рагино Юлия Игоревна – руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Демин Александр Аристархович – заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член Правления РКО (председатель секции «Воспалительные болезни сердца»), председатель Новосибирского регионального отделения РКО, почётный кардиолог РКО (Новосибирск)

Дуничева Оксана Витальевна – главный внештатный специалист по кардиологии министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кандидат медицинских наук (Новосибирск)

Гафаров Валерий Васильевич – заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)

Герасименко Оксана Николаевна – заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, главный специалист по терапии и общей врачебной практике министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Лифшиц Галина Израилевна – врач-кардиолог высшей категории, заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, доктор медицинских наук (Новосибирск)

Малютина Софья Константиновна – заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Николаев Константин Юрьевич – заведующий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Фомичева Марина Леонидовна – заведующая лабораторией профилактической медицины НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения Новосибирской области, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

Яхонтов Давыд Александрович – профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Шахтшнейдер Елена Владимировна – заместитель руководителя по научной работе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна – генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск) » +79139281294, evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

- Артамонова Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)
- Бощенко Алла Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
- Гарбузова Евгения Витальевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
- Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
- Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая лабораторией исследований гемостаза НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)
- Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
- Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИКПССЗ СО РАН, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово)
- Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., доцент, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России (Омск);
- Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ОмГМУ (Омск)
- Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология» ФГБНУ ФИЦ ФТМ (Новосибирск)
- Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ (Омск)
- Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)
- Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края (Барнаул)
- Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
- Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
- Романова Татьяна Ивановна, к.м.н., ученый секретарь НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, лаборатория этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
- Симонова Галина Ильинична, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)
- Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово)
- Трубачева Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научно-организационной работе (Томск)

- Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО Новосибирский Государственный медицинский университет Минздрава России
- Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)
- Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России (Барнаул)
- Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для формирования программы Конференции:

- прием заявок на отдельные устные доклады (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город) будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта до 1 июня 2023 г.
- прием заявок на симпозиумы (длительность 1,5 часа, название симпозиума, название докладов, ФИО и должность докладчиков, учреждение, город) осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 1 мая 2023 г.

Регистрация участников Конференции будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта 2023 г.

Прием тезисов или **материалов доклада** будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с **1 марта до 1 августа 2023 г.** Материалы докладов конференции (тезисы, статьи) будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ» (2 категория) с присвоением каждой публикации DOI.

От одного (первого) автора принимается не более двух работ, оформленных в виде отдельного файла каждая. Текст тезисов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением RTF, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем тезисов 2–4 страницы (А4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки – нет, список использованной литературы приветствуется. Файл с текстом тезисов загружается на официальный сайт мероприятия при подаче тезисов. Название загружаемого файла с материалами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы – ИвановИИМосква1; для двух работ – ПетровППТомск1 и ПетровППТомск2).

Образец оформления текста тезисов (файл Microsoft Word с расширением RTF)

<p>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ШКОЛЬНИКОВ</p> <p>Иванов А.И., Петров И.Р.</p> <p>НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, г. Томск</p>
<p>Введение/Цель</p> <p>Материал и методы</p> <p>Результаты</p> <p>Заключение</p>

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в конкурсе молодых ученых. К участию приглашаются специалисты в области кардиологической науки и практики в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо:

- зарегистрироваться в качестве участника мероприятия;
- оформить работу в соответствии с требованиями к оформлению тезисов и при ее отправке на сайте выбрать форму участия - «участие в конкурсе молодых ученых».

По результатам рассмотрения всех представленных на конкурс работ будут отобраны 5-6 лучших работ для финального тура, который пройдет в рамках научной программы Конференции на отдельном Симпозиуме с устными докладами молодых ученых-конкурсантов.

Прием материалов доклада на конкурс молодых ученых будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с **1 марта до 1 августа 2023 г.** Материалы докладов молодых ученых будут также опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ» (2 категория) с присвоением каждой публикации DOI. Текст материалов доклада набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением RTF, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем материалов 3–4 страницы (А4). Таблицы в материале допускаются, рисунки – нет, список использованной литературы приветствуется. Файл с текстом материалов доклада с пометкой «На конкурс молодых ученых» загружается на официальный сайт мероприятия. Название загружаемого файла с материалами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, Петров-НННовосибирскКонкурс).

ГОСТИНИЦЫ (бронирование самостоятельно) или через сайт Конференции:

1. **Domina Novosibirsk.** ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/> Отдел бронирования +7 (383) 362-85-55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com

2. **AZIMUT Hotels Новосибирск.** ул. Ленина, 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthhotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Номер телефона: +7 (383) 223-12-15, +7 (383) 217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthhotels.com

3. **Park Inn by Radisson Novosibirsk.** ул. Дмитрия Шамшурина, 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 (383) 230-08-80, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. **Отель «Шале» Новосибирск.** ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия. Телефон: +7 (383) 214-98-09, e-mail: hotel.shale@mail.ru

5. **Marins Park Hotel Novosibirsk.** ул. Вокзальная Магистраль, 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mphotels.ru

*С уважением,
Оргкомитет Конференции*

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Второй всероссийской конференции с международным участием «**Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины**», которая состоится в г. Новосибирске 12 октября 2023 г. в очном формате.

Цель конференции – ознакомить врачей – кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики – с самыми последними достижениями фундаментальной науки, направленными на совершенствование технологий профилактики, диагностики, рискметрии и лечения атеросклероза с позиций персонализированной медицины.

Дата проведения: 12 октября 2023 г.

Место проведения: город Новосибирск, ул. Ленина, 21,
Гостиница AZIMUT Сибирь, 2-й этаж

Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров съезда.

Образовательная часть программы Конференции будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Экспериментальные исследования в области атеросклероза
- Биохимические исследования атеросклероза
- Геномика, GWAS и популяционная генетика атеросклероза
- Эпигенетика и микроРНК атеросклероза
- Наследственные дислипидемии
- Протеомные исследования атеросклероза
- Этиопатогенетические аспекты атеросклероза
- Липиды, липопротеины, аполипопротеины
- Особенности клеточной патологии при атеросклерозе
- Ремоделирование сосудистой стенки и атеросклероз
- Воспаление и атеросклероз
- Окислительный стресс и атеросклероз
- Иммунология атеросклероза
- Климато-географические и этнические особенности развития атеросклероза

ТЕМАТИКА ДЛЯ СИМПОЗИУМОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ:

- Семейная гиперхолестеринемия
- Нарушения липидного обмена и атеросклероз
- Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена

- Первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза
- Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена
- Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее

ПОЧЕТНЫЙ ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Кухарчук Валерий Владимирович – основатель Национального общества по изучению атеросклероза, главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии», член-корреспондент РАН (Москва)

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Рагино Юлия Игоревна – руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

Ежов Марат Владиславович – Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Покровский Сергей Николаевич – руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ РКНПК МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва)

Сергиенко Игорь Владимирович – директор Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Шахтшнейдер Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя НИИ терапии и профилактической медицины по научной работе (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна – генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск), +7 913-928-12-94, evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

1. Афанасьева О.И., д.б.н., Москва
2. Барбараш О.Л., академик РАН, Кемерово
3. Бощенко А.А., д.м.н., профессор, Томск
4. Бубнова М.Г., д.м.н., профессор, Москва
5. Вавилин В.А., чл.-корр. РАН, Новосибирск
6. Воевода М.И., академик РАН, Новосибирск
7. Волков А.М., д.м.н., профессор, Новосибирск
8. Груздева О.В., д.м.н., профессор РАН, Кемерово
9. Гуревич В.С., д.м.н., профессор, С.-Петербург
10. Демин А.А., д.м.н., профессор, Новосибирск
11. Денисова Д.В., д.м.н., Новосибирск
12. Денисенко А.Д., д.м.н., профессор, С.-Петербург
13. Драпкина О.М., академик РАН, Москва
14. Дуничева О.В., д.м.н., Новосибирск
15. Карпов Р.С., академик РАН, Томск
16. Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, Москва
17. Кашталап В.В., д.м.н., профессор, Кемерово
18. Каштанова Е.В., д.б.н., Новосибирск
19. Константинов В.О., д.м.н., С.-Петербург
20. Куимов А.Д., д.м.н., профессор, Новосибирск
21. Кутихин А.Г., д.м.н., Кемерово
22. Лифшиц Г.И., д.м.н., профессор, Новосибирск
23. Ложкина Н.Г., д.м.н., Новосибирск
24. Меньщикова Е.Б., д.м.н., Новосибирск
25. Метельская В.А., д.б.н., профессор, Москва
26. Мешков А.Н., д.м.н., Москва
27. Малютина С.К., д.м.н., профессор, Новосибирск
28. Назаренко М.С., д.м.н., профессор, Томск
29. Николаев К.Ю., д.м.н., профессор, Новосибирск

30. Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, Красноярск
31. Осипова И.В., д.м.н., профессор, Барнаул
32. Поляков Л.М., д.м.н., профессор, Новосибирск
33. Попов С.В., академик РАН, Томск
34. Пузырев В.П., академик РАН, Томск
35. Романова А.Н., д.м.н., Якутск
36. Рябиков А.Н., д.м.н., профессор, Новосибирск
37. Рябов В.В., д.м.н., профессор, Томск
38. Таянский Д.А., д.м.н., Санкт-Петербург
39. Усынин И.Ф., д.б.н., Новосибирск
40. Чернявский А.М., чл.-корр. РАН, Новосибирск
41. Чернова А.А., д.м.н., профессор, Красноярск
42. Шапошник И.И., д.м.н., профессор, Челябинск
43. Яхонтов Д.А., д.м.н., профессор, Новосибирск

Официальный язык конференции: русский, английский.

Прием заявок на устные доклады (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город, краткое содержание доклада – 1 абзац текста – с указанием доклад научный или спонсорский) **для формирования программы конференции** осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 01 июня 2023 года.

Тезисы/материалы докладов принимаются до **1 августа 2023 г.** по электронному адресу sadovskij.e.v.83@mail.ru и будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ (2 категория) «АТЕРОСКЛЕРОЗ».

Публикация тезисов/материалов:

1. От одного (первого) автора принимается не более двух работ, оформленных в виде отдельного файла каждая.

2. Текст тезисов/материалов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением **RTF**, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем тезисов/материалов – до 4 страниц (А4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки – нет, список использованной литературы приветствуется. Тезисы, прошедшие экспертизу Оргкомитета, будут печататься без редакторской правки.

3. Имя файла с тезисами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы – ИвановИИОрел1; для двух работ – ПетровППТверь1 и ПетровППТверь2).

Образец оформления текста тезисов/материалов

<p>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА</p> <p>Иванов А.И., Петров И.Р. НИИ кардиологии, Томск</p>
<p>Введение/Цель Материал и методы Результаты Заключение</p>

4. **Сведения об авторах** (Ф.И.О. полностью, место работы, должность, почтовый адрес, e-mail, телефон **ОБЯЗАТЕЛЬНО**) прилагаются отдельно, указывается предпочтительная форма участия (доклад, опубликование тезисов), согласно регистрационной форме, представленной ниже.

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ И ГОСТЕЙ КОНФЕРЕНЦИИ

Для регистрации необходимо **не позднее 01 октября 2023 г.** выслать заполненную Регистрационную форму по электронной почте: sadovskij.e.v.83@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Должность	
Ученая степень	Ученое звание
Место работы	
Служебный адрес с индексом	
Домашний адрес с индексом	
Телефон: <i>служебный с кодом города или мобильный:</i>	
E-mail	
Форма участия: <i>опубликование тезисов, доклад:</i>	

ГОСТИНИЦЫ (бронирование самостоятельно):

1. **Domina Novosibirsk.** ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/> Отдел бронирования +7 (383) 362-85-55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com

2. **AZIMUT Hotels Новосибирск.** ул. Ленина, 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthhotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Номер телефона: +7 (383) 223-12-15, +7 (383) 217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthhotels.com

3. **Park Inn by Radisson Novosibirsk.** ул. Дмитрия Шамшурина, 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 (383) 230-08-80, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. **Marins Park Hotel Novosibirsk.** ул. Вокзальная Магистраль, 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mphotels.ru

Предстоящей конференции посвящен специальный выпуск журнала платформы MDPI – Journal of Personalized Medicine (Web of Science – Q2, Scopus – Q2):

Special Issue “Atherosclerosis: Technologies of Personalized Medicine”

https://www.mdpi.com/journal/jpm/special_issues/ZGX4GI8W32

В журнал загружаются только полнотекстовые статьи (оригинальные, обзорные) на английском языке, оформленные по правилам журнала, с указанием предполагаемых 3-х зарубежных рецензентов (м.б. 1 российский рецензент). Для статей этого специального выпуска **предусмотрена 10 % скидка** в стоимости публикации.

Deadline for manuscript submissions: Early **01 June 2023**, Late **31 August 2023**.

Journal of Personalized Medicine
an Open Access Journal by MDPI

IMPACT FACTOR 3.508
Indexed in: PubMed

Fundamental Aspects of Atherosclerosis:
Scientific Research for Improving the
Technologies of Personalized Medicine

Guest Editor
Prof. Dr. Yuliya I. Ragino

Deadline
31 August 2023

mdpi.com/si/159891
Special Issue
Invitation to submit

С уважением,
Оргкомитет Конференции