

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8552



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Medical Journal
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

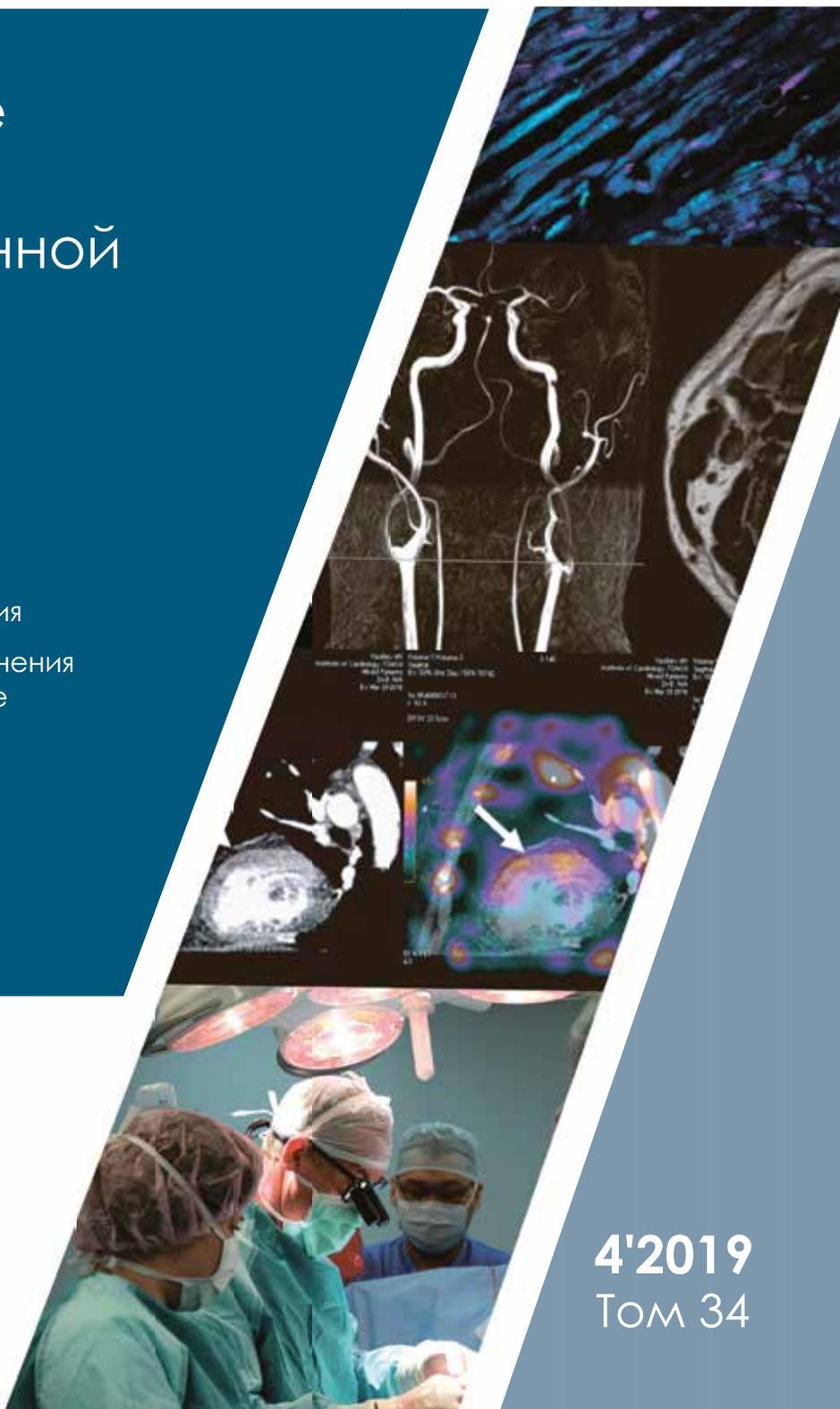
ТЕМА ВЫПУСКА

Актуальные вопросы популяционной медицины

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Организация здравоохранения и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



4'2019
Том 34

ISSN 2073-8552

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 34, № 4, 2019

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 34, No. 4, 2019



СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Я.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
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 (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенкоhttp://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhanghttps://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzakhttps://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>



И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзонов**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор английского языка	Я.Д. Анфиногенова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4, офис 52.
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	



THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Yana J. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexandr P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>



Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology” (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor
 Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Evgeny L. Choyzonov

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny V. Shlyakhto

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Medical Journal has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Medical Journal is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. ФС77-42013, 17.09.2010
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	Y.J. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	ООО "Litbuo" 4, Koroleva str., off. 52, Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	



СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора	12	From the editor of the issue
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	13	LEADING ARTICLE
Марков В.А., Максимов И.В., Столяров В.А., Демьянов С.В., Рябов В.В., Карпов Р.С.		Markov V.A., Maximov I.V., Stolyarov V.A., Demianov S.V., Ryabov V.V., Karpov R.S.
Очерки истории кардиологии в Томске: фокус на оказание помощи при остром инфаркте миокарда		On the history of cardiology in Tomsk: Focus on management of acute myocardial infarction
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Анфиногенова Я.Д., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Попов С.В.	24	Anfinogenova Y.J., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., Popov S.V.
Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии		Emerging trends and challenges of population-based cardiology
Белик Е.В., Груздева О.В.	39	Belik E.V., Gruzdeva O.V.
Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы		Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use
Евлампијева Л.Г., Ярославская Е.И., Аксенова К.В., Сергейчик О.И.	49	Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V., Sergeichik O.I.
Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска		The role of obstructive sleep apnea biomarkers in assessment of cardiovascular risk
Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Головина Е.А., Винницкая И.В., Кавешников А.В.	55	Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Golovina E.A., Vinnitskaya I.V., Kaveshnikov A.V.
Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи		Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development
Бацина Е.А., Попсуйко А.Н., Артамонова Г.В.	62	Batsina E.A., Popsuyko A.N., Artamonova G.V.
Применение основ стратегического менеджмента в практике здравоохранения (обзор)		Application of the basics of strategic management in healthcare practice (review)
Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Шахтшнейдер Е.В., Степанов Г.А., Розанов А.С., Пельтек С.Е., Воевода М.И.	72	Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shakhthneyder E.V., Stepanov G.A., Rozanov A.S., Peltek S.E., Voevoda M.I.
Некодирующие РНК в диагностике пневмонии		Non-coding RNAs in pneumonia diagnosis
Бодров Д.А., Казанцев К.Б., Идов Э.М., Михайлов А.В., Свалов А.И.	83	Bodrov D.A., Kazantsev K.B., Idov E.M., Mikhailov A.V., Svalov A.I.
Селективная церебральная и коронарная перфузия при коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги (литературный обзор)		Selective cerebral and coronary perfusion in the correction of coarctation of the aorta with tubular aortic arch hypoplasia (literature review)
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Симонян А.А., Пошинов Ф.А.	91	Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Simonyan A.A., Poshinov F.A.
Роль ритма природной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты		The role of natural light rhythm in the development of desynchronosis in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic
Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Смышляева Т.Л., Батанина И.А.	101	Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Smyshlyayeva T.L., Batanina I.V.
Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией		Cardiovascular risk factors in younger adults with high-normal blood pressure and essential hypertension

**Трубачева О.А., Петрова И.В., Кологривова И.В.,
Гусакова А.М., Шнайдер О.Л.**

Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией

**Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е.,
Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В.,
Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А.,
Бухарова Э.К.**

Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

**Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е.,
Рябова Т.Р., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В.,
Баев А.Е., Мочула О.В., Усов В.Ю.**

Гендерные особенности регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Перхов В.И., Куделина О.В.

Актуальные проблемы программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В.

Анализ заболеваемости взрослого населения Воронежа болезнями системы кровообращения

Каюмова М.М., Гакова А.А., Гафаров В.В.

Ассоциации распространенности атерогенных фракций липопротеидов и жизненного истощения у мужчин открытой популяции

**Гакова Е.И., Гакова А.А., Каюмова М.М., Акимов М.Ю.,
Гафаров В.В.**

Особенности отношения к курению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в открытой городской популяции трудоспособного возраста, их ассоциации

Акимов А.М., Новосёлов А.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А.

Ассоциации отношения населения среднеурбанизированного сибирского города к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и физической активности: гендерный аспект

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

**112 Trubacheva O.A., Petrova I.V., Kologrivova I.V., Gusakova A.M.,
Schneider O.L.**

Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension

**118 Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M.,
Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zybanova I.V., Suslova T.E.,
Gusakova A.M., Baev A.E., Manukyan M.A., Buhkarova E.K.**

The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

**128 Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E.,
Ryabova T.R., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zybanova I.V.,
Baev A.E., Mochula O.V., Usov V.Yu.**

Gender differences in left ventricular hypertrophy regression after renal denervation in patients with resistant hypertension

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

136 Perkhov V.I., Kudelina O.V.

Current problems of the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens

143 Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Kulintsova Y.V.

The analysis of circulatory system morbidity in adult population in the city of Voronezh

149 Kayumova M.M., Gakova A.A., Gafarov V.V.

Associations of the prevalence of atherogenic lipoprotein fractions and vital exhaustion in men of open population

**157 Gakova E.I., Gakova A.A., Kayumova M.M., Akimov M.Yu.,
Gafarov V.V.**

Attitudes to smoking and diagnostics of cardiovascular diseases in an open working-age urban population and their associations

168 Akimov A.M., Novoselov A.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A.

Associations of attitude to cardiovascular diagnostics and physical activity in the population of a moderately urbanized Siberian city: A gender aspect

175 INFORMATION FOR AUTHORS

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Рада приветствовать вас на страницах очередного выпуска журнала «Сибирский медицинский журнал».

Исходно этот номер задумывался как тематический, посвященный актуальным проблемам популяционной кардиологии и в целом общественного здоровья. Однако он получился не совсем монотематическим. В него вошли статьи не только по заявленной тематике. Это обусловлено тем, что этим номером мы завершаем издательский год, и было принято решение включить и те работы наших авторов, которые прошли полный редакционный цикл и уже определенное время ожидают опубликования.

Открывает номер статья с историческим уклоном, посвященная становлению кардиологии в Томске. Ее проблемы и достижения рассмотрены на примере такой социально значимой патологии, как острый инфаркт миокарда. Этой статьей мы начинаем цикл публикаций, представляющих историю создания, становления и развития НИИ кардиологии Томского НИМЦ, которому в 2020 г. исполняется 40 лет со дня основания.

Тематическое ядро номера включает несколько литературных обзоров, которые посвящены новым трендам и вызовам популяционной кардиологии, нерешенным аспектам инсулинорезистентности, роли биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска, вопросам создания регистра пациентов, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи, применению основ стратегического менеджмента в практике здравоохранения. В оригинальных работах авторов рассмотрены актуальные проблемы реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; на модели городской территории (г. Воронеж) представлены результаты анализа заболеваемости взрослого населения болезнями системы кровообращения в динамике за 5 лет, которые необходимы для оптимизации ресурсов городской системы здравоохранения в целях улучшения доступности и повышения качества оказания медицинской помощи населению с патологией сердечно-сосудистой системы. Серия работ посвящена результатам исследования психосоциальных факторов риска на популяционном уровне. Эти работы в большей мере носят междисциплинарный характер, и их актуальность обусловлена развитием приоритетов в области общественного здоровья от макросоциальной информации через клинические индикаторы к изучению самооценок здоровья и благополучия.

Ряд работ, включенных в этот номер, продолжают развивать тематическое направление предыдущего выпуска журнала, посвященного проблеме артериальной гипертензии. Помимо тематических литературных обзоров в номер вошли еще два, один из них связан с проблематикой некодирующих РНК в диагностике пневмоний, другой – с анализом различных методик доступа, защиты головного мозга и сердца при коррекции коарктации с тубулярной гипоплазией дуги аорты. Иными словами, содержание номера демонстрирует важность интеграции знаний – фундаментальных, клинических, популяционных.

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

Пользуясь случаем, поздравляю нашу читательскую аудиторию с наступающим Новым годом! Позвольте пожелать всем здоровья, процветания, изобилия, неустанного научного поиска, интересных исследований и востребованных результатов.

Счастья и успехов в Новом году!



Искренне ваша,
ответственный редактор выпуска, заведующий отделением популяционной кардиологии
НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д-р мед. наук
Ирина А. ТРУБАЧЕВА



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-13-23>
УДК 616.127-005.8-036.1-08(091)

Очерки истории кардиологии в Томске: фокус на оказание помощи при остром инфаркте миокарда

В.А. Марков^{1, 2}, И.В. Максимов¹, В.А. Столяров^{1, 2},
С.В. Демьянов¹, В.В. Рябов^{1, 2}, Р.С. Карпов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Статья посвящена истории кардиологии в г. Томске. Показано, что ее истоки исходят от знаменитых сибирских терапевтических школ профессоров М.Г. Курлова, Д.Д. Яблокова, Б.М. Шершевского. Создание же современной кардиологии связано с организацией в Томске в 1980 г. Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (СФ ВКНЦ АМН СССР). Достижения томской кардиологии представлены на примере острого инфаркта миокарда (ОИМ). Показано, что внедрение современных методов диагностики и лечения ОИМ, в том числе результатов научных исследований сотрудников института, позволило снизить госпитальную летальность с 20 до 8%. Особое внимание при этом уделено фармакоинвазивной стратегии лечения ОИМ.

Ключевые слова:	история медицины, история кардиологии, кардиология в Томске, НИИ кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет, научные школы, неотложная кардиология, инфаркт миокарда.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Марков В.А., Максимов И.В., Столяров В.А., Демьянов С.В., Рябов В.В., Карпов Р.С. Очерки истории кардиологии в Томске: фокус на оказание помощи при остром инфаркте миокарда. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):13–23. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-13-23 .

On the history of cardiology in Tomsk: Focus on management of acute myocardial infarction

Valentin A. Markov^{1, 2}, Ivan V. Maximov¹, Valery A. Stolyarov^{1, 2},
Sergei V. Demianov¹, Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2}, Rostislav S. Karpov^{1, 2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The article is devoted to the history of cardiology in Tomsk. The authors show that Tomsk cardiology stems from the famous Siberian therapeutic schools of Professors M.G. Kurlov, D.D. Yablokov, and B.M. Shershevsky. The birth of modern

✉ Марков Валентин Алексеевич, e-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

cardiology in Tomsk is attributed to the organization of the Siberian branch of the All-Union Cardiology Scientific Center of the USSR Academy of Medical Sciences in 1980. The achievements of Tomsk cardiology are presented using the example of the management of acute myocardial infarction (AMI). The article demonstrates that the implementation of cutting-edge methods for AMI diagnostics and treatment, including R&D results achieved by the institute's researchers, enabled a significant reduction of hospital mortality rate, from 20% to 8%. Particular attention is given to the pharmacoinvasive strategy of AMI treatment.

Keywords:	history of medicine, history of cardiology, cardiology in Tomsk, Cardiology Research Institute, Siberian State Medical University, scientific school, emergency cardiology, myocardial infarction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Markov V.A., Maximov I.V., Stolyarov V.A., Demianov S.V., Ryabov V.V., Karpov R.S. On the history of cardiology in Tomsk: Focus on management of acute myocardial infarction. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):13–23. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-13-23 .

По мнению историка В.И. Бородулина, для развития и становления кардиологии как самостоятельной науки и врачебной специальности нужны следующие слагаемые: методы исследования, направления исследовательской работы, теории и открытия, организационный аппарат (учебные кафедры, исследовательские центры, общества, журналы) [1].

Кардиология как отдельная отрасль медицины зародилась в недрах внутренних болезней. Начало организации терапевтических школ в Томске и в Сибири относится к 1890 г. (130 лет тому назад), когда в Томском императорском университете был открыт медицинский факультет, а при нём кафедра факультетской терапии и врачебной диагностики, госпитальной терапии (1892). Первыми заведующими кафедр были профессора воспитанники Санкт-Петербургской Военно-Медицинской академии, представители школы С.П. Боткина и В.А. Манассеина, А.П. Коркунов и М.Г. Курлов. Михаила Георгиевича Курлова, который с 1890 по 1906 гг. руководил кафедрой госпитальной терапии, а затем с 1907 по 1929 гг. кафедрой факультетской терапии считают основоположником сибирской терапевтической школы. Основным методом изучения сердечно-сосудистых заболеваний в тот период времени был клиничко-описательный метод. Успешно разрабатывалась клиническая семиотика (пропедевтика) и диагностика болезней сердца. Признаки болезни сердца, обнаруживаемые с применением перкуссии и аускультации, сравнивались с патологоанатомическими находками. При появлении новых методов исследования их быстро внедряли в науку и практическую медицину. Так, по инициативе М.Г. Курлова вскоре после открытия рентгеновских лучей при клинике была открыта одна из первых в России рентгеновская лаборатория, на базе которой сотрудники кафедры получили возможность заниматься усовершенствованием физических методов диагностики органометрией: данные о размерах органов, полученные при перкуссии, проверялись затем с помощью рентгеновского исследования. Таким образом, была создана формула определения размеров сердца, перкуторные размеры нормальной

печени, селезенки, легких, желудка. Определению размеров нормальной печени посвящена докторская диссертация В.П. Степанова (1919), выполненная под руководством М.Г. Курлова. И в настоящее время размеры печени мы измеряем, используя ординаты М.Г. Курлова. Наибольшую известность получила работа М.Г. Курлова «Перкуссия и аускультация сердца и его измерений» (1928). Ученик М.Г. Курлова Павлин Алексеевич Ломовицкий, один из организаторов первых рентгеновских кабинетов, защитил докторскую диссертацию на тему «К вопросу об ортографии человеческого сердца в вертикальном положении» (1912) [2, 3].

В годы Великой Отечественной войны ввиду развития острого дефицита лекарственных препаратов, в частности отсутствия сердечных гликозидов, группа томских учёных в составе ботаника В.В. Ривердатто, химиков Л.И. Дьяконовой, В.Г. Минаевой, фармакологов (во главе с профессором Н.В. Вершининым) и клиницистов терапевтов (под руководством профессора Д.Д. Яблокова) создали и апробировали в клинике новые лекарственные средства. Серия исследований по изучению нового сердечного гликозида сиренида завершилась монографией Н.С. Адамовой «Лечение сиренидом больных с хронической недостаточностью кровообращения» (1966). Руководители указанных научных работ Н.В. Вершинин, В.В. Ривердатто, Д.Д. Яблоков были удостоены Государственной премии (1946) [2].

Актуальной проблемой в 60–70-е годы являлся ревматизм, ревматические пороки сердца и связанные с ними сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма. Большое внимание изучению этой проблемы уделяли сотрудники кафедры факультетской терапии под руководством Д.Д. Яблокова. Распознаванию активности ревматического процесса посвящены работы Р.С. Карпова, Л.Л. Малачиева, В.А. Половниковой, О.Б. Баженова. В 1974 г. Р.С. Карпов защитил докторскую диссертацию на тему «Клиничко-иммунологическая диагностика рецидивирующего ревмокардита». В работе Н.Д. Плотниковой и А.В. Кундич освещен вопрос о функциональном состоянии сердца при ревматических

заболеваниях. Проблеме недостаточности кровообращения при ревматических поражениях сердца были посвящены докторская диссертация Я.С. Васильцева на тему «Некоторые механизмы развития недостаточности кровообращения у больных ревматическими пороками сердца» и кандидатская диссертация Е.К. Бабаевой на тему «Клинические наблюдения над действием дигипурина при хронической недостаточности кровообращения» [2, 3]. В этот период времени сложилось высокопродуктивное сотрудничество кафедры факультетской терапии (Р.С. Карпов, Я.С. Васильцев, Т.В. Поспелова) и кафедры пропедевтической хирургии (В.В. Пекарский, А.К. Благовещенский). Была внедрена электроимпульсная терапия мерцательной аритмии, начаты операции митральной комиссуротомии.

Вторая терапевтическая школа, внесшая существенный вклад в развитие кардиологии в Томске, – школа профессора Б.М. Шершевского и его ученика профессора Ю.Н. Штейнгардта. В 1949 г. Б.М. Шершевский защитил докторскую диссертацию на тему «Газы крови при заболеваниях и ранениях аппарата внешнего дыхания». Борис Максимович в течение 25 лет руководил кафедрой пропедевтики внутренних болезней Томского медицинского института (ТМИ). Его основные научные работы посвящены проблемам кардиологии и пульмонологии. Под руководством Б.М. Шершевского были выполнены приоритетные исследования в области патогенеза и диагностики легочного сердца. Впервые в терапевтической клинике гемодинамика исследовалась методами зондирования сердца и разведения красителя. На современном уровне изучалось функциональное состояние аппарата внешнего дыхания, показатели функции и биомеханики дыхания [3–5]. При его консультациях выполнены докторские диссертации Ю.Н. Штейнгардтом («Легочное кровообращение у больных обструктивной эмфиземой лёгких и влияние на него некоторых воздействий», 1966), Е.Л. Тарловым («Электрокардиографическая диагностика легочного сердца»), В.М. Макаровым («Вентиляционная функция легких и механика дыхания у больных с недостаточностью левых отделов сердца»). Монография Б.М. Шершевского «Кровообращение в малом круге. Физиология и патология» (Томск, 1970) была удостоена премии Министерства здравоохранения СССР [3–6].

Исследования по проблемам кардиологии продолжил профессор Ю.Н. Штейнгардт. Ему принадлежит инициатива создания в 1972 г. на базе 3-й клинической больницы Томска и кафедры госпитальной терапии № 2, которую он возглавлял, кардиологического отделения, преобразованного в 1974 г. в специализированное инфарктное отделение с палатой интенсивного наблюдения и терапии [7]. Палата интенсивного наблюдения и терапии на 6 коек была оснащена: кардиомониторами для наблюдения за сердечным ритмом, артериальным давлением, отечественным дыхательным аппаратом для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дефибриллятором, аппаратом наружной электрокардиостимуляции, позже – аппаратом времен-

ной эндокардиальной электрокардиостимуляции. Для обезболивания использовались закись азота в смеси с кислородом, морфин, промедол или нейролептаналгезия. Лечение больных с соматогенным психозом было крайне затруднено, поскольку в то время не было современных седатирующих средств и нейролептиков, применялись аминазин и мягкая фиксация.

Реанимационные мероприятия с применением ИВЛ достаточно часто были не эффективны и в большинстве случаев заканчивались смертью. Возможно, это было связано с несовершенством старых аппаратов для ИВЛ, недостаточной в современном понимании анестезиологической подготовкой врачей. Вместе с тем запомнились успешные реанимации при первичной рецидивирующей фибрилляции желудочков: из отделения ежегодно выписывались около 20–30 больных инфарктом миокарда (ИМ), перенесших первичную фибрилляцию желудочков и реанимированных. Вспоминается подведение итогов работы инфарктного отделения в конце 1975 г. Заведующая отделением Л.Р. Огнева сравнила эффективность реанимационных мероприятий среди врачей отделения и оказалось, что больше всего успешно реанимированных пациентов было у аспиранта кафедры терапии М.В. Арсеньева. Вначале мы решили, что это связано с хорошими физическими данными Михаила Викторовича, которые позволяют выполнять более эффективные компрессии грудной клетки. Но потом из его рассказа мы поняли, что эффективность его реанимаций связана с особым алгоритмом действий: в отличие от других, он сразу проводил наружную дефибрилляцию и не терял время на подсоединение электрокардиографа, запись ЭКГ. Доцентом кафедры Л.И. Волковой были прослежены отдаленные результаты лечения у этих больных – выживаемость у них оказалась сопоставимой с выживаемостью больных ИМ без фибрилляции желудочков. Здесь уместно вспомнить о том, что патриарх науки об оживлении (реаниматологии) В.А. Неговский в монографии по сердечно-легочной реанимации («Основы реаниматологии», 1975) упоминает фундаментальную работу выдающегося томского физиолога А.А. Кулябко, который в 1902 г. впервые в мире оживил сердце ребенка через 20 ч после смерти от воспаления легких. Его опыты по оживлению сердца и головного мозга внесли существенный вклад в решение проблемы реанимации [8–10].

Главным врачом 3-й городской больницы (Т.И. Нечаева, 1973–1983 гг.) уделялось большое внимание подбору кадров для инфарктного отделения. Первыми заведующими отделения были О.А. Ковалева, затем Л.Р. Огнева. Они регулярно занимались учебой, воспитанием врачей, медицинских сестер и санитарок. Некоторые из их воспитанниц пришли работать в открывшееся отделение неотложной кардиологии Сибирского филиала ВКНЦ. Так, Т.С. Мартемьянова, ставшая старшей медсестрой, прекрасно руководила работой медицинских сестер и санитарок. Она хорошо разбиралась в людях, имела высокую профессиональную квалификацию, отлично действовала в неотложных состояниях, расши-

ровывала электрокардиограммы. Т.С. Мартемьянова готовила медсестер к конкурсам, в которых они, как правило, занимали призовые места, жила работой, много дежурила и погибла на работе – внезапно умерла во время дежурства. Ученицы Т.С. Мартемьяновой (Ж.Л. Черепанова, С.В. Болдырева, М.В. Немцева) и сейчас работают в отделении неотложной кардиологии института, активно передают свой опыт молодым, а М.В. Немцева является старшей медицинской сестрой отделения.

Сотрудники кафедры госпитальной терапии № 2 под руководством профессора Ю.Н. Штейнгардта и врачи инфарктного отделения всегда работали в тесной связи с кардиологической подстанцией скорой медицинской помощи (ССМП), которой руководил канд. мед. наук А.М. Даниленко. На ССМП была создана специализированная кардиологическая и пять бригад интенсивной терапии (БИТ-бригад) для экстренной помощи кардиологическим больным с ИМ, острой сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, гипертоническими кризами и другими состояниями. Под руководством Ю.Н. Штейнгардта в эти годы проводилась научная работа по изучению патогенеза, ранней диагностики, лечению и профилактике недостаточности левого сердца при ишемической болезни сердца.

В сотрудничестве с врачами ССМП и научным коллективом Томского НИИ курортологии и физиотерапии выполнялись исследования по проблемам лечения и реабилитации больных ИМ. Ассистентом кафедры Л.И. Волковой, сотрудницей НИИ курортологии и физиотерапии Ю.Г. Станишевской (часть больных ИМ переводились из инфарктного отделения в Институт курортологии и физиотерапии) изучалась эффективность физических методов реабилитации. Таким образом, было положено начало внедрению в Томске этапного лечения больных ИМ, разработанного в 60-е годы XX века ведущими клиницистами Советского Союза Е.И. Чазовым, В.Н. Виноградовым, П.Е. Лукомским и другими [11]. Вместе с тем в то время отсутствовали кардиологический санаторий и кардиологический диспансер.

Работа специализированного инфарктного отделения в 70-е годы XX века осложнялась отсутствием необходимого оснащения (в том числе элементарного расходного материала – игл для постановки подключичных катетеров, специальных катетеров для зондирования правых отделов сердца и легочной артерии, ультразвуковых приборов, периферических венозных катетеров). Тромболизис применялся очень редко, поскольку его эффективность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) еще не была доказана. В то же время широко использовалась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином. Не применялись антиагреганты: аспирин (на тот момент еще не рекомендован при ИМ). Клопидогрель, низкомолекулярные гепарины не были открыты (они стали широко применяться в 90-е годы, а двойная антитромбоцитарная терапия в начале XXI века). Была широко внедрена в практику наружная дефибрилляция при желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, пароксизмах фибрилляции предсердий, повсеместно

использовались также противоаритмические средства: новокаиномид, лидокаин, верапамил. Бета-адреноблокаторы тогда считались противопоказанными при ИМ. В качестве инотропных средств широко использовали допамин, сердечные гликозиды. В отделении (да и во всей стране) было принято добиваться длительного постельного режима для больных ОИМ (23 недели). В стране и в мире еще не была вполне разработана противотромботическая терапия. В связи с этим довольно часто возникали тромбоэмболические осложнения. В структуре госпитальной летальности тромбоэмболические осложнения занимали второе место после острой сердечной недостаточности, они составляли около 15% и обгоняли разрывы миокарда.

В конце 70-х годов под руководством профессоров Ю.Н. Штейнгардта и В.В. Пекарского сотрудником кафедры общей хирургии Э.О. Гимрихом при содействии ассистентов кафедры внутренних болезней № 2 В.И. Куна и В.А. Маркова были внедрены методы эндокардиальной электрокардиостимуляции, направленные на устранение как тахикардии, тахиаритмии, так и брадикардии и брадиаритмии [12]. В 1979 г. врачи палаты интенсивной терапии овладели методом временной эндокардиальной стимуляции сердца при полной атриовентрикулярной блокаде. Всё это, в том числе успешная работа кардиологических бригад ССМП, более ранняя госпитализация больных с ИМ в палаты интенсивной терапии (ПИТ) специализированного инфарктного отделения позволило снизить госпитальную летальность от ИМ с 40–50% до 20%. Это произошло преимущественно за счет успешной борьбы со смертельными нарушениями сердечного ритма.

Под руководством профессора Ю.Н. Штейнгардта был выполнен широкий спектр работ по изучению острой и хронической сердечной недостаточности, физической реабилитации больных ИМ. Защищена кандидатская диссертация врачом-рентгенологом Н.А. Горевой, в которой подробно изучены рентгенологические признаки изменений в малом круге кровообращения при ОИМ; внедрен неинвазивный реографический метод диагностики отека легких (Т.Н. Инзель), В.А. Марковым разработан метод диагностики скрытой (доклинической) левожелудочковой сердечной недостаточности по изменению парциального напряжения кислорода и насыщения крови кислородом до и после 10-минутной ингаляции кислородом через маску со скоростью 9 л/мин; Л.И. Тюкаловой разработан метод диагностики выраженности сердечной недостаточности, включая скрытую доклиническую стадию, по уровню парциального напряжения кислорода в тканях, измеряемого полярографическим методом [13]. Исследованиями кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газов крови у больных хронической сердечной недостаточностью, проводимыми В.А. Марковым, были подтверждены данные В.Х. Василенко, который в 1939 г. опроверг данные австрийского терапевта Г. Эппингера о том, что при хронической недостаточности кровообращения имеет место метаболический ацидоз, и впервые описал метаболический алкалоз, развивающийся при этой патологии. [14, 15]. Кроме того, были найдены раз-

личия в КЩС и газах крови при разных функциональных классах острой левожелудочковой сердечной недостаточности: дыхательный алкалоз при 2-м функциональном классе по Т. Киллипу и при интерстициальном отеке легких, а при альвеолярном отеке легких – дыхательный ацидоз, при 4-м функциональном классе острой левожелудочковой сердечной недостаточности – метаболический ацидоз [14]. У тематических больных для изучения гемодинамики применялись наиболее точные в то время методы: минутный объем кровообращения оценивался красочным методом (В.И. Цымбалюк, В.И. Кун), центральное венозное давление определялось аппаратом Вальдмана, давление в правом желудочке сердца, легочной артерии измерялось прямым методом – методом катетеризации [16].

В эти же годы на кафедре пропедевтической хирургии ТМИ начинались пионерские исследования по проблеме интервенционной аритмологии (В.В. Пекарский, Э.О. Гимрих, А.К. Благовещенский). В 1972 г. В.В. Пекарский защитил докторскую диссертацию на тему «Управление ритмом сердца с помощью электрической стимуляции парными, тройными и кардиосинхронизированными импульсами». В 1975 г. им была выдвинута оригинальная концепция одномоментного управления двумя функциями сердца: электрической (с помощью электрокардиостимуляции) и механической (с помощью прямого кардиомассажа, периферической или центральной контрпульсации, или внутриаортальной контрпульсации).

Это был период активного развития отечественной кардиологии, формирования кардиологической службы СССР. В 1977 г. вышло Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения», в котором фактически регламентировалось создание специализированной кардиологической службы, предусматривающее открытие кардиологических диспансеров, кардиологических отделений, кабинетов в поликлиниках и организация специализированных бригад скорой помощи. Придавая большое значение дальнейшему развитию медицинской науки и здравоохранения в регионах Сибири и Дальнего Востока, ЦК КПСС и Совет Министров СССР в принятом в сентябре 1979 г. Постановлении предусмотрел открытие филиала Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР в одном из сибирских городов. Из целого ряда городов Сибири (Новосибирск, Омск, Иркутск, Кемерово) был выбран Томск. Прежде всего это было связано с уровнем развития медицинской науки в Томске, наличием исторически сложившихся научных школ. Большую роль сыграла принципиальная позиция первого секретаря Томского обкома КПСС Е.К. Лигачева и большой организаторский талант А.И. Потапова, который планировался на должность директора филиала. Заместителем директора по научной работе был назначен заведующий кафедрой факультетской терапии ТМИ Р.С. Карпов.

Приказ Министра здравоохранения СССР вышел 26 октября 1979 г., а уже 13 июня 1980 г. состоялось открытие Сибирского филиала ВКНЦ АМН СССР (СФ ВКНЦ

АМН СССР). Научно-врачебный коллектив филиала ВКНЦ сформировался из трех Томских терапевтических школ профессоров Д.Д. Яблокова, Б.М. Шершевского и Ю.Н. Штейнгардта, причем все они были достойными продолжателями славных традиций сибирской терапевтической школы М.Г. Курлова. Известные отечественные кардиологи И.К. Шхвацабая, В.С. Гасилин, Н.М. Мухарьямов, М.Я. Руда, Г.Г. Арабидзе, А.С. Сметнев и многие другие стали непосредственными кураторами соответствующих научных направлений филиала [2]. Ежегодно приезжал академик Е.И. Чазов, при этом он не только интересовался развитием филиала, но и, как правило, выступал перед партийно-хозяйственным активом области.

В организации и становлении филиала большую роль сыграли профессор В.В. Пекарский, Я.С. Васильцев, В.А. Марков, А.Т. Тепляков, Ю.Б. Лишманов, Э.О. Гимрих, В.М. Шипулин, С.В. Попов, В.Ф. Мордовин, В.А. Дудко, И.Ю. Стукс, Н.П. Ларионов, В.Д. Слепушкин, Е.Ф. Левицкий, Н.Д. Плотникова и др. В течение года институт был оснащен ангиографической установкой, отделение неотложной кардиологии – ультразвуковым аппаратом. Профессор Я.С. Васильцев (первый руководитель отделения неотложной кардиологии) разместил в комнате рядом с блоком интенсивной терапии электронно-вычислительную машину – Электроника-125), полностью занимающую целую палату, для определения размеров ИМ электрографическим методом. Для этого на радиотехническом заводе по его проекту была изготовлена матрица с 72 электродами. Непосредственным осуществлением методики занимался научный сотрудник отделения И.В. Максимов. Началась совместная работа отделения неотложной кардиологии и лаборатории автоматизации исследований (рук. А.А. Кашкан). Совместно с профессором Я.С. Васильцевым и И.В. Максимовым, программистами Е.В. Синайским и А.В. Шаминам, инженером Ю.А. Илюшенко разрабатывался аппаратно-программный комплекс для ЭКГ-картирования сердца и составления изопотенциальных и изохронных карт электрического поля сердца.

В поликлиническом отделении (рук. – канд. мед. наук Н.Д. Плотникова), которое выполняло роль кардиологического диспансера, усилиями сотрудников лаборатории автоматизации исследований и поликлинического отделения был создан Регистр ИМ, который функционирует и по настоящее время. На базе амбулаторного отделения в 1983 г. организован первый в Сибири и на Дальнем Востоке кардиологический диспансер [17].

В начале 80-х годов стало понятно, что самой актуальной проблемой неотложной кардиологии продолжает оставаться реперфузия миокарда при остром инфаркте [11]. Во время повышения квалификации осенью 1983 г. в Москве у В.А. Маркова состоялась беседа с М.Я. Рудой, который высказал мнение о том, что работы по проблеме восстановления кровотока в коронарной артерии при остром инфаркте должны быть продолжены. М.Я. Руда сожалел о том, что блок интенсивной терапии его отделения еще не достроен.

В 1983 г. начались совместные исследования научных групп отделения неотложной кардиологии (рук. – проф. Я.С. Васильцев) и рентгенодиагностики (рук. – канд. мед. наук А.Ю. Федоров) по изучению эффективности внутрикоронарного, а затем и внутривенного способов тромболитической терапии ОИМ [18–24]. В 1984 г. была запланирована тема докторской диссертации В.А. Маркова «Тромболитическая терапия при ОИМ». В 1986 г. руководителем отделения был назначен В.А. Марков. Наряду с изучением эффективности и безопасности тромболитической терапии началось исследование влияния гипотермии в остром периоде ИМ на ограничение размеров ИМ и выживаемость (В.И. Кун). К сожалению, эта работа вскоре была прекращена из-за большой трудоемкости и технических сложностей. И.В. Максимовым и его научной группой были проведены исследования по ограничению ишемического и реперфузионного повреждения в эксперименте, а затем и в клинике. Изучались различные антиоксиданты (эмоксипин, гистохром), некоторые психотропные препараты (аминазин, френолон, трифтазин), блокатор кальциевых каналов верапамил. Их вводили внутрикоронарно или внутривенно до и во время тромболитической терапии [25, 26]. На основании результатов исследования был предложен новый, удобный для применения на этапе скорой медицинской помощи способ системного тромболитического лечения: ускоренное (за 10 мин вместо 60) внутривенное введение 750000 ЕД (вместо 1500000 ЕД) стрептокиназы, подготовлены и опубликованы методические рекомендации, утвержденные МЗ РСФСР (1987) [27]. Результаты работы доложены на различных конференциях в Барнауле, Новокузнецке, Кемерово, Новосибирске, Красноярске, Иркутске, Москве, Ленинграде, Софии (Болгария) [28]. Метод стал использоваться в ряде клиник нашей страны и в Болгарии. Проводились тренинги врачей кардиологических бригад и бригад интенсивной терапии Томска по применению тромболитической терапии на догоспитальном этапе. Таким образом, тромболитическая терапия была внедрена в практику работы кардиологических, терапевтических отделений и, что особенно важно, скорой медицинской помощи (СМП). В марте 1990 г. в ВКНЦ АМН СССР проходила научная сессия, посвященная проблеме «Атеросклероз и связанные с ним заболевания сердца и сосудов». В дискуссии за круглым столом под председательством Е.И. Чазова приняли участие ведущие ученые страны, врачи кардиологи. Большая часть дискуссии была посвящена проблеме лечения ОИМ. М.Я. Руда обосновал возможность применения тромболитической терапии на догоспитальном этапе (ДГЭ), а также возможность назначения бета-адреноблокаторов. Он сожалел о том, что такой высокоэффективный метод, как тромболитическая терапия, используется в стране менее чем у 8% больных ИМ. В.А. Марков представил томский опыт новой модификации тромболитической терапии на ДГЭ [29].

Если вначале было опасение аритмических, и особенно геморрагических осложнений тромболитической терапии, то на основе наличия несомненных положительных результатов: картины прерванного ИМ, уменьшения таких

смертельных осложнений, как кардиогенный шок, отек легких, тромбоэмболии, отсутствия опасных осложнений (геморрагий, анафилаксии, увеличения частоты опасных желудочковых аритмий) метод стал одним из основных на ДГЭ. Внедрение современных методов лечения позволило снизить госпитальную летальность от ИМ с 20 до 14%. В 90-е годы началось внедрение механических методов реперфузии миокарда – разрушение тромба проводником, баллонная дилатация инфаркт-связанного сосуда, что позволило вывести оказание помощи больным инфарктом на новый, более эффективный уровень.

Как известно, наибольшую летальность в стационаре дает осложнение ИМ – кардиогенный шок. Сотрудниками отделений неотложной кардиологии и рентгенодиагностики было проведено исследование эффективности механической реваскуляризации при ИМ, осложненном истинным кардиогенным шоком.

М.В. Балахонова в своих исследованиях не выявила значимой эффективности тромболитической терапии при кардиогенном шоке [30]. С.В. Демьяновым, А.Н. Репиным и др. было показано двукратное снижение летальности в группе больных, у которых механическая реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии была эффективной [31]. Научная группа под руководством В.В. Рябова провела серию работ по изучению эффективности наружной контрапульсации у больных с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных сосудов при невозможности хирургической реваскуляризации или в качестве подготовки к ней, а также при таком неприятном осложнении, как соматогенный делирий (кандидатская диссертация А.И. Максимова) [32, 33]. Проводилось рандомизированное исследование по выявлению эффективности и безопасности введения в инфаркт-связанную коронарную артерию после восстановления в ней кровотока аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга. Изучались особенности ремоделирования левого желудочка сердца после тромболитической терапии, первичного чрескожного вмешательства (ЧКВ), фармакоинвазивной реперфузии миокарда, клеточной кардиомиопластики [34, 35].

В те же годы сотрудниками отделения и кафедры кардиологии изучалась эффективность лечения острых коронарных синдромов двойной антитромбоцитарной терапией, низкомолекулярными гепаринами [36, 37].

В 90-е годы академиком РАМН В.В. Пекарским была внедрена хирургическая реваскуляризация миокарда при ишемической болезни сердца. Сотрудники отделения неотложной кардиологии (ОНК) совместно с кардиохирургом А.М. Чернявским стали изучать проблему повышения эффективности тромболитической терапии у больных ОИМ путем дополнительной (после ферментной) хирургической реваскуляризации. Маммарокоронарное и аортокоронарное шунтирование, выполненное через две недели после успешного тромболитического лечения, уменьшило частоту ретромбоза, а стало быть, и частоту рецидивов, повторных ИМ, улучшило исходы заболевания. Были опубликованы методические рекомендации СО РАМН

(авторы А.М. Чернявский, В.В. Пекарский, В.А. Марков) [38]. Этот фрагмент работы включен А.М. Чернявским в его докторскую диссертацию.

Сотрудники ОНК принимали участие в клинической апробации новых фибринолитиков: пуролазы, тромбовазима, неиммуногенной стафилокиназы (фортелизина). Изучению нового отечественного фибринолитика тромбовазима посвящена докторская диссертация Е.В. Вышлова.

Нами проведено единственное в России рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности двух стратегий реперфузионной терапии в первые 6 часов от начала симптомов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ): фармакоинвазивной (тромболизис с последующим спасительным или отсроченным и первичным ЧКВ. Оказалось, что при фармакоинвазивной стратегии лечения есть преимущества: в шесть раз реже, чем при первичном ЧКВ развивается синдром no-reflow, лучше сохраняется сократительная функция левого желудочка сердца [24, 39–44]. Исследования в этом направлении продолжаются под руководством д-ра мед. наук В.В. Рябова (с 2017 г. – руководитель отделения неотложной кардиологии) ведущим научным сотрудником д-ром мед. наук Е.В. Вышловым, аспирантом Я.В. Алексеевой, руководителем отделения рентгеновских и томографических методов д-ром мед. наук В.Ю. Усовым с использованием магнитно-резонансной томографии миокарда с контрастным усилением. С помощью этого метода развеян миф о том, что применение фибринолитиков при ОКСПСТ сопровождается более частым геморрагическим пропитыванием миокарда, чем при использовании первичного ЧКВ [45]. На основании этого мифа некоторые инвазивные кардиологи пытались и пытаются запретить применение тромболитической терапии в таких городах, как Москва, Кемерово. Мы же убеждены в том, что в условиях больших городов с их транспортными сложностями, а также в условиях рассредоточено проживающего населения, когда имеются большие трудности доставки больных в расположенные на большом удалении региональные сосудистые центры, тромболизис с последующим ЧКВ является безальтернативным методом лечения таких больных.

В 1996 г. на базе НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук была открыта кафедра кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Заведующим кафедрой был избран профессор В.А. Марков. Первыми сотрудниками стали ассистенты канд. мед. наук Л.И. Тюкалова и Т.М. Попонина, перешедшие с кафедры терапии ФПК и ППС. Лекции для слушателей читали и читают ведущие ученые НИИ кардиологии. С открытием кафедры у врачей Томска и других городов Сибири появилось больше возможностей повысить свою квалификацию на базе хорошо оснащенного кардиологического центра у специалистов, владеющих высокими технологиями.

В этом же 1996 г. по нашей инициативе был возрожден Сибирский медицинский журнал (СМЖ), выходяв-

ший в 1923–1931 гг. в Томске при участии выдающихся сибирских ученых (М.Г. Курлов, А.А. Опокин, Н.И. Березнеговский, П.И. Чистяков) [46]. Это позволило существенно расширить возможность публикаций сибирских ученых, в том числе по кардиологической тематике.

Большое значение для популяризации научных исследований имело проведение каждые два года съездов кардиологов Сибирского федерального округа в разных городах Сибири (Томск, Барнаул, Кемерово, Красноярск, Омск).

Нельзя также обойти вниманием Второй съезд врачей Сибири, проведенный в Томске в 1999 г. (Первый съезд состоялся в Томске в 1926 г.). В его работе принимали участие Министр здравоохранения Российской Федерации академик Ю.Л. Шевченко, председатель Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации Н.Ф. Герасименко. Академик Е.И. Чазов выступил с программным докладом «Кардиология на рубеже двух веков». Съезд принял решение присвоить съездам врачей имя выдающегося российского ученого, основоположника сибирской школы терапевтов, профессора М.Г. Курлова [47].

Сотрудники НИИ кардиологии ежегодно принимают активное участие (выступают с постерными и устными докладами, являются модераторами симпозиумов) в работе конгрессов Сибирского федерального округа (СФО), национального (РКО) и европейского (ЕКО) обществ кардиологов.

Через 30 лет с момента открытия СФ ВКНЦ неотложная кардиология в Томске достигла уровня ведущих европейских и американских центров. В 2011 г. на базе НИИ кардиологии, отделения неотложной кардиологии был открыт Региональный коронарный сосудистый центр, который осуществляет прием больных ОКСПСТ 24 ч 7 дней в неделю не только из Томска, но и из первичных сосудистых центров области (согласно разработанной маршрутизации). В блоке интенсивного наблюдения и терапии на 12 коек работают высококвалифицированные врачи кардиологи, имеющие вторую специальность – анестезиолог-реаниматолог. За год в отделении лечатся более тысячи больных, из них около 800 с ОКСПСТ. У 45% этих больных проводится тромболитическая терапия на ДГЭ оказания неотложной помощи с последующим выполнением спасительного (в 25–30% случаев) или отсроченного (через 2–24 ч в 70–75% случаев) ЧКВ, еще у 40% – первичное ЧКВ, в 1% случаев при субэндокардиальном ИМ – миниинвазивная хирургическая реваскуляризация. Только 15% больных с ОКСПСТ остаются без реваскуляризации миокарда по разным причинам, наиболее частая из которых – позднее обращение за медицинской помощью, в редких случаях – отказ от инвазивного вмешательства, а также абсолютные противопоказания к проведению фибринолиза или ЧКВ. Ежегодно выписываются 50–60 успешно реанимированных пациентов (реанимационная эффективность составляет 75%). Госпитальная летальность за последние восемь лет снизилась до 8%.

В Сибирском федеральном аритмологическом центре, работающем на базе отделения хирургического

лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (рук. – академик РАН С.В. Попов), больным, перенесшим ИМ и имеющим высокий риск внезапной смерти, имплантируются кардиовертеры-дефибрилляторы, при рефрактерной к медикаментозному лечению хронической сердечной недостаточности с полной блокадой левой ножки пучка Гиса – ресинхронизирующие устройства, при постоянной полной атрио-вентрикулярной блокаде – биполярные, работающие по требованию, электрокардиостимуляторы, при персистирующей фибрилляции предсердий выполняется радиочастотная абляция миокарда, изоляция легочных вен.

Внедрение методов реперфузионной терапии ОИМ снизило госпитальную летальность на 10%. Возникает вопрос: все ли возможности этой терапии используются в полном объеме? Ответ – нет. Результаты исследований, проведенных в НИИ кардиологии Томска, как и данные других центров и многочисленных рандомизированных исследований показывают, что наилучшие результаты достигаются при реперфузии в первые три

часа от начала заболевания. К великому сожалению, в России только 15% больных ОИМ поступают в специализированные отделения в первые три часа (доклад главного кардиолога России С.А. Бойцов на конференции 6 июня 2019 г., посвященной 90-летию Е.И. Чазова). И хотя в Томске в первые три часа от начала симптомов доставляются 36% больных, однако есть настоятельная необходимость совершенствования оказания помощи в этом направлении.

Таким образом, в Томске сложились все атрибуты кардиологии как науки, так и врачебной специальности: Областное общество кардиологов, входящее в Российское и Европейское кардиологическое общество, НИИ кардиологии с современными технологиями диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, журнал «Сибирский медицинский журнал», кафедра кардиологии. Сотрудники института имеют возможность принимать участие в работе отечественных и международных съездов, конгрессов, симпозиумов, посвященных современным проблемам кардиологии.

Литература

1. Бородулин В.И. История медицины России. Клиника внутренних болезней во второй половине XIX – первой половине XX века. М.: МЕДпресс-информ; 2011:144.
2. Истоки сибирской терапевтической школы. Кафедра факультетской терапевтической клиники СибГМУ 120 лет; под ред. Карпова Р.С. Томск; 2010:139.
3. Логвинов С. В., Малиновская И. С., Некрылов С. А. Страницы истории лечебного (медицинского) факультета Сибирского государственного медицинского университета. Томск: Иван Федоров; 2008:283.
4. Эккардт Э.В., Бодрова Т.Н., Тетенев Ф.Ф., Родионова О.В., Иванова Н.Г. Изменение показателей биомеханики дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения при хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;1:168–173.
5. Тетенев Ф.Ф. К истории кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(4):125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-125-133.
6. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2003). Томск: Издательство Томского университета; 2004:488.
7. Штейнгардт Ю.Н. История кафедры пропедевтики внутренних болезней. www.ssmu.ru/obrazovanie/departments/proped_det_bol/history/
8. Карпов Р.С. Кардиология в Сибири: преемственность поколений. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(3):73–83. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-78-83.
9. Рудникович О.М., Трубачева И.А. Сердечное содружество. 30 лет НИИ кардиологии. Томск: Томский потенциал; 2010:141.
10. Неговский В.А. Основы реаниматологии; изд. 3-е, перераб. и доп. Ташкент: Медицина УзССР; 1977:580.
11. Чазов Е.И. Кардиология в СССР. М.: Медицина; 1982:288.
12. Pekarsky V., Gimrich E., Zelenov V., Savenkov G., Kuhn V., Markov V. Treatment of patients with tachycardias and arrhythmias from acute myocardial infarction by electrical pacing. *Japanese Heart Journal*. 1982;23(12):268–270.
13. Марков В.А., Тюкалова Л.И., Горева Н.А., Штейнгардт Ю.Н. Диагностика скрытой сердечной недостаточности с помощью измерения напряжения кислорода в артериализованной капиллярной крови и тканях. *Медицинский реферативный журнал*. 1979;XV(8):1020.
14. Марков В.А., Штейнгардт Ю.Н., Инзель Т.Н. Кислотно-щелочное состояние крови у больных сердечной недостаточностью при лечении некоторыми лекарственными средствами. *Кардиология*. 1978;1:74–77.
15. История Российского кардиологического общества. <http://scardio.ru>.
16. Штейнгардт Ю.Н., Тюкалова Л.И., Кун В.И., Марков В.А., Цымбалюк В.П. Состояние периферической гемодинамики и влияние на нее некоторых лекарств при левожелудочковой недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1983;3:91–95.
17. Карпов Р.С. Научно-исследовательскому институту кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 20 лет (1980–2000). Томск: STT; 2005:125.
18. Васильцев Я.С., Карпов Р.С., Марков В.А., Варваренко В.И., Кун В.И., Максимов И.В. и др. Влияние интракоронарной инфузии стрептокиназы и лечения верапамилом на размер зоны поражения у больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1986;8:58–62.
19. Марков В.А., Варваренко В.И., Кун В.И. Сравнение внутрикоронарного и внутривенного методов тромболитической терапии стрептокиназой больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1988;5:20–23.
20. Столяров В.А., Марков В.А., Варваренко В.И., Чернявская Л.И., Карпов Р.С. Взаимосвязь между системным фибринолитическим состоянием и достижением коронарной реперфузии при тромболитической терапии стрептокиназой больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1989;9:92–94.
21. Марков В.А., Варваренко В.И., Кун В.И., Максимов И.В. Изменение сократительной функции левого желудочка под влиянием тромболитической реперфузии коронарных артерий при остром инфаркте миокарда. *Кардиология*. 1990;10:12–15.
22. Карпов Р.С., Марков В.А., Даниленко А.М., Варваренко В.И., Захарова Р.М., Джавадов К.Ю. и др. Эффективность тромболитической терапии острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. *Кардиология*. 1992;32(9–10):23–25.
23. Марков В.А., Вышлов Е.В., Панфилова Е.В., Максимов И.В. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном методе введения у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2002;9:26–29.
24. Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск: STT; 2011:147.
25. Максимов И.В., Репин А.Н., Марков В.А., Шиканков В.А., Варваренко В.И. Оценка кардиопротекторного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии. *Кардиология*. 1994;34(3–4):4–7.
26. Марков В.А., Миназутдинов С.М., Максимов И.В., Репин А.Н., Шиканков В.А., Варваренко В.И. и др. Эффективность верапамила в

- уменьшении реперфузионного повреждения при коронарном тромболитическом лечении у больных острым инфарктом миокарда. *Клиническая фармакология и терапия*. 1997;1:30–31.
27. Марков В.А., Кун В.И., Варваренко В.И., Максимов И.В. Тромболитическая терапия острой стадии инфаркта миокарда методом внутривенного быстрого введения средней дозы стрептокиназы: методические рекомендации; под ред. Р.С. Карпова. Москва: Минздрав РСФСР; 1987:13.
28. Марков В.А., Кун В.И., Максимов И.В., Варваренко В.И., Даниленко А.М., Столяров В.А. и др. Тромболитическая терапия на острой миокарден инфаркт пред доболичитная фаза. *Современная медицина* (София, Болгария). 1990;41(3):13–18.
29. Чазов Е.И. Атеросклероз. Дискуссия за круглым столом. *Терапевтический архив*. 1990;62(8):7–21.
30. Марков В.А., Балахонова М.В., Репин А.Н., Демьянов С.В. Влияние тромболитической терапии на летальность у больных острым инфарктом миокарда с истинным кардиогенным шоком. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3(4):44–50.
31. Марков В.А., Репин А.Н., Демьянов С.В., Балахонова М.В., Крылов А.Л. Экстренная баллонная ангиопластика в лечении кардиогенного шока у больных острым инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2003;4:45–51.
32. Рябова Т.Р., Соколов А.А., Дудко В.А., Рябов В.В., Марков В.А. Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2002;9:30–34.
33. Рябов В.В., Киргизова М.А., Марков В.А. Использование экспресс-теста для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;106(2):84–88.
34. Карпов Р.С., Попов С.В., Сулова Т.Е., Рябов В.В., Попонина Ю.С., Крылов А.Л. и др. Аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при остром инфаркте миокарда. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2005;3:30–34.
35. Киргизова М.А., Рябов В.В., Сулова Т.Е., Марков В.А. Долгосрочная клиническая эффективность трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;1:28–34.
36. Вышлов Е.В., Панфилова Е.В., Столяров В.А., Марков В.А. Влияние тиклопидина и аспирина на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда. *Клиническая фармакология и терапия*. 1998;2:49–50.
37. Попонина Т.М., Антипов С.И., Староха Е.А. Сравнение эффективности способов введения нефракционированного гепарина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2001;9:36–38.
38. Пекарский В.В., Чернявский А.М., Марков В.А., Максимов И.В., Репин А.Н., Чернов В.И. Тромболитическая терапия и хирургическая реваскуляризация в лечении острого инфаркта миокарда. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1995;3:42–46.
39. Вышлов Е.В., Севастьянова Д.С., Крылов А.Л., Марков В.А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):17–22.
40. Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. *Российский кардиологический журнал*. 2015;1(117):53–58. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-53-58.
41. Карпов Р.С. Подлинная история Томского кардиоцентра в лицах, фактах, интервью и документах, написанная непосредственными участниками и свидетелями событий (1980–2010). Томск: STT; 2012:300.
42. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю. и др. Фортелизин в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ 1. *Кардиологический вестник*. 2017;14(3):52–59.
43. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрапульсации. Томск: STT; 2015:244.
44. Чазов Е.И. Неотложные состояния в кардиологии. Дискуссия за круглым столом. *Терапевтический архив*. 1994;66:16–17.
45. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Марков В.А. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2019;2(14):54–60.
46. Мендрин Г.И., Бова П.А. К истории периодической медицинской печати в Сибири. *Сибирский медицинский журнал*. 1996;1:5–7.
47. Карпов Р.С., Дудко В.А. Труды второго съезда врачей Сибири. Томск: Сибирский издательский дом; 2001:480.
10. Negovsky V.A. Basics of resuscitation; yd. 3, add. Tashkent: Medicine of UzSSR; 1977:580 (In Russ.).
11. Chazov E.I. Cardiology in the USSR. Moscow: Medicine; 1982:288 (In Russ.).
12. Pekarsky V., Gimrich E., Zelenov V., Savenkov G., Kuhn V., Markov V. Treatment of patients with tachycardias and arrhythmias from acute myocardial infarction by electrical pacing. *Japanese Heart Journal*. 1982;23(12):268–270.
13. Markov V.A., Tyukalova L.I., Goreva N.A., Shteyngardt Yu.N. Diagnose latent heart failure by measuring oxygen tension in arterialized capillary blood and tissues. *Medical Abstract Journal*. 1979;XV(8):1020 (In Russ.).
14. Markov V.A., Steinhart Yu.N., Insel T.N. The acid-base state of the blood in heart failure patients treated with certain drugs. *Cardiology*. 1978;1:74–77 (In Russ.).
15. History of the Russian Society of Cardiology. <http://scardio.ru>.
16. Shteyngardt Yu.N., Tyukalova L.I., Kun V.I., Markov V.A., Tsymbalyuk V.P. State of peripheral hemodynamics and the effect on it of certain drugs in left ventricular failure in patients with chronic ischemic heart disease. *Cardiology*. 1983;3:91–95 (In Russ.).
17. Karpov R.S. To the Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences for 20 years (1980–2000). Tomsk: STT; 2005:125 (In Russ.).
18. Vasil'tsev Ya.S., Karpov R.S., Markov V.A., Varvarenko V.I., Kun V.I., Maksimov I.V. et al. Influence of intracoronary infusion syndrome and verapamil treatment on the size of the affected area in patients with myocardial infarction. *Cardiology*. 1986;8:58–62 (In Russ.).
19. Markov V.A., Varvarenko V.I., Kun V.I. Comparison of intracoronary and intravenous methods of thrombolytic therapy with streptokinase in

- patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1988;5:20–23 (In Russ.).
20. Stolyarov V.A., Markov V.A., Varvarenko V.I., Chernyavskaya L.I., Karpov R.S. The relationship between systemic fibrinolytic state and the achievement of coronary reperfusion in thrombolytic therapy with streptokinase of patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1989;9:92–94 (In Russ.).
 21. Markov V.A., Varvarenko V.I., Kun V.I., Maksimov I.V. An alteration of the contractile function of the left ventricle under the influence of thrombolytic reperfusion of the coronary arteries in acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1990;10:12–15 (In Russ.).
 22. Karpov R.S., Markov V.A., Danilenko A.M., Varvarenko V.I., Zakharova R.M., Dzhavadov K.Y. et al. Efficiency of thrombolytic therapy acute myocardial infarction at the prehospital stage. *Cardiology*. 1992;32(9–10):23–25 (In Russ.).
 23. Markov V.A., Vyshlov E.V., Panfilova E.V., Maksimov I.V. Comparison of the effectiveness of streptokinase with the bolus and drip method of administration in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2002;9:26–29 (In Russ.).
 24. Markov V.A., Vyshlov E.V. Thrombolytic therapy at myocardium infarction. Tomsk: STT; 2011:147 (In Russ.).
 25. Maksimov I.V., Repin A.N., Markov V.A., Shikankov V.A., Varvarenko V.I. Evaluation of the cardioprotective effect of emoxipin during thrombolytic reperfusion. *Cardiology*. 1994;34(3–4):4–7 (In Russ.).
 26. Markov V.A., Minazutdinov S.M., Maksimov I.V., Repin A.N., Shikankov V.A., Varvarenko V.I. et al. The effectiveness of verapamil in reducing reperfusion injury in coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 1997;1:30–31 (In Russ.).
 27. Markov V.A., Kun V.I., Varvarenko V.I., Maksimov I.V. Thrombolytic therapy of the acute stage of myocardial infarction by the method of intravenous rapid injection of an average dose of streptokinase (Guidelines) of the RSFSR; by edit. R.S. Karpov. Moscow: Ministry of Health; 1987:13 (In Russ.).
 28. Markov V.A., Kun V.I., Maksimov I.V., Varvarenko V.I., Danilenko A.M., Stolyarov V.A. et al. Thrombolytic therapy on the myocardium infarction before the clinical phase. *Modern Medicine (Sofia, Bulgaria)*. 1990;41(3):13–18 (In Bulg.).
 29. Chazov E.I. Atherosclerosis. Round table discussion. *Therapeutic Archive*. 1990;62(8):7–21 (In Russ.).
 30. Markov V.A., Balakhonova M.V., Repin A.N., Demyanov S.V. The effect of thrombolytic therapy on mortality in patients with acute myocardial infarction with true cardiogenic shock. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(4):44–50 (In Russ.).
 31. Markov V.A., Repin A.N., Demyanov S.V., Balakhonova M.V., Krylov A.L. Emergency balloon angioplasty in the treatment of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2003;4:45–51 (In Russ.).
 32. Ryabova T.R., Sokolov A.A., Dudko V.A., Ryabov V.V., Markov V.A. Dynamics of structural and functional parameters of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2002;9:30–34 (In Russ.).
 33. Ryabov V.V., Kirgizova M.A., Markov V.A. Heart-type fatty acid binding protein-based express test in the diagnostic of acute myocardial infarction. *Russian Cardiology Journal*. 2014;106(2):84–88 (In Russ.).
 34. Ryabov V.V., Markov V.A., Poponina Yu.S., Suslova T.E., Krylov A.L., Popov S.V. et al. Autologous mononuclear cells of the bone marrow in the processes of regenerative regeneration in acute myocardial infarction. *Cell Technology in Biology and Medicine*. 2005;3:30–34 (In Russ.).
 35. Kirgizova M.A., Ryabov V.V., Suslova T.E., Markov V.A. Long-term clinical efficacy of bone marrow autologous mononuclear cell transplantation in acute myocardial infarction with ST-elevation. *Cardiology: News, Views, Education*. 2017;1:28–34 (In Russ.).
 36. Vyshlov E.V., Panfilova E.V., Stolyarov V.A., Markov V.A. Effect of cyclopidine and aspirin on ADP-induced platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 1998;2:49–50 (In Russ.).
 37. Poponina T.M., Antipov S.I., Starokha E.A. Comparison of the effectiveness of the administration of unfractionated heparin in the treatment of acute coronary syndrome without ST-elevation. *Siberian Medical Journal*. 2001;9:36–38 (In Russ.).
 38. Pekarsky V.V., Chernyavsky A.M., Markov V.A., Maksimov I.V., Repin A.N., Chernov V.I. Thrombolytic therapy and surgical revascularization in the treatment of acute myocardial infarction. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995;3:42–46 (In Russ.).
 39. Vyshlov E.V., Sevastyanova D.S., Krylov A.L., Markov V.A. Primary angioplasty and pharmaco-invasive reperfusion in myocardial infarction: impact on clinical outcomes and no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):17–22 (In Russ.).
 40. Markov V.A., Vyshlov E.V., Karpov R.S. Coronary reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: problems and solutions. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;1(117):53–58 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-53-58.
 41. Karpov R.S. The true history of the Tomsk cardiac center in persons, facts, interviews and documents, written by direct participants and witnesses of the events (1980–2010). Tomsk: STT; 2012:300 (In Russ.).
 42. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., Klein G.V., Aksentyev S.B., Platonov D.Yu. et al. Fortelisin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of a multicenter randomized study FRIDOM 1. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2017;14(3):52–59 (In Russ.).
 43. Markov V.A., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Ryabova T.R., Shurupov V.S., Oynarov E.O. et al. Postinfarction heart remodeling of acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. Tomsk: STT; 2015:244 (In Russ.).
 44. Chazov E.I. Emergency conditions in cardiology. Round table discussion. *Therapeutic Archive*. 1994;66:16–17 (In Russ.).
 45. Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V., Mochula O.V., Usov V.Yu., Markov V.A. et al. Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2019;2(14):54–60 (In Russ.).
 46. Mendrina G.I., Bova P.A. To the history of the periodical medical press in Siberia. *Siberian Medical Journal*. 1996;1:5–7 (In Russ.).
 47. Karpov R.S., Dudko V.A. Materials of the Second Congress of Siberian Doctors. Tomsk: Siberian Publishing House; 2001:480 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Марков В.А. – разработка концепции работы, анализ материала и его интерпретация.

Максимов И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Столяров В.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка работы к печати.

Демьянов С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рябов В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Карпов Р.С. – окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Information on author contributions

Markov V.A. – conceptual development of the work, data analysis and interpretation.

Maximov I.V. – revision of important intellectual content.

Stolyarov V.A. – revision of important intellectual content and preparation of the manuscript for publication.

Demyanov S.V. – revision of important intellectual content.

Ryabov V.V. – development of the concept and design of the manuscript, revision of important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Karpov R.S. – revision of important intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Марков Валентин Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5959-2771.

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

Максимов Иван Вадимович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0367-1654.

E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

Столяров Валерий Алексеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2057-2690.

E-mail: sva@cardio-tomsk.ru.

Демьянов Сергей Витальевич, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5556-3260.

E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8578-6636.

E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

 **Марков Валентин Алексеевич**, e-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Valentin A. Markov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5959-2771.

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

Ivan V. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0367-1654.

E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

Valery A. Stolyarov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist and Critical Care Physician, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2057-2690.

E-mail: sva@cardio-tomsk.ru.

Sergei V. Demianov, Cand. Sci. (Med.), Chief and Research Scientist of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5556-3260.

E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Cardiology Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8578-6636.

E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

 **Valentin A. Markov**, e-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

Поступила 09.09.2019
Received September 09, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-24-38>
УДК 616.1-054/-056

Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии

Я.Д. Анфиногенова, И.А. Трубачева, В.Н. Серебрякова, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Целью статьи является обзор зарубежной литературы относительно современных трендов и вызовов в области эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая появление новых факторов риска. Рассмотрено трансформирующее влияние омиксных технологий на эпидемиологию, сильные и слабые стороны мета-эпидемиологии, а также роль мобильных технологий и электронных медицинских карт в укреплении здоровья населения. Отмечена важность преемственности между результатами эпидемиологических исследований и программами, ориентированными на улучшение здоровья местного населения. Авторы делают вывод, что изменение образа жизни людей в индустриальном обществе, глобализация, процессы миграции, бурное развитие технологий и промышленности сопровождаются трансформацией старых и появлением новых факторов риска ССЗ, требующих последовательного изучения и контроля. Революционные изменения в области биомедицинских технологий и эпидемиологических методов находят отражение в расширении международной терминологии. Учитывая, что новые термины рождаются на стыке трансформирующих направлений науки, авторы считают необходимым обновление и расширение российской терминологии в области эпидемиологии и смежных дисциплин наряду с внедрением новых биомедицинских подходов.

Ключевые слова:	сердечно-сосудистые заболевания, эпидемиология, омиксные технологии, новые подходы, факторы риска.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Анфиногенова Я.Д., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Попов С.В. Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):24–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-24-38 .

Emerging trends and challenges of population-based cardiology

Yana J. Anfinogenova, Irina A. Trubacheva, Victoria N. Serebryakova,
Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., 634012, Russian Federation

Abstract

This article aims to review international literature on the current trends and challenges of cardiovascular epidemiology, including the emergence of new risk factors. The transformative impact of omics technologies on epidemiology, advantages and limitations of meta-epidemiology, as well as the role of mobile technologies and electronic medical records in maintaining and improving the cardiovascular health of the population are reviewed. Emphasis is given to the importance of continuity between the results acquired in the epidemiological studies and the programs aimed at the improvement of community health. The authors conclude that critical events make a significant impact on cardiovascular health. These events include changes in the lifestyle of people living in the industrial society, globalization, migration processes, and

✉ Анфиногенова Яна Джоновна, e-mail: cardio.intl@gmail.com.

explosive development of new technologies and industries. Since these changes occur in parallel to the transformation of existing and emergence of new cardiovascular risk factors, then continuous research and control measures are required. Revolutionary changes in the field of biomedical technologies and advances in the epidemiological methodology translate into expanding the international terminology. New terms are continuously emerging at the junction of transforming areas of research. Therefore, along with the implementation of new biomedical technologies, the authors find it necessary to update and expand the vocabulary used in Russia in epidemiology and related disciplines.

Keywords:	cardiovascular diseases, epidemiology, omics technologies, new approaches, risk factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any information shared.
For citation:	Anfinogenova Y.J., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., Popov S.V. Emerging trends and challenges of population-based cardiology. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):24–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-24-38 .

Введение

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сталкивается с двумя вызовами: беспрецедентные возможности новых направлений исследований возникают вместе с нарастающей неопределенностью значимости самой научной дисциплины и довлеющими над ней обязательствами перед обществом [1]. Все большие масштабы приобретает тот факт, что многие эпидемиологические исследования заканчиваются получением ложноположительных результатов [2].

Покидающий в 2013 г. свой пост Президент Общества эпидемиологических исследований (Society of Epidemiologic Research) профессор Сандро Галеа в своем обращении поделился с эпидемиологами, присутствовавшими на открытии Съезда Общества в Колумбийском Университете в Бостоне, следующим утверждением: «Мы видим наш полный провал в улучшении здоровья населения...» По мнению С. Галеа, это связано с чрезмерной концентрацией исследований на этиологии заболеваний, в то время как не хватает исследований, сосредоточенных на подходах к контролю и профилактике заболеваний. С. Галеа призвал обратиться к так называемой консеквенциальной эпидемиологии, непосредственной целью которой является улучшение здоровья населения [3–5].

Не менее важной является и трансляционная эпидемиология [6], которая вместе с консеквенциальной будет оставаться актуальной в течение десятилетий, пока эпидемиологические исследования не начнут значимо влиять на здоровье населения [1]. Это особенно важно в области эпидемиологии ССЗ, которые продолжают лидировать в структуре общей заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. В последние годы в эпидемиологии наметились новые тенденции, связанные с изменением концепции самой дисциплины в сторону большей трансдисциплинарности и прагматичности и в связи с революцией в области цифровых биомедицинских технологий. Кроме того, объем эпидемиологических и биомедицинских знаний за последние годы вырос настолько значительно, что количество информации переходит в новое качество.

Introduction

Cardiovascular epidemiology faces two main challenges: an unprecedented potential of the new research areas is emerging along with the growing uncertainty in regard to a significance of the research discipline itself and its growing commitment to the society [1]. The fact that many epidemiological studies generate false-positive results is gaining momentum [2].

In 2013, the President of the Society for Epidemiologic Research (SER), Professor of Columbia University Sandro Galea, in his presidential address at the opening of SER meeting in Boston told the attendees that “we are seeing a gross failure in our improving the health of populations...”

From S. Galea’s perspective, it happens due to too much efforts spent for studying the causes of diseases whereas there is lack of research aimed at the development of approaches to disease control and prevention. S. Galea called for ‘consequential epidemiology’ to improve population health [3–5].

Translational epidemiology is no less important [6] and, along with the consequential epidemiology, it will remain vital for decades until the epidemiological studies significantly improve population health [1]. It is especially important for the epidemiology of cardiovascular diseases remaining the leading cause of morbidity, mortality, and disability of people. During recent years, new epidemiological trends emerged due to discipline concept changes towards more transdisciplinarity and usefulness and due to the revolution in the field of biomedical information technologies. Besides, the volume of epidemiological and biomedical knowledge has been growing so tremendously recently that we see transformation of information quantity into quality.

As a reflection of ongoing technological revolution, new scientific terms have been introduced in the international literature and, sometimes, academic Russian language lacks literal translation of new terms and expressions. For instance, such terms comprise

Как отражение технологической революции в международной литературе появляются новые термины, прямых аналогов которым нет в российской научной среде. К таким терминам, например, относится кластер слов «cHealth, sHealth, mHealth, eHealth, gHealth и bHealth», предложенный в статье под названием «Будущее эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний» [1]. Некоторые из этих терминов, по сути, являются названиями давно существующих направлений эпидемиологических исследований, однако эти новые термины отражают ключевые трансформирующие направления, по которым эпидемиология ССЗ будет развиваться. Омиксные технологии также оказывают трансформирующее влияние на эпидемиологию, рамки которой расширяются, формируя новые домены знаний.

Цель данной статьи: обзор современных трендов в области эпидемиологии ССЗ, включая новые методологические подходы и новые перспективные направления исследований.

Трансформирующее влияние омиксных технологий на эпидемиологию

Англоязычный неологизм «омика» является неформальной отсылкой к таким областям исследований в медицине и биологии, названия которых оканчиваются на суффикс «-омика», например, геномика, протеомика, радиомика и метаболомика. В свою очередь, суффикс «-ом» используют для того, чтобы обозначить объекты исследований, такие как геном, протеом или метаболом. Подобное словообразование активно продолжается, и в литературе уже можно встретить такие «омиксные» термины, как «микробиом» (совокупность микрофлоры), «экспосом» (совокупность факторов окружающей среды, влияющая на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов), «феном» (совокупность фенотипических особенностей организма) и «дизисом» (происходит от слова disease — болезнь — и означает набор известных ассоциаций «ген-болезнь»).

Предполагают, что в эпидемиологии ССЗ важную роль будет играть изучение ассоциаций экспосома, фенома и дизисома, особенно в части революционных достижений в области геномики (gHealth) и биомаркеров (bHealth) [1]. R.S. Vasan and E.J. Benjamin [1] высказывают предположение о возникновении нескольких трендов в эпидемиологии ССЗ, связанных с развитием омиксных технологий, а именно: (1) параллельное изучение экспосома, фенома и дизисома, трансформирующее наше понимание молекулярной эпидемиологии ССЗ; (2) разработка высоко персонализированных индивидуализированных траекторий профилактики и лечения заболеваний на основе достижений молекулярной эпидемиологии дизисома; (3) профилактика ССЗ на протяжении всей жизни с учетом кратковременного (10 лет) и долговременного (20–30 лет) горизонта событий; (4) профилактика ССЗ, интегрированная в более широкий формат предотвращения неинфекционных заболеваний, многие из которых имеют общие факторы риска.

the word cluster ‘cHealth, sHealth, mHealth, eHealth, gHealth, and bHealth’ proposed in the article titled ‘The Future of Cardiovascular Epidemiology’ [1]. Some of these new terms, in essence, represent the names of the old-established areas of epidemiological studies, but, nevertheless, they signify the key transformative directions of the future cardiovascular epidemiology. Omix technologies also provide a transforming impact on the epidemiology, whose boundaries are expanding while forming the new fields of knowledge.

The aim of this article is to review the current trends in the field of cardiovascular epidemiology including the new methodological approaches and promising emerging research areas.

Transformative impact of omix technologies on epidemiology

English-language neologism ‘omics’ is an informal reference to the medical and biological fields whose names end with the suffix ‘-omics’, for example: genomics, proteomics, radiomics, and metabolomics. In turn, the suffix ‘-ome’ is used to define the study objects such as genome, proteome, or metabolome and such word-building is ongoing. Indeed, in the literature, one can encounter such omics terms as microbiome (a community of microorganisms), exposome (a constellation of the environmental factors affecting gene regulation and individual development of the organisms), phenome (a combination of the phenotypical features of the organism), and diseaseome (the term originates from the word ‘disease’ and means a combination of known gene-disease associations).

It is supposed that the studies of the associations of exposome, phenome, and diseaseome will play a significant role in the cardiovascular epidemiology, especially in regard to the revolutionary achievements in the field of genomics (gHealth) and biomarkers (bHealth) [1]. R.S. Vasan and E.J. Benjamin [1] make an assumption on the emergence of several trends in cardiovascular epidemiology associated with the development of omics technologies, namely: (1) parallel studies of exposome, phenome, and diseaseome transforming our understanding of molecular cardiovascular epidemiology; (2) the development of highly personalized individual trajectories of prevention and treatment of diseases based on breakthroughs of molecular epidemiology of diseaseome; (3) life-long cardiovascular disease prevention focusing on short-term (10 years) and long-term (20 to 30 years) horizons of the events; (4) cardiovascular prevention integrated into a larger format of prevention of non-communicable diseases that have common risk factors.

Pharmacogenomics is an omics approach allowing to identify genomic variants determining the reactions

Еще один омиксный подход — фармакогеномика — позволяет идентифицировать геномные варианты, определяющие реакции на лекарственные препараты, в то время как метаболомика выявляет биохимические особенности, ассоциированные с различными ответами на препараты и гетерогенностью заболеваний [7]. При этом метаболомику можно рассматривать как инструмент интеграции исследований ССЗ в континуум изучения других неинфекционных заболеваний, при которых метаболические нарушения являются общим фактором риска и патогенетическим механизмом.

Метаболомика — не единственный инструмент такой интеграции. Исследования микробиома тоже представляют собой платформу, в рамках которой можно осуществить интеграцию изучения различных заболеваний, имеющих общие факторы риска, а также идентифицировать новые модифицируемые факторы риска. Метаанализы показали, что синтезируемый микробиомом метаболит триметиламин-N-оксид является дозозависимым фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ [8, 9]. Кроме того, высокий уровень триметиламин-N-оксида является фактором риска развития диабета [10] и почечной недостаточности [11]. При этом ССЗ, диабет и почечная недостаточность у некоторых пациентов сосуществуют. Этот континуум заболеваний с общими факторами риска включает у ряда пациентов неалкогольную жировую дистрофию печени, при которой тоже наблюдаются изменения кишечного микробиома, а также суточных ритмов [12]. Согласно последним исследованиям, повышенный уровень триметиламин-N-оксида в крови представляется перспективным интегральным фактором риска, общим для таких заболеваний, как ССЗ, диабет, почечная недостаточность и неалкогольная жировая дистрофия печени.

Таким образом, омиксные подходы позволяют интегрировать ССЗ в континуум других заболеваний, имеющих общие факторы риска, и, с учетом достижений геномики, — в дизисом. Омиксные технологии могут внести вклад в реконфигурацию традиционной эпидемиологии ССЗ и развитие эпидемиологии коморбидностей и фармакоэпидемиологии, изучающей встречаемость неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, обусловленных генетическими факторами и сопутствующими заболеваниями.

Мета-эпидемиология

Мета-эпидемиология — это зарождающаяся методология и новое направление исследований в области эпидемиологии, сутью которого является систематический обзор и/или метааналитический подход к изучению влияния характеристик клинических исследований на полученные результаты, а также получение эмпирических доказательств поставленных гипотез. Единицей анализа в метаэпидемиологических исследованиях является исследование, а не пациент, и исходами метаэпидемиологических исследований обычно являются не клинические исходы.

to drugs, whereas metabolomics elucidates biochemical features associated with different responses to drugs and disease heterogeneity [7]. In this, metabolomics can be viewed as a tool for integration of cardiovascular research into a continuum of studies focusing on other non-communicable diseases where metabolic abnormalities represent an overlapping risk factor and pathogenetic mechanism.

Metabolomics is not the only tool for such integration. Microbiome studies also represent a platform allowing to integrate studies of various diseases with overlapping risk factors and to identify new modifiable risk factors. Interestingly, meta-analyses demonstrate that the microbiome-synthesized metabolite, trimethylamine-N-oxide, is a dose-dependent risk factor of cardiovascular morbidity and mortality [8, 9]. Besides, high level of trimethylamine-N-oxide is a risk factor for diabetes [10] and renal insufficiency [11]. Moreover, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and renal insufficiency co-exist in some patients. In some patients, this continuum of diseases with the common risk factors includes nonalcoholic fatty liver disease, which is also associated with the changes in the gut microbiome as well as circadian rhythms [12].

According to the latest studies, an increased level of trimethylamine-N-oxide in the blood is a promising integral risk factor present in such pathologies as cardiovascular diseases, diabetes, renal insufficiency, and nonalcoholic fatty liver disease.

Therefore, omics approaches allow for integration of cardiovascular diseases into continuum of other diseases with common risk factors and, taking into account advances of genomics, into diseaseome. Omics technologies may contribute to the reconstruction of traditional cardiovascular science resulting in the development of epidemiology studying comorbidities and pharmaco-epidemiology focusing on the incidence of adverse drug reactions caused by genetic factors and coexisting illnesses.

Meta-epidemiology

Meta-epidemiology is an emerging methodology and a new area of research in the field of epidemiology. The essence of this discipline is a systematic review and/or meta-analysis of studying the effects of clinical trial parameters on the generated results and an acquisition of empiric evidence for proposed hypotheses. An analytical unit in meta-epidemiological studies is a study itself and not a patient whereas outcomes of meta-epidemiological studies are usually not clinical outcomes.

For the first time, the term 'meta-epidemiology' was proposed by C.D. Naylor in 1997 [13]. At first, meta-epidemiology was considered a statistical method of studying qualitative issues of clinical trials. However,

Впервые термин «мета-эпидемиология» предложил в 1997 г. С.Д. Naylor [13]. Сначала мета-эпидемиологию рассматривали как «статистический метод» изучения качественных проблем рандомизированных клинических исследований. Однако позже мета-эпидемиологию признали самостоятельным новым методологическим подходом в эпидемиологии. В 2017 г. впервые были предложены рекомендации по проведению мета-эпидемиологических исследований в части систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [14].

Мета-эпидемиология основана на комбинации двух концепций: эпидемиологии и метаанализа. Целями мета-эпидемиологии являются: (1) описание распределения информации, полученной в рамках разных исследований; (2) предупреждение ошибок, критическая оценка методологии и ответ на вопрос: получены ли данные должным образом. Мета-эпидемиология позволяет контролировать мета-вмешивающие факторы подобно тому, как эпидемиология позволяет контролировать обычные вмешивающие факторы [15].

С точки зрения социологии науки представляется интересным, что если мета-эпидемиология развивалась с целью контроля над результатами систематических обзоров, то недавно появившийся термин «мета-мета-эпидемиология» был предложен для работы с результатами мета-эпидемиологических исследований [16]. Появление этого термина представляет собой необычный пример фрактального развития научной мысли. Этот фрактал может быть и дальше продолжен, если принять во внимание растущую значимость исследований в области метанауки или науки о науке («SciSci») [17].

Согласно концептуальной работе J.M. Bae [15], мета-эпидемиология имеет несколько ограничений. Во-первых, те результаты исследований, которые могут быть проанализированы, являются дихотомическими и не совместимыми с непрерывными исходами. Во-вторых, учитывая ограниченное число журналов, публикующих подходящие для анализа работы, статистическая мощность метода остается ограниченной. В-третьих, в рамках мета-эпидемиологии не могут быть проведены не прямые сравнения. Однако эти ограничения могут быть преодолены, и с этой целью в настоящее время разрабатываются новые подходы в рамках методологии, получившей название «сетевая мета-эпидемиология» («network meta-epidemiology») [18].

Мета-эпидемиология принципиально важна для разработки должных клинико-диагностических рекомендаций, которые, в свою очередь, играют критически значимую роль в повышении качества оказания медицинской помощи людям [15]. Кроме того, мета-эпидемиология помогает тщательно изучать факторы, влияющие на качество результатов оригинальных исследований и системных обзоров в целых областях исследований. Так, J.A.A.G. Damen et al. [19] использовали исчерпывающий мета-эпидемиологический анализ для выявления связей между характеристиками и качеством валидационных исследований, предметом которых были прогностические модели в 10 клинических доменах, включая ССЗ.

later, meta-epidemiology has become recognized as a self-sufficient epidemiological approach. In 2017, for the first time, the recommendations on the conductance of meta-epidemiological studies were proposed in regard to systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [14].

Meta-epidemiology is based on a combination of two concepts: epidemiology and meta-analysis. Meta-epidemiology aims at (1) describing a distribution of information obtained in a framework of different studies and (2) prevention of errors, critical evaluation of methodology, and answering the question on whether data were generated properly. Meta-epidemiology allows to control meta-confounding factors in the same manner epidemiology can control traditional confounders [15].

From viewpoint of sociology of science, it seems interesting that meta-epidemiology has been developed with an aim to control the results of systematic reviews whereas ‘meta-meta-epidemiology’ is proposed to work with the results of the meta-epidemiological studies [16]. The introduction of this new term is an extraordinary example of a fractal development of scientific thought. The fractal can be further continued if we consider growing significance of studies in the field of metascience or science of science (SciSci) [17].

According to concept work of J.M. Bae [15], meta-epidemiology has several limitations. First of all, the results of the studies, which may be analyzed, are dichotomous and incompatible with continuous outcomes. Second, considering limited number of journals publishing works suitable for analysis, the statistical power of the method remains limited. Third, indirect comparisons cannot be made in meta-epidemiology. However, these limitations may be overcome and, to achieve that, new approaches are currently under development in the field of network meta-epidemiology [18].

Meta-epidemiology is crucially important for the development of proper clinical and diagnostic recommendations, which, in turn, play a critical role for an increase in the quality of healthcare delivery [15]. Besides, meta-epidemiology helps to carefully study facts affecting the quality of the results from original studies and systematic reviews of the entire fields. For example, J.A.A.G. Damen et al. [19] used a comprehensive meta-epidemiological analysis for an identification of the associations between the characteristics and quality of validation studies of prognostic models in 10 clinical domains including cardiovascular diseases. The analysis identified the following factors affecting the quality of the prognostic models: study design (case-control studies and cohort studies differently affected the quality of prognostic models); case-mix differences in the system of patient typology; continent where the model was validated; inclusion criteria; clinical conditions; number

Оказалось, что на качество прогностических моделей влияли дизайн исследования (исследования типа «случай-контроль» и когортные исследования по-разному влияли на качество прогностических моделей); различия в системе типологии больных по диагностически связанной группе; континент, где проводили валидизацию модели; критерии включения; клинические условия; количество центров, включенных в валидирующее исследование; различия в определении исходов и оценок; замены предикторов [19].

Мета-эпидемиология позволяет идентифицировать недостатки, присущие методологии не только отдельных исследований, но и сложившейся методологической парадигме и практике в целом. В частности, с помощью мета-эпидемиологического подхода было обнаружено, что наиболее частым методом обработки недостающих данных при прогностическом моделировании оказались подстановки и замены недостающих данных [20, 21]. При этом в области ССЗ в случае недостающих данных общепринятым оказалось проведение анализа завершённых случаев, в то время как в области прогнозирования смертности хирургических пациентов, исследователи, как правило, вносили «нормальные значения» там, где значения отсутствовали. Исследование J.A.A.G. Damen et al. [21] показало, что качество представления данных в исследованиях прогностических моделей до сих пор остается низким. На основе проведенного мета-эпидемиологического исследования авторы рекомендуют публиковать данные о прогностических моделях в соответствии с декларацией TRIPOD [22].

Еще одна область применения мета-эпидемиологического подхода — помощь в обнаружении потенциально ненужных и бесполезных клинических исследований, что помогает понять, какие направления исследований целесообразно поддерживать. Метод проверки потенциально ненужных клинических исследований был разработан именно с этой целью [23].

Поиск литературы, касающейся использования мета-эпидемиологического подхода в области кардиологии с использованием баз данных PubMed и Web of Science по ключевым словам «Meta-epidemiolog*» и «card*», показал малое количество исследований, посвященных этой теме в области ССЗ ($n = 10$). Таким образом, существует насущная потребность развивать и внедрять мета-эпидемиологический подход, особенно в области кардиологии с тем, чтобы полученные результаты можно было эффективно использовать для совершенствования помощи населению.

Многое остается за горизонтом событий относительно направлений развития мета-эпидемиологии и ее будущего. Однако понятно, что внедрение мета-эпидемиологического подхода требует глубоких знаний в области биомедицины, статистики и кибернетики, что является основанием для появления и развития новых специальностей и дисциплин. Кроме того, хотелось бы высказать предположение о том, что в будущем может значимо возрасти коллективное использование данных, полученных в ходе оригинальных исследований и

of centers included in a validation study; differences in the definitions of outcomes and assessments; and predictor substitutions [19].

Meta-epidemiology allows to identify disadvantages of methodology not only for individual studies, but also for the entire methodological paradigm and practice. In particular, meta-epidemiological approach demonstrates that imputations and substitutions are the most common methods of handling missing data in prognostic modelling [20, 21]. Moreover, in the field of cardiovascular disease, it is common to handle missing data by performing a complete case analysis, whereas in surgery-related studies of mortality prediction, 'normal' values are often filled where a value is missing. The study by J.A.A.G. Damen et al. [21] showed that the quality of data presentation in the studies of predictive models remains low. Based on meta-epidemiological study, authors recommend to publish data on prognostic models in accordance with TRIPOD declaration [22].

Another area of application of meta-epidemiological approach is an identification of potentially unnecessary clinical trials. It helps to better understand, which areas of research require support. To achieve this aim, the method of identifying potentially unnecessary clinical studies has been developed [23].

Search of literature on meta-epidemiological approach using databases PubMed and Web of Science with the keywords 'meta-epidemiolog*' and 'card*' generated low number of studies focusing on this subject in the field of cardiology ($n = 10$). Therefore, the development and implementation of meta-epidemiological approach is warranted, especially in the field of cardiology, to ensure an effective use of obtained results for improvement of healthcare.

A great deal remains beyond a horizon of events in regard to the trajectories of meta-epidemiology development and its overall future. However, it is clear that an implementation of meta-epidemiological approach requires deep knowledge in the fields of biomedicine, statistics, and cybernetics, which provide a basis for the development of new specialties and research disciplines. Besides, we assume that, in the future, sharing of data, obtained in the original studies and individual tests, will become significantly more common. Prerequisites for this are currently present. Probably, it will happen in the form of a widespread digital representation and sharing of deidentified individual data in a framework of transdisciplinary multi-domain cloud platforms. The access to the content of the platforms may be based on ranking the status of a researcher as well as on multi-level subscriptions requiring confirmation of qualification. In this case, both epidemiological and meta-epidemiological level of data coverage will be

индивидуальных тестирований. Предпосылки для этого видны уже сейчас. Возможно, это произойдет в виде широкого цифрового представления и обмена деидентифицированными индивидуальными данными в рамках трансдисциплинарных многодоменных облачных платформ, доступ к контенту которых будет осуществляться на основе ранжирования статуса исследователя и на основе многоуровневых подписок, требующих подтверждения квалификации. В этом случае будет достигнут как эпидемиологический, так и мета-эпидемиологический уровень охвата данных. Учитывая, что подобные платформы могут быть разработаны с элементами искусственного интеллекта и дополнены когнитивной графикой, они могут сыграть решающую роль в контроле качества биомедицинских исследований, выявлении локальных аномалий в распределении характеристик, обнаружении методологических ошибок, а также помочь с беспристрастной интерпретацией полученных результатов.

Мобильные технологии и здоровье населения

Последнее время в мире растет движение, названное Quantified Self, целью которого является использование имплантированных медицинских устройств и смартфонов, а также устройств и приложений мобильного здравоохранения (mHealth), позволяющих получать непрерывные физиологические данные в реальном времени [24].

Используя мобильные технологии, ученые стали внедрять электронные когорты (е-когорты) в традиционные продольные когортные исследования. Например, подобная е-когорта была разработана и внедрена во Фраммингемское исследование сердечно-сосудистых заболеваний с целью идентифицировать новые факторы риска ССЗ [25]. В этом продолжающемся в настоящее время исследовании используют новое приложение для смартфонов, цифровой тонометр с манжетой и умные часы, выданные всем участникам для регистрации фенотипических данных, таких как активность в течение дня, длительность сидячего положения, средняя частота сердечных сокращений и артериальное давление. Эти данные дополняют факторы риска ССЗ, уже учтенные в рамках Фраммингемского исследования [25]. Инновационный мобильный мониторинг позволил провести изучение экспозома — совокупности факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов [26]. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что телемедицинские системы с поддержкой взрослых пациентов с сердечной недостаточностью позволяют эффективно снижать длительность и частоту госпитализаций и смертность, как общую, так и от ССЗ [27]. Существует международный регистр данных суточного мониторинга артериального давления, полученных с помощью телемедицинской системы с использованием осциллометрического тонометра, позволяющего одновременно регистрировать несколько сосудистых биомаркеров. На сегодняшний день уже обследованы 1200 участников, у которых были

achieved. Considering that such platforms could be developed with the elements of artificial intelligence and cognitive graphics, they may play a role in control of the quality of biomedical studies, identification of local anomalies in distribution of characteristics, detection of methodological errors, and an assistance with unbiased interpretation of obtained results.

Mobile technologies and population health

During recent years, the Quantified Self movement has been growing aimed at the use of smartphones, implanted medical devices, and healthcare mobile applications (mHealth) allowing to acquire continuous physiological data in real time [24]. Based on mobile technologies, scientists began to implement electronic cohorts (e-cohorts) in traditional longitudinal cohort studies. For example, the e-cohort has been developed and implemented in the Framingham Heart Study to identify new cardiovascular risk factors [25]. This ongoing study used a new smartphone application, digital tonometer with a cuff, and a smart watch given to all participants to register phenotypical data such as an activity during a day, duration of a sedentary position, mean heart rate, and arterial blood pressure. These information supplement data on cardiovascular risk factors, already registered in the Framingham Heart Study [25].

An innovative mobile monitoring allowed to study the exposome, a combination of the environmental factors affecting the genetic regulation and individual development of the organisms [26]. Meta-analysis of randomized studies showed that telemedical systems with support of adult patients with heart failure allow to effectively decrease the duration and frequency of hospitalizations as well as both total and cardiovascular mortality [27]. There is an international register of data of 24-h blood pressure monitoring using the oscillometric tonometer providing simultaneous registration of several vascular biomarkers. A total of 1,200 participants have been examined and the data include mean 24-h systolic and diastolic blood pressure in the brachial artery and aorta, pulse wave velocity, and augmentation index. In this study, data of ambulatory analysis of the pulse wave contribute to an assessment of vascular health in individuals with cardiovascular risk [28].

However, the studies based on the use of mobile devices have the limitations. The limitations originate from the fact that the level of mobile device proficiency depends on age of participants. The younger participants usually have higher proficiency level in digital technologies and, simultaneously, they have better profile of cardiovascular risk factors. In 2016, less than 2/3 of participants of the Framingham Heart Study had smartphones [29].

получены такие данные, как среднее суточное систолическое и диастолическое давление в плечевой артерии и аорте, скорость пульсовой волны и индекс аугментации. При этом данные амбулаторного анализа пульсовой волны помогают оценивать состояние сосудистого здоровья у лиц с риском развития ССЗ [28].

Однако у исследований с привлечением мобильных устройств есть ограничения. Они связаны с тем, что уровень владения цифровыми технологиями зависит от возраста; молодые участники обычно владеют цифровыми технологиями лучше и одновременно имеют более благоприятный профиль факторов риска ССЗ. В 2016 г. менее 2/3 участников Фрамингемского исследования имели смартфоны [29].

Электронные медицинские карты как инструмент эпидемиологических исследований

Использование ресурсов электронных медицинских карт (eHealth) в мониторинге и поддержании сердечно-сосудистого здоровья на индивидуальном и популяционном уровне является многообещающим трендом в эпидемиологии [30, 31]. Гигантские объемы разнородных по своей природе данных (Big Data) в электронной медицинской документации начинают, с одной стороны, подрывать, а, с другой стороны, — революционизировать исследования и клинические практики в области ССЗ. Огромные массивы данных потенциально могут улучшить понимание причинности и классификации заболеваний, и это может непосредственно способствовать ранней трансляции и действенной аналитике в области улучшения здоровья и совершенствования здравоохранения [32]. Для раскрытия этого потенциала необходимо понимать стоящие вызовы. Значимыми вызовами в этой области являются следующие: качество и доступность данных, юридические и этические вопросы, технологии обмена данными, получение и поддержание доверия со стороны общества, разработка стандартов определения болезней, развитие масштабируемой инструментальной и аналитической базы, обучение специалистов, владеющих новыми междисциплинарными навыками [32].

В области Big Data многообещающими являются следующие направления: насыщение профилей здоровья и болезни информацией с момента рождения до смерти и с учетом молекулярных и социальных особенностей; ускорение понимания причинности заболеваний и их прогрессирования; открытие новых патогенетических механизмов и фенотипических проявлений болезней, значимых для успешного лечения; понимание здоровья и болезни на уровне популяций и системы здравоохранения в целом с формированием обратной связи, направленной на совершенствование существующих моделей исследований и оказания помощи [32].

Электронные медицинские карты могут быть использованы на ранних стадиях трансляционных исследований, например, в случаях естественного генного нокаута у людей. Геномные данные, полученные из электронной медицинской документации, могут помочь при разра-

Electronic medical records as a tool for epidemiological studies

Electronic medical records (eHealth) for monitoring and maintaining cardiovascular health at an individual and population-based levels is a promising trend in epidemiology [30, 31]. On the one hand, huge assemblies of heterogeneous in their nature data (Big Data) in the electronic medical documentation begin to disrupt and, on the other hand, to revolutionize the studies and clinical practices in the field of cardiovascular disease. Large data assemblies potentially may improve understanding of the causality and classification of the diseases and this can directly contribute to early translation and actionable analytics in the field of improvement of health and healthcare [32].

To fulfill this potential, it is necessary to understand the corresponding challenges. The following challenges seem significant in this area: data quality, data accessibility, legal and ethical questions, data exchange technologies, gaining and maintaining trust of the society, development of the standards for disease detection, development of scalable instrumental and analytical bases, and education of the specialists with new interdisciplinary skills [32]. In the field of Big Data, the promising activities consist in a saturation of health and disease profiles with information starting from the birth to the death including molecular and social data; better understanding of disease causality and progression; discovery of new pathogenetic mechanisms and phenotypical disease manifestations essential for a successful treatment; understanding of health and disease at the levels of population and overall healthcare system with a formation of feedback aimed to improve existing research models and care delivery [32].

Electronic medical charts maybe used at early stages of translational studies, for example, in cases of naturally occurring gene knockouts in humans. Genomic data acquired from the electronic medical documentation may be helpful for the development of approaches to target and precision therapies. At the later stages of translational studies, the electronic medical charts contribute to an integration of information on the outcomes into clinical practice; electronic healthcare allows also to continuously monitor multiple parameters in patients, which may increase a discrimination power of clinical epidemiological studies and improve healthcare [32].

Healthcare aimed at better health in local populations

English-language term 'cHealth' comes from the word 'health' and the prefix 'c', which is the first letter of the word 'community'. Therefore, cHealth means a combination of the approaches to health preservation

ботке подходов таргетной и прецизионной терапии. На поздних стадиях трансляционных исследований электронные медицинские карты помогают интегрировать информацию об исходах в клиническую практику; электронное здравоохранение также дает возможность непрерывно мониторировать множественные параметры у пациентов, что позволит увеличить разрешающую способность клинической эпидемиологии и здравоохранения [32].

Здравоохранение, ориентированное на улучшение здоровья местного населения

Англоязычный термин «сHealth» происходит от слова «health» (здоровье, здравоохранение) и приставки «с», являющейся начальной буквой слова «community» (сообщество, община, населенный пункт). Таким образом, «сHealth» означает совокупность подходов к сохранению здоровья на уровне сообщества, объединенного, чаще всего, по географическому принципу. Этот подход нельзя назвать новым, но, несмотря на его потенциальную действенность, он до сих пор мало распространен. Возможно, это обусловлено большой длительностью и масштабностью подобных проектов, требующих участия не только научного сообщества, но и общественности и властей.

Примером реализованных программ по поддержанию сердечно-сосудистого здоровья на локальном географическом уровне является финский опыт, полученный в Северной Карелии [33]. В США тоже есть опыт осуществления устойчивых программ, направленных на изменение факторов риска ССЗ и образа жизни на уровне отдельных округов. Так, благодаря проведению одной из таких программ в округе Франклин (штат Мэн) была снижена частота госпитализаций и смертность от ССЗ по сравнению с теми округами, в которых не проводили подобных программ. При этом результаты 40-летнего исследования в округе Франклин отличаются от результатов трех других американских программ, а именно программ здорового сердца в Стэнфорде, Миннесоте и Потакете, приведших к улучшению в отношении факторов риска, но никак не повлиявших на смертность. Отсутствие благоприятного влияния этих программ на сердечно-сосудистую смертность связывают с тем, что они не были интегрированы в первичное звено здравоохранения [1]. Чтобы поддержать продвижение программ на локальном уровне, Американская ассоциация сердца разработала руководство для местных общин [34], охватывающее вопросы здорового образа жизни, условий жизни и вмешательства со стороны системы здравоохранения, направленные на улучшение сердечно-сосудистого здоровья.

Выполнение проектов, ориентированных на улучшение здоровья местного населения, требует внимания государства и может быть реализовано в рамках частно-государственного партнерства и крупных бизнес-проектов. Разработку местных и международных рекомендаций в этой части можно только приветствовать. Однако эффективная разработка и внедрение подобных программ тре-

at a level of community. This approach is not new, but, despite its potential effectiveness, it is often unavailable, perhaps, due to long duration and immensity of such projects requiring involvement not only of a scientific community, but also authorities. Finnish experience gained in North Karelia is an example of the implemented programs aimed at maintaining cardiovascular health at a local geographical level [33]. The USA also has the experience of implementation of the sustainable programs aimed at changing the cardiovascular risk factors and lifestyle at a level of the individual counties. Indeed, as a result of completing the program in Franklin County, Maine, the frequency of hospitalizations and cardiovascular mortality were decreased compared with those in the counties, which had never had such programs. The results of the 40-year-long study in Franklin County differ from the results of three other American programs (the Stanford Five-City Project, the Minnesota Heart Health Program, and Pawtucket Heart Health Program) that led to improvement of the risk factors, but without any effect on mortality. The absence of a favorable effect of these programs on the cardiovascular mortality may be explained by the fact that they were not integrated with primary care in a sufficient manner [1]. To support implementation of the programs at a local level, the American Heart Association developed the recommendations for local communities [34] giving insights into the issues of a life style, living conditions, and healthcare interventions aimed at improvement of cardiovascular health.

Implementation of the projects contributing to an improvement of local population health requires the attention of governments and may be done in a framework of private-governmental partnership and large business projects. The development of local and international recommendations in this regard should be highly encouraged. However, the effective development and implementation of such programs requires a preliminary conductance of relevant epidemiological studies. In this regard, the Framingham Heart Study is the first and the longest longitudinal transgenerational cohort study that began in 1948 and is ongoing now. During the last decade, in a framework of the Framingham Heart Study, detailed cohort profiles have been created using omics technologies such as whole-genome sequencing, DNA methylation analysis, transcriptome analysis, high-throughput proteomics and metabolomics, and microbiome studies [35].

Social factors and cardiovascular predictors

Recognition of a significance of social risk factors and their integration into the models of morbidity and mortality permeated a new term called 'sHealth'

бует предварительного проведения соответствующих эпидемиологических исследований. В этом отношении показательным является Фрамингемское исследование сердечно-сосудистых заболеваний — первое и самое длительное продольное трансгенерационное когортное исследование, начавшееся в 1948 г. и продолжающееся до сих пор. В течение последнего десятилетия в рамках Фрамингемского исследования создают углубленные профили когорт, используя омиксные технологии, такие как полногеномное секвенирование, анализ метилирования ДНК, транскриптомный анализ, высокопроизводительная протеомика и метаболомика и исследования микробиома [35].

Социальные факторы и предикторы ССЗ

Признание значимости социальных факторов и их включение в модели заболеваемости и смертности нашло свое отражение в новом термине «sHealth» [1]. Несмотря на то, что роль социальных факторов в сердечно-сосудистом здоровье была известна давно, в этой области остаются неразрешенные вопросы.

Вызывающим тревогу социальным фактором риска, который стали системно изучать сравнительно недавно, является назначение неподходящих лекарственных препаратов. Новизна этого направления исследований подтверждается тем, что поиск по ключевым словам «potentially + inappropriate + medication + cardiovascular» в базе данных Web of Science Core Collection позволил найти 101 статью, самая ранняя из которых была опубликована в 2010 г. В англоязычной литературе за термином «потенциально неподходящее лекарство» закрепилась устойчивая аббревиатура «PIM» (potentially inappropriate medication). Если в Западной Европе и Северной Америке распространенность и факторы риска назначения и применения неподходящего лечения относительно активно изучали в течение последних нескольких лет [36], то в Центральной и Восточной Европе такие исследования остаются единичными [37].

В 2017 г. D.C.Muhlack et al. [36] опубликовали систематический обзор, целью которого был метаанализ когортных исследований, изучавших связь приема потенциально неподходящих лекарственных препаратов с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью. В этой работе изучали исследования, в которых лечение признавали неподходящим согласно различным критериям, в том числе критериям Бирса 1991, 1997, 2003 и 2012 гг. [38–47]. Оказалось, что в Европе распространенность назначения одного и более потенциально неподходящего препарата людям старшего возраста, проживающим дома, составляла 22,6%. Прием неподходящих препаратов был связан с 1,6-кратным увеличением смертности у пожилых пациентов [36]. Исследование D. Grina и V. Briedis [37] показало, что в Литве в зависимости от использованных критериев распространенность назначения потенциально неподходящих лекарственных препаратов варьировала от 24,1 и 25,9% по обновленным критериям Бирса 2003 и 2015 гг. [43, 48] до 57,2%, согласно критериям EU(7)-PIM [49]. Интересно,

[1]. Despite crucial role of the social risk factors in cardiovascular health has been known for a long time, the unsolved questions remain in this area.

A prescription of a potentially inappropriate medication (PIM) is a stirring alarm social risk factor, which attracted systematic studies relatively recently. The novelty of this area of studies is confirmed by the fact that search in Web of Science Core Collection database with the key words 'potentially + inappropriate + medication + cardiovascular' generated only 101 documents and the earliest of them was published in 2010. In Western Europe and North America, the prevalence and risk factors of prescription and administration of PIM have been actively studied during recent years [36], but, in Central and Eastern Europe, such studies remain a few [37].

In 2017, D.C.Muhlack et al. [36] published a systematic review aimed at providing meta-analysis of the cohort studies investigating associations of PIM use with cardiovascular events and mortality. Researchers analyzed the studies, which considered a treatment inappropriate based on various criteria including 1991, 1997, 2003, and 2012 Beers criteria [38,47]. Data showed that prevalence of an administration of one or more PIM to older community-dwelling people is as high as 22.6%. The use of PIM is associated with 1.6-fold increase in mortality in older patients [36]. The study by Grina D. Grina & V. Briedis [37] showed that, in Latvia, depending on the criteria used, prevalence of PIM administration varies from 24.1% and 25.9% according to 2003 and 2015 Beers criteria [43, 48] to 57.2% according to EU(7)-PIM criteria [49]. Interestingly, women have an increased risk of PIM administrations compared with that in men according to EU(7)-PIM criteria, but men have higher risk according to Beers criteria. Based on all criteria, benzodiazepines were the most frequently administered PIM [37].

Assessment and development of PIM criteria are ongoing and involve using the digital technologies and access to large databases providing information on drug administration and reimbursements. The study, conducted in Belgium and Sweden, showed that the work with electronic databases allows to assess the validity of subset of criteria in cardiovascular medicine and to study the associations of PIM administrations with the outcomes. Based on different PIM criteria, I. Ivanova et al. [50] showed a significant association between PIM administrations and clinical outcomes.

The immigration processes, actively ongoing in many regions of the world, also represent a social risk factor for the development of cardiovascular diseases and the significance of this risk factor became a subject of studies recently. For example, the studies showed that the prevalence of cardiovascular risk factors among Chinese immigrants in Australia is associated with the process of cultural assimilation [51]. A likelihood of hypertension

что женщины имели повышенный риск назначений неподходящих препаратов по сравнению с мужчинами по критериям EU(7)-PIM, но у мужчин риск был выше, чем у женщин по критериям Бирса. Согласно всем критериям, бензодиазепины были наиболее часто назначаемыми потенциально неподходящими лекарственными препаратами [37].

Оценка и выработка критериев потенциально неподходящих лекарств продолжается. В частности, для этого используют цифровые технологии и доступ к большим базам данных, в которых содержится информация о назначении лекарственных препаратов и об их льготном обеспечении. Работа с электронными базами данных позволила оценить обоснованность подбора критериев в части ССЗ и изучить связь с исходами в исследовании, проведенном в Бельгии и Швеции. Используя различные критерии потенциально неподходящих лекарственных средств, I. Ivanova et al. [50] показали статистически значимую связь между их назначением и клиническими исходами.

Иммиграционные процессы, активно протекающие во многих регионах мира, представляют собой еще один социальный фактор развития ССЗ, значимость которого стали изучать сравнительно недавно. Например, было показано, что в Австралии распространенность сердечно-сосудистых факторов риска среди иммигрантов из Китая ассоциирована с процессом культурной ассимиляции [51]. В сравнении с азиатами, рожденными в Австралии, вероятность того, что мигранты из Северо-Восточной Азии имеют гипертонию и/или гиперхолестеринемию, на 20–30% ниже; вероятность диабета у мигрантов из Юго-Восточной Азии на 46–46% выше. По сравнению с рожденными в Австралии азиатами, мигранты из Северо-Восточной Азии имеют меньшую вероятность наличия трех и более факторов риска ССЗ. У выходцев из Юго-Восточной Азии диабет, гипертония и гиперхолестеринемия наблюдаются при относительно низком индексе массы тела. Профиль факторов риска ССЗ мигрантов имеет тенденцию приближаться к такому у азиатов, рожденных в Австралии, по мере культурной ассимиляции, как в отношении благоприятных факторов (физическая активность), так и неблагоприятных факторов (курение среди женщин) [52]. По сравнению со студентами — не мигрантами, обучающимися в Кабо-Верде или Португалии, кабо-вердинские студенты, обучающиеся в университетах Португалии, имеют более высокие значения альбуминурии, артериального давления и скорости распространения пульсовой волны, что обусловлено менее здоровым образом жизни и худшими социально-экономическими условиями [53]. Более высокий риск ССЗ у мигрантов указывает на необходимость принимать меры по управлению модифицируемыми факторами риска, чтобы улучшить интеграцию и внедрить здоровый образ жизни. Минимизация риска ССЗ в популяции мигрантов может быть достигнута посредством усилий, направленных на сохранение здоровых сторон традиционного образа жизни, таких как нормальный индекс массы тела и низкая распростра-

and/or hypercholesterolemia in the migrants from Northeast Asia is lower by 20–30% compared with that in the Asians born in Australia; likelihood of diabetes in migrants from Southeast Asia is significantly higher (by 40–60%). Compared with Australian-born Asians, migrants from Northeast Asia have lower probability of having three and more risk factors for cardiovascular diseases. In the migrants from Southeast Asia, diabetes, hypertension and hypercholesterolemia were observed in association with relatively low body mass index. The profile of cardiovascular risk factors has a tendency to approximate that in the Australian-born Asians in the process of cultural assimilation in regard to both favorable (physical activity) and unfavorable factors (smoking among women) [52]. Other study showed that, compared with non-migrant medical students studying in Cabo Verde or Portuguese, Cabo Verde students studying in Portuguese universities have higher rates of albuminuria, higher values of blood pressure, and pulse wave velocity, which is caused by less healthy life style and less favorable social-economic conditions [53]. Higher cardiovascular risk in migrants necessitates measures for a management of modifiable risk factors to improve cultural integration and implement healthy life style. Cardiovascular risk in migrant population may be minimized through the efforts for preservation of healthy behaviors of traditional life style such as maintaining normal body mass index, avoiding smoking, and adoption of healthy life style typical for new country of residency such as high level of physical activity.

Among other unsolved question in the area of social risk factors for cardiovascular diseases, there is an unproven association between the social capital and health outcomes. In a scientific community, up to now, there is no agreement regarding what parameters of social capital should be taken into account. It hinders a comparison of the results obtained in different studies and attenuates evidence basis [54]. The questions regarding an introduction of the educational and social-economic features as risk factors in the algorithms for cardiovascular prediction and as adjustment variables in the models of clinical risk remain controversial [55].

The main challenge in studying the role of social factors in cardiovascular epidemiology is an infeasibility of randomized experiments elucidating the multifactorial mechanisms involved in the effects of the social life on health [56]. Despite this, new innovation approaches are under development for the modelling of the sophisticated dynamic systems overcoming this challenge [57]. Besides, there are quite large time windows between independent and dependent variables and between the action of the social factors and manifestation of their effects, which represents both scientific and political challenges. For example, Management and Budget Office

ненность курения, в дополнение к принятию здоровых аспектов образа жизни, характерных для новой страны проживания, таких как высокий уровень физической активности.

Среди других нерешенных вопросов в области социальных факторов риска ССЗ можно назвать недоказанную связь между величиной основных фондов социального назначения и здоровьем населения. В научном сообществе до сих пор не достигнуто согласие относительно того, какие характеристики общественного капитала необходимо учитывать. Это затрудняет сравнение результатов, полученных в разных исследованиях, и ослабляет доказательную базу [54]. Спорными остаются вопросы, касающиеся того, целесообразно ли вносить образовательный и социально-экономический статус в качестве факторов риска в алгоритмы прогнозирования ССЗ и в качестве поправок в модели клинического риска [55].

Основным вызовом при исследовании роли социальных факторов в эпидемиологии ССЗ является невозможность проведения рандомизированных экспериментов для изучения сложных многофакторных механизмов, посредством которых социальные факторы влияют на здоровье [56]. Несмотря на это, в настоящее время разрабатываются инновационные подходы к моделированию сложных динамических систем с целью преодоления этого вызова [57]. Кроме того, существуют весьма длительные временные окна между независимыми и зависимыми переменными, между действием социальных факторов и манифестацией их эффектов, что представляет собой как научный, так и политический вызов. Административно-бюджетное управление в США, например, обычно использует интервал времени длительностью пять лет или меньше для оценки эффектов проводимой политики [56], а этого бывает недостаточно. Более того, взаимопонимание между медиками и политиками, в целом, оставляет желать лучшего [58].

Заключение

Изменение образа жизни людей в индустриальном обществе, глобализация, процессы миграции, бурное развитие технологий и промышленности, в том числе фармацевтической, сопровождаются трансформацией старых и появлением новых факторов риска ССЗ, требующих непрерывного изучения и контроля. Революционные изменения в области биомедицинских технологий и эпидемиологических методов находят отражение в расширении международной терминологии. Учитывая, что новые термины рождаются на стыке трансформирующих направлений исследований, необходимо обновление и расширение российской терминологии в области эпидемиологических и смежных дисциплин наряду с внедрением новых биомедицинских технологий. Эпидемиологические исследования в области ССЗ необходимо планировать таким образом, чтобы полученные данные ложились в основу логически вытекающего социально значимого эпидемиологического проекта, направленного на улучшение здоровья населения.

in the USA usually uses the time interval lasting for five years or less to assess the effects of the implemented politics [56], but it is sometimes not enough. Moreover, mutual understanding between medical specialists and politicians generally is far from perfect [58].

Conclusions

Changes in the life style of people in the industrial society, globalization, migration processes, and explosive development of the technologies and industry including the pharmaceutical industry are accompanied by a transformation of the risk factors and emergence of the new factors requiring continuous studies and control. The revolutionary changes in the biomedical technologies and epidemiological methods reflect in growing international terminology. Considering that the new terms emerge at the junction of transforming areas of research, it is necessary to update and expand national terminology in the field of epidemiology and allied disciplines along with an implementation of biomedical technologies. Epidemiological studies in the field of cardiovascular medicine are to be planned in the manner ensuring continuance between obtained information and consequential socially significant epidemiological project aimed at improvement of population health.

Литература / References

1. Vasan R.S., Benjamin E.J. The future of cardiovascular epidemiology. *Circulation*. 2016;133(25):2626–2633. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023528.
2. Manrai A.K., Ioannidis J.P.A., Patel C.J. Signals among signals: prioritizing nongenetic associations in massive data sets. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(5):846–850. DOI: 10.1093/aje/kwz031.
3. Epimonitor. The Voice of Epidemiology. Outgoing SER President Sees “Gross Failure” to improve population health and calls for a more “Consequential Epidemiology”. Accessed on July 03, 2019. https://www.epimonitor.net/Consequential_Epidemiology.htm.
4. Galea S. An argument for a consequentialist epidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(8):1185–1191. DOI: 10.1093/aje/kwt172.
5. Keyes K., Galea S. What matters most: quantifying an epidemiology of consequence. *Annals of Epidemiology* 2015;25(5):305–311. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.01.016.
6. Khoury M.J., Gwinn M., Ioannidis J.P. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(5):517–524. DOI: 10.1093/aje/kwq211.
7. Pang H., Jia W., Hu Z. Emerging applications of metabolomics in clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(3):544–556. DOI: 10.1002/cpt.1538.
8. Ge X., Zheng L., Zhuang R., Yu P., Xu Z., Liu G. et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 2019; Jul. 3. DOI: 10.1093/advances/nmz064. Interventionist approaches to epidemiology.
9. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E., Giugliano G., Gargiulo G., Franzone A. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2017;38(39):2948–2956. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx342.
10. Zhuang R., Ge X., Han L., Yu P., Gong X., Meng Q. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes. Rev*. 2019;20(6):883–894. DOI: 10.1111/obr.12843.
11. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatista-Boyle B. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res*. 2015;116(3):448–455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
12. Halmos T., Suba I. Non-alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases. *Orv. Hetil*. 2017;158(52):2051–2061. DOI: 10.1556/650.2017.30936.
13. Naylor C.D. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ*. 1997;315(7109):617–619.
14. Murad M.H., Wang Z. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research. *BMJ. Evidence-Based Medicine*. 2017;22(4):139–142. DOI: 10.1136/ebmed-2017-110713.
15. Bae J.M. Meta-epidemiology. *Epidemiol. Health*. 2014;36:e2014019. DOI: 10.4178/epih/e2014019.
16. Trinquart L., Dechartres A., Ravaud P. Commentary: Meta-epidemiology, meta-meta-epidemiology or network meta-epidemiology? *Int. J. Epidemiol*. 2013;42(4):1131–1133. DOI: 10.1093/ije/dyt137.
17. Fortunato S., Bergstrom C.T., Börner K., Evans J.A., Helbing D., Milojević S. et al. Science of science. *Science*. 2018;359(6379): eaao0185. DOI: 10.1126/science.aao0185.
18. Salanti G., Higgins J.P., Ades A.E., Ioannidis J.P. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat. Methods Med. Res*. 2007;17(3):279–301. DOI: 10.1177/0962280207080643.
19. Damen J.A.A.G., Debray T.P.A., Pajouheshnia R., Reitsma J.B., Scholten R.J.P.M., Moons K.G.M. et al. Empirical evidence of the impact of study characteristics on the performance of prediction models: a meta-epidemiological study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026160. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026160.
20. Held U., Kessels A., Garcia Aymerich J., Basagaña X., Ter Riet G., Moons K.G. et al. Methods for handling missing variables in risk prediction models. *American Journal of Epidemiology*. 2016;184(7):545–551. DOI: 10.1093/aje/kwv346.
21. Janssen K.J., Vergouwe Y., Donders A.R., Harrell F.E. Jr., Chen Q., Grobbee D.E. et al. Dealing with missing predictor values when applying clinical prediction models. *Clin. Chem*. 2009;55(5):994–1001. DOI: 10.1373/clinchem.2008.115345.
22. Moons K.G., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P., Macaskill P., Steyerberg E.W. et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med*. 2015;162(1):W1–73. DOI: 10.7326/M14-0698.
23. Storz-Pfennig P. Potentially unnecessary and wasteful clinical trial research detected in cumulative meta-epidemiological and trial sequential analysis. *J. Clin. Epidemiol*. 2017;82:61–70. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.003.
24. Antman E.M., Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016;13(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.101.
25. McManus D.D., Trinquart L., Benjamin E.J., Manders E.S., Fusco K., Jung L.S. et al. Design and Preliminary Findings From a New Electronic Cohort Embedded in the Framingham Heart Study. *J. Med. Internet. Res*. 2019;21(3):e12143. DOI: 10.2196/12143.
26. Vineis P., Chadeau-Hyam M., Gmuender H., Gulliver J., Herceg Z., Kleinjans J. et al. The exposure in practice: Design of the EXPOSOMICS project. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2017;220(2):142–151. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.08.001.
27. Zhu Y., Gu X., Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev*. 2019;May24. DOI: 10.1007/s10741-019-09801-5.
28. Omboni S., Posokhov I., Parati G., Rogoza A., Kotovskaya Y., Arystan A. et al. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health ASSESSment Of The hypertENSive patients) Registry. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2019;21(8):1155–1168. DOI: 10.1111/jch.13623.
29. Fox C.S., Hwang S.J., Nieto K., Valentino M., Mutalik K., Massaro J.M. et al. Digital Connectedness in the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(4):e003193. DOI: 10.1161/JAHA.116.003193.
30. Schofield P., Shaw T., Pascoe M. Toward comprehensive patient-centric care by integrating digital health technology with direct clinical contact in Australia. *J. Med. Internet Res*. 2019;21(6):e12382. DOI: 10.2196/12382.
31. Treskes R.W., Wildbergh T.X., Schalijs M.J., Scherptong R.W.C. Expectations and perceived barriers to widespread implementation of e-Health in cardiology practice: Results from a national survey in the Netherlands. *Neth. Heart J*. 2019;27(1):18–23. DOI: 10.1007/s12471-018-1199-9.
32. Hemingway H., Asselbergs F.W., Danesh J., Dobson R., Maniadakis N., Maggioni A. et al. Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. *Eur. Heart J*. 2018;39(16):1481–1495. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx487.
33. Puska P. From Framingham to North Karelia: from descriptive epidemiology to public health action. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010;53(1):15–20. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.01.003.
34. Pearson T.A., Palaniappan L.P., Artinian N.T., Carnethon M.R., Criqui M.H., Daniels S.R. et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation*. 2013;127(16):1730–1753. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828f8a94.
35. Andersson C., Johnson A.D., Benjamin E.J., Levy D., Vasan R.S. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019;May 7. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5.
36. Muhlack D.C., Hoppe L.K., Weberpals J., Brenner H., Schöttker B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age with Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2017;18(3):211–220. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.11.025.
37. Grina D., Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2017;42(2):195–200. DOI: 10.1111/jcpt.12494.
38. Beers M.H., Ouslander J.G., Rollinger I., Reuben D.B., Brooks J., Beck J.C. Explicit criteria for determining inappropriate medica-

- tion use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch. Intern. Med.* 1991;151:1825–1832. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019.
39. Beers M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch. Intern. Med.* 1997;157(14):1531–1536. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440350031003.
40. The National Committee for Quality Assurance. HEDIS 2016 final NDC lists – Use of high-risk medications in the elderly (DAE). Accessed August 1, 2016. <http://www.ncqa.org/hedis-quality-measurement/hedis-measures/hedis-2016/hedis-2016-ndclicense/hedis-2016-final-ndc-lists>.
41. Stolar M.H. Drug use review: Operational definitions. *American Journal Hospital Pharmacy.* 1978;35(1):76–78. DOI: 10.1093/ajhp/35.1.76.
42. Fastbom J., Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: The Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging.* 2015;32(3):189–199. DOI: 10.1007/s40266-015-0242-4.
43. Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E., Waller J.L., Maclean J.R., Beers M.H. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(22):2716–2724. DOI: 10.1001/archinte.163.22.2716.
44. McLeod P.J., Huang A.R., Tamblyn R.M., Gayton D.C. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *CMAJ.* 1997;156(3):385–391.
45. Elliott R.A. Problems with medication use in the elderly: An Australian perspective. *J. Pharm. Pract. Res.* 2006;36(1):58–66. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2006.tb00889.x.
46. Roughead E.E., Anderson B., Gilbert A.L. Potentially inappropriate prescribing among Australian veterans and war widows/widowers. *Intern. Med. J.* 2007;37(6):402–405. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01316.x.
47. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012;60(4):616–631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
48. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015;63(11):2227–2246. DOI: 10.1111/jgs.13702.
49. Renom-Guiteras A., Meyer G., Th`rman P.A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015;71(7):861–875. DOI: 10.1007/s00228-015-1860-9.
50. Ivanova I., Elseviers M., Wettermark B., Schmidt Mende K., Vander Stichele R., Christiaens T. Electronic assessment of cardiovascular potentially inappropriate medications in an administrative population database. *BCPT.* 2019;124(1):62–73. DOI: 10.1111/bcpt.13095.
51. Jin K., Gullick J., Neubeck L., Koo F., Ding D. Acculturation is associated with higher prevalence of cardiovascular disease risk-factors among Chinese immigrants in Australia: Evidence from a large population-based cohort. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017;24(18):2000–2008. DOI: 10.1177/2047487317736828.
52. Guo S., Lucas R.M., Joshy G., Banks E. Cardiovascular disease risk factor profiles of 263,356 older Australians according to region of birth and acculturation, with a focus on migrants born in Asia. *PLoS One.* 2015;10(2):e0115627. DOI: 10.1371/journal.pone.0115627.
53. Tavares L., Calhau C., Pol`nia J. Assessment of cardiovascular risk and social framework of Cape Verdean university students studying in Portugal. *Rev. Port. Cardiol.* 2018;37(7):577–582. DOI: 10.1016/j.repc.2017.09.027.
54. Choi M., Mesa-Frias M., Nuesch E., Hargreaves J., Prieto-Merino D., Bowling A. et al. Social capital, mortality, cardiovascular events and cancer: a systematic review of prospective studies. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(6):1895–1920. DOI: 10.1093/ije/dyu212.
55. Hamad R., Nguyen T.T., Bhattacharya J., Glymour M.M., Rehkopf D.H. Educational attainment and cardiovascular disease in the United States: A quasi-experimental instrumental variables analysis. *PLoS Med.* 2019;16(6):e1002834. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002834.
56. Braveman P., Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep.* 2014;129(2):19–31. DOI: 10.1177/003335491412915206.
57. Currie D.J., Smith C., Jagals P. The application of system dynamics modelling to environmental health decision-making and policy – a scoping review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):402. DOI: 10.1186/s12889-018-5318-8.
58. Alderwick H., Gottlieb L.M. Meanings and misunderstandings: a social determinants of health lexicon for health care systems. *Milbank Quarterly.* 2019;97(2):407–419. DOI: 10.1111/1468-0009.12390.

Информация о вкладе авторов

Анфиногенова Я.Д. — концепция обзора, сбор и анализ литературы, написание черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Трубачева И.А. — концепция обзора, ревизия черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Серебрякова В.Н. — ревизия черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Попов С.В. — ревизия черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Анфиногенова Яна Джоновна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение популяционной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1106-0730.

E-mail: cardio.intl@gmail.com.

Трубачева Ирина Анатольевна, д-р мед. наук, заведующий отделением популяционной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1063-7382.

E-mail: tia@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Anfinogenova Y.J. — development of the concept for the review; search and analysis of literature; writing the draft of the manuscript; and final approval of the last version of the manuscript for publication.

Trubacheva I.A. — concept of the review; contribution to revising the draft of the article; and final approval of the last version of the manuscript for publication.

Serebryakova V.N. — contribution to revising the draft of the article and final approval of the last version of the manuscript for publication.

Popov S.V. — contribution to revising the draft of the article and final approval of the last version of the manuscript for publication.

Information about the authors

Yana J. Anfinogenova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1106-0730.

E-mail: cardio.intl@gmail.com.

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1063-7382.

E-mail: tia@cardio-tomsk.ru.

Victoria N. Serebryakova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, High-Tech Medical Care, and



Серебрякова Виктория Николаевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: vsk75@yandex.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Анфиногенова Яна Джионовна**, e-mail: cardio.intl@gmail.com.

Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: vsk75@yandex.ru.

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Yana J. Anfinogenova**, e-mail: cardio.intl@gmail.com.

Поступила 16.09.2019
Received September 16, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48>
УДК 616.379-008.61: 612.349.8

Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы

Е.В. Белик¹, О.В. Груздева^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Аннотация

Развитие инсулинорезистентности (ИР), диагностируемой более чем у половины пациентов кардиологического профиля, принято считать негативным фактором, способствующим дальнейшему усугублению имеющихся метаболических нарушений и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в последнее время появляются немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что около четверти лиц с ожирением имеют благоприятный прогноз ССЗ. Эти данные позволили предположить, что для пациентов высокого риска ИР является своеобразным защитным механизмом, препятствующим повреждению органов и тканей сердечно-сосудистой системы. В настоящем обзоре отражены потенциальные защитные механизмы ИР и возможности их клинического применения при выборе тактики лечения пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и трудно контролируемой гипергликемией.

Ключевые слова:	инсулинорезистентность, ожирение, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Белик Е.В., Груздева О.В. Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48 .

Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use

Ekaterina V. Belik¹, Olga V. Gruzdeva^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

Abstract

Insulin resistance, diagnosed in more than half of cardiac patients, is considered to be a negative factor contributing to further exacerbation of existing metabolic disorders and the progression of cardiovascular diseases (CVD). However, recently, scarce data emerged suggesting that about a quarter of obese people have a favorable prognosis of CVD. These data allowed us to make an assumption that insulin resistance in high-risk patients may represent some kind of a protective mechanism that prevents damage to the organs and tissues of the cardiovascular system. This review discusses the potential protective mechanisms of insulin resistance and the possibilities of their clinical use in choosing the treatment tactics in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, and poorly controlled glycemia.

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Keywords:	insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Belik E.V., Gruzdeva O.V. Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48 .

Введение

Инсулинорезистентность (ИР) традиционно рассматривается как фактор, увеличивающий вероятность возникновения и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, по данным ряда авторов, частота ее выявления у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в госпитальном периоде заболевания колеблется от 68 до 77% [1–3], при этом факт наличия у пациента ИР ассоциирован с риском возникновения осложнений как на раннем госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения. ИР тесно связана с сердечной недостаточностью (СН), наиболее частой причиной летальности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а диабет, в свою очередь, является основным сопутствующим заболеванием у больных с СН [4–8]. При выборе тактики ведения кардиологических пациентов с ИР необходимо учитывать множество факторов, таких как стадия, длительность заболевания, сопутствующие патологии, а также индивидуальные особенности фенотипа. Так, по данным литературы, около 25% лиц с ожирением не являются инсулинорезистентными и считаются метаболически здоровыми [9–12], и, несмотря на высокий индекс массы тела (ИМТ), у них нормальные липидные профили и, в целом, благоприятный прогноз ССЗ [13].

Особое пристальное внимания требуют пациенты с ИР, имеющие избыточный вес или страдающие ожирением с рефрактерной гипергликемией из-за невозможности коррекции образа жизни для нормализации энергетического метаболизма. Для данной категории больных все чаще ставится под сомнение устоявшееся суждение о том, что ИР, вследствие оказываемых неблагоприятных эффектов, необходимо нивелировать всеми доступными способами. Напротив, в последнее время появляются предположения о том, что именно у таких пациентов высокого риска ИР является физиологическим защитным механизмом, препятствующим повреждению тканей сердечно-сосудистой системы. Поэтому преодоление ИР для снижения гипергликемии, вероятно, влечет за собой возникновение неблагоприятных исходов.

Таким образом, необходимо изучение потенциальных механизмов, лежащих в основе возможных протективных эффектов ИР, их клинического значения для выбора тактики лечения и стратификации риска, особенно у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и рефрактерной гипергликемией.

Механизмы негативного влияния инсулинорезистентности

Регуляция чувствительности к инсулину является эволюционно обусловленным механизмом нормального

функционирования организма, поскольку циркадные ритмы, а также возрастные, сезонные и другие особенности энергетического метаболизма требуют возможности варьирования чувствительности к инсулину для обеспечения оптимального распределения питательных веществ между органами и тканями. Например, при кратковременном избыточном питании скелетные и сердечные мышцы демонстрируют проявление временной ИР в качестве физиологической адаптации для перенаправления избыточного количества питательных веществ для хранения в жировой ткани [14].

В то же время ИР считается одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования ССЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), дисфункцию левого желудочка и СН, которая считается причиной ИР и ассоциирована с повышенным риском развития СД 2-го типа. Предполагается, что у пациентов с ССЗ и ИР, обусловленной нарушениями сигналинга инсулина, в основе развития СН лежит множество факторов. К ним относят малоподвижный сидячий образ жизни, симпатическую гиперактивность, эндотелиальную дисфункцию, сниженную мышечную массу скелетной мускулатуры, а также потенциальное влияние циркулирующих провоспалительных цитокинов на периферическую чувствительность к инсулину.

При наличии у пациента с СД 2-го типа таких эффектов инсулина, как повышение реабсорбции Na^+ и накопление Na^+ и Ca^{2+} и жидкости в почечных канальцах, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов ускоряет прогрессирование атеросклероза и усложняет клиническую картину СН. Тем не менее, СД 2-го типа был признан основной причиной СН более века назад, когда она считалась «частым и примечательным осложнением сахарного диабета», и уже тогда было высказано предположение, что «по болезни сердца при сахарном диабете можно проследить аномалии в метаболизме» [15]. При сочетании вышеперечисленных факторов замыкается порочный круг, в котором СН, ИР и СД 2-го типа, оказывая одновременное влияние, ухудшают течение и прогноз заболеваний. При этом терапия инсулином или тиазолидионами, самостоятельно либо в комбинации, способна привести к ухудшению функционирования органов сердечно-сосудистой системы. Известно, что тиазолидиндионы могут взаимодействовать с инсулином и увеличивают поступление глюкозы в кардиомиоциты, приводя к метаболической кардиомиопатии. Поэтому комбинация инсулина с тиазолидиндионами у лиц с положительным энергетическим балансом должна применяться с осторожностью, поскольку существует риск прогрессирования застойной СН вследствие эффекта задержки жидкости у обоих препаратов.

ИР способна оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых обсуждаются модуляция активности симпатической нервной системы (СНС), нарушение эндотелиального гомеостаза, прямое влияние на проксимальные канальцы нефронов и функционирование гепатоцитов.

Предполагается, что инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. В дальнейшем происходит его взаимодействие с инсулиновыми рецепторами (IR), расположенными на поверхности нейронов, что вызывает угнетение парасимпатической нервной системы (ПНС) и стимуляцию СНС [16]. При этом прямое воздействие инсулина на фоне гипергликемии может способствовать гиперактивации СНС, что приводит к возрастанию сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов и формированию либо дальнейшему прогрессированию АГ. Кроме того, известно о способности инсулина повышать плазменные уровни норадреналина, вызывая дезактивацию ПНС, увеличение значений АД и частоты сердечных сокращений.

Поскольку эндотелиальные клетки считаются ответственными за возникновение как микро-, так и макрососудистых осложнений диабета, особый интерес вызывает изучение их потенциальной роли в развитии повреждений органов. Эндотелиоциты отделяют циркулирующую кровь от прилегающих тканей и координируют поступление растворенных веществ и лекарственных препаратов из крови в ткани [17]. При ИР вазодилатация, обусловленная эндотелиальным синтезом NO, снижена на 40-50%.

Немаловажную роль ИР играет в развитии ССЗ у пациентов с заболеваниями почек [18], поскольку инсулин вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} . Данное свойство объясняется ингибированием мембранных Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФ-азы и Na^+ - K^+ -АТФ-азы с последующей аккумуляцией этих ионов в сосудистой стенке, что приводит к усилению чувствительности рецепторов сосудов к местному влиянию вазоконстрикторов. Кроме увеличенной реабсорбции ионов Na^+ и воды в почечных канальцах, инсулин вызывает угнетение калий-уреза и глюкозурии, что повышает объем циркулирующей крови (ОЦК) и сердечный выброс.

ИР также вызывает нарушение функционирования печени: повышается синтез и секреция глюкозы в кровь, распад гликогена, а его образование и накопление, напротив, угнетаются [19]. При этом ожирение, часто сопутствующее ИР, приводит к усилению поступления СЖК в кровь, в результате чего в системе портальной вены образуются токсичные радикалы, что ведет к воспалительным процессам в печени. Для ингибирования липолиза / активации липогенеза, глюконеогенеза в печени и поглощения глюкозы в чувствительных к инсулину клетках через активацию транспортера глюкозы GLUT4 требуются различные уровни инсулина для эффективной передачи сигналов через их рецепторы. В настоящее

время наиболее вероятным объяснением является активация различных сигнальных путей инсулина в разных тканях, таких как путь PI3K-Akt, по сравнению с путем MAP-киназы [20]. Инсулин стимулирует транспорт глюкозы по каноническому пути PI3K-Akt, тогда как липолиз подавляется посредством Akt-независимого подавления протеинкиназы A [21]. Еще одна концепция заключается в селективной резистентности к инсулину. Действительно, ИР влияет на поглощение глюкозы, но не влияет на ChREBP- β -зависимый липогенез *de novo* [22].

Теория инсулин-индуцированного метаболического стресса

Преодоление ИР и СД 2-го типа с применением высоких доз инсулина у лиц с гипергликемией и ожирением в ряде случаев не оказывает ожидаемых положительных эффектов. Напротив, данная тактика способна привести к повышению риска перегрузки питательными веществами миокарда и развитию глюколипотоксичности, которая, в свою очередь, может вызывать повреждение клеток и их гибель. Наблюдаемая ситуация вызывает особый клинический интерес, в связи с чем было предположено существование так называемого инсулин-опосредованного метаболического стресса.

Известно, что в физиологических условиях взаимосвязь между свободными жирными кислотами (СЖК) и уровнем глюкозы в крови четко отрегулирована: натощак уровень глюкозы низкий, а СЖК повышены из-за их высвобождения из жировой ткани.

После приема пищи уровни глюкозы и инсулина в крови повышаются, а уровни СЖК снижаются вследствие подавления инсулином липолиза. Миокард способен адаптироваться к преобладающему источнику питательных веществ, регулируя метаболизм глюкозы и СЖК: высокие уровни СЖК во время голодания подавляют поглощение и окисление глюкозы миокардом, сохраняя ее для мозга [23]. При СД 2-го типа эта взаимосвязь нарушается, уровни глюкозы и СЖК одновременно повышаются, приводя к глюколипотоксичности, способствующей повреждению клеток [24].

Повышение уровней СЖК в крови – наиболее ранний маркер ИР, появляющийся задолго до развития СД 2-го типа, поскольку снижение чувствительности к инсулину ведет к накоплению циркулирующих СЖК. Избыточные уровни СЖК, в свою очередь, стимулируют перекисное окисление липидов в мембранах клеток, повышают экспрессию медиаторов воспаления, способствуют угнетению β -окисления ЖК, что приводит к аккумуляции ацил-КоА и ацилкарнитина; блокированию Na^+ , K^+ -АТФазы и увеличению содержания Na^+ и Ca^{2+} внутри клеток; а также уменьшению опосредованного инсулином транспорта глюкозы внутри клетки.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали снижение активности GLUT-4 в кардиомиоцитах и, напротив, повышение активности разобщающих протеинов UCP-2 и UCP-3. Повышенный уровень СЖК угнетает окисление и утилизацию глюкозы мышцами [25], особенно на уровне пируватдегидрогеназы, усиливая

глюконеогенез и способствуя развитию гипергликемии [26, 27].

В клетках печени из СЖК образуются атерогенные липопротеины, что нарушает инсулин-рецепторное взаимодействие, конкурируя на уровне субстратов и ингибируя пострецепторную передачу инсулинового сигнала, потенцируя развитие ИР. В β -клетках поджелудочной железы при повышенном содержании СЖК происходит разобщение окислительного фосфорилирования, а также запуск апоптоза [28]. Известно, что β -клетки наиболее чувствительны к глюколипотоксичности, так как экспрессируют инсулин-независимый GLUT2, который быстро восстанавливает гомеостаз глюкозы [29]. В ситуациях, когда ИР, защищая от поступления избытка питательных веществ в клетки, перекрывается высокими дозами инсулина, говорят об инсулин-опосредованном метаболическом стрессе. Сердце и скелетная мускулатура, экспрессирующие инсулин-зависимый GLUT4, способны защищать себя от глюколипотоксичности посредством ИР, ограничивающей поступление глюкозы в клетки [30], таким образом, индукция ИР в условиях постоянного избытка питательных веществ может защищать жизненно важные органы и ткани от повреждений [31–33].

В последнее время возрос интерес к роли воспаления при кардиомиопатии и ишемии/реперфузии [34]. Показано, что в связи с инсулин-индуцированным метаболическим стрессом за счет увеличения метаболизма глюкозы, СЖК, церамидов и повышения выработки АФК, цитозольный ацетил-КоА и малонил-КоА активируются воспалительные процессы, приводя к стрессу эндоплазматического ретикулума и стеатозу, клетки переходят в энергосберегающее состояние, аккумулируя липиды и гликоген [35]. В итоге, перегрузка питательными веществами приводит к метаболическому стрессу, вызывающему повреждение клеток либо их гибель, а также активацию воспалительных процессов.

Большинство пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной гипергликемией страдают избыточным весом или ожирением, не обладают достаточной мотивацией для изменения образа жизни. Преодоление ИР посредством снижения содержания глюкозы в совокупности с избыточным поступлением нутриентов в уже и так перегруженные ткани у данной категории больных может способствовать усугублению повреждающего воздействия инсулин-опосредованного метаболического стресса. Так, применение умеренных доз инсулина у таких лиц привело к резкому увеличению содержания триглицеридов миокарда [36].

Показано, что преодоление ИР негативно влияет на инсулин-чувствительные печень [37] и жировую ткань. Так, гипергликемия может усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов и адипокинов висцеральной жировой ткани у лиц с ожирением [38], а значит, инсулин-индуцированный метаболический стресс наблюдается и в этой ткани. Повреждение жировой ткани, в свою очередь, способно повреждать сердце и сосуды за счет усиленной секреции медиаторов воспаления [39]. Получается, что ИР защищает от метаболического стресса,

вызванного чрезмерной нагрузкой питательными веществами. Необходим поиск альтернативных методов снижения гликемии посредством разгрузки миокарда и эндотелия от питательных веществ для улучшения сердечно-сосудистых исходов, поскольку будет уменьшена потребность в защите от ИР, однако преодоление ИР без снижения питательной нагрузки лишь усугубит метаболический стресс.

Инсулинорезистентность как защитный механизм

По мнению ряда авторов, ИР является физиологически значимым эволюционным механизмом, способствующим выживанию в определенных условиях, таких как голодание, травма, воспалительные и онкологические процессы, посредством сохранения глюкозы для различных биосинтетических процессов, в частности, продуцирования NADPH, нуклеотидов в пентозофосфатном пути и оксалоацетата для анаплероза. При данных процессах общее окисление глюкозы с помощью цикла трикарбоновых кислот снижено, а энергетические потребности обеспечиваются за счет окисления жирных кислот и кетонных тел. Однако при ожирении употребление пищи, содержащей большое количество липидов, может приводить к развитию воспалительного и окислительного ответа и пролиферации/росту адипоцитов. Данные процессы частично обратимы лишь до определенной степени, в дальнейшем хроническая воспалительная реактивность в сочетании с ИР ведет к постоянным изменениям и повреждениям, что вызывает развитие и прогрессирование СД 2-го типа.

Существуют данные относительно благоприятной роли ИР при воспалительных процессах, запускающих реакции «респираторного взрыва», резко повышающих поглощение глюкозы и кислорода активированными фагоцитами для реализации ими своей антибактериальной активности в течение 50–120 с от начала процесса фагоцитоза. Считается, что наблюдаемое усиленное поступление глюкозы к нейтрофилам и макрофагам обусловлено физиологическим механизмом ИР, который кратковременно ограничивает поступление глюкозы к миоцитам и адипоцитам [40].

Кроме того, имеются данные относительно неоднородного поступления питательных веществ в различные ткани в зависимости от их чувствительности к инсулину. Так, например, показано, что развитие ИР легче предупредить в миокарде, чем в скелетных мышцах [41, 42]. Эти различия могут быть обусловлены различиями путей передачи сигналов, посредством которых происходит развитие ИР в данных тканях [43, 44]. Понимание различий этих механизмов имеет принципиальное значение при назначении инсулина с целью коррекции ИР у пациентов с СД 2-го типа, поскольку необходимо учитывать, что ткани с наименьшей ИР будут в большей степени подвержены инсулин-индуцированному метаболическому стрессу. Больные СД 2-го типа в проведенных D. Jagasia et al. и T. Utriainen et al. исследованиях, вероятно, демонстрировали хорошую инсулин-чувствительность миокарда при применении высоких доз экзоген-

ного инсулина [41, 42], однако в одном из исследований экзогенный инсулин приводил к усилению поглощения глюкозы миокардом в три раза на фоне отсутствия компенсаторного снижения поглощения СЖК. Это может свидетельствовать о возможности преодоления ИР посредством высокой дозы экзогенного инсулина для усиленного поступления избыточного количества питательных веществ в сердце, что повышает риск повреждения кардиомиоцитов питательными веществами [41].

Считается, что миокард пациентов с СД 2-го типа резистентен к кардиопротекции ишемического прекодиционирования, поскольку нарушена передача сигнала инсулина фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (PKB или Akt). Однако исследования на людях и животных показали, что миокард способен продемонстрировать повышенную передачу сигналов посредством PI3K-Akt, но все же устойчив к кардиопротекции с помощью ишемического прекодиционирования или посткодиционирования. T.M. Fullmer et al. с использованием препарата Langendorff перфузировали *ex vivo* сердца мышей дикого типа и мышей, у которых отсутствуют рецепторы инсулина (IR) в кардиомиоцитах (CIRKO) или во всех клетках сердца (TIRKO). Их подвергали кардиозащите с помощью ишемического прекодиционирования (3 цикла с 5-минутной ишемией с последующим 5-минутным перерывом перед 30-минутным периодом без ишемии, а затем реперфузия через 45 мин) в присутствии или в отсутствии 1 нмоль/л инсулина. Авторами было получено, что инсулин полностью отменял кардиозащиту с помощью ишемического прекодиционирования в сердцах мышей дикого типа, но не мышей с отсутствием рецепторов инсулина. Полученные данные позволили предположить, что применение инсулина во время предварительного кондиционирования у мышей приводило к потере кардиозащиты от ишемии/реперфузии, вызванной предварительным кондиционированием. Кроме того, наблюдаемые эффекты могут быть связаны с повышением содержания гликогена в сердце до ишемического события, что говорит о влиянии избытка инсулина на усугубление миокардиального повреждения посредством механизма токсичности питательных веществ [45].

Также существует мнение, что ИР способна ускорять снижение массы тела благодаря активации β -окисления СЖК на фоне сниженного поступления глюкозы в клетку для поддержания необходимого уровня энергии инсулинозависимых клеток, что приводит к снижению жировой массы [46].

Кроме того, показано, что введение глюкозы в окислительные пути с помощью либерального применения инсулина лишает организм глюкозы для синтетических и антиоксидантных путей, что подтверждается полученными M.P. Casaer et al. результатами исследования, согласно которым поздняя инициация парентерального питания у тяжелобольных пациентов была взаимосвязана с более низкими показателями инфузии инсулина, более быстрым восстановлением и меньшим количеством осложнений по сравнению с ранним началом парентерального питания [47].

Таким образом, несмотря на перечисленные неблагоприятные эффекты, следует принимать во внимание и защитные механизмы ИР. В то же время необходимо учитывать возможность реализации негативного влияния ИР, приводящего к развитию АГ, дислипидемии и СД 2-го типа, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения тонких механизмов воздействия на ИР для снижения вероятности отмены протективного влияния ИР.

Инсулинорезистентность и безопасность инсулинотерапии

Однозначного мнения относительно вреда или пользы заместительной инсулиновой терапии в настоящее время нет, поскольку у пациентов с поздним естественным течением заболевания, с тяжелым дефицитом эндогенной секреции инсулина применение инсулина необходимо в качестве единственного эффективного подхода для снижения уровня гликемии. Также для пациентов с нормальным весом, скрытым аутоиммунным диабетом и лиц, способных достичь нормального энергетического баланса, инсулиновая терапия считается безопасным вариантом. Кроме того, короткий курс инсулина может быть полезен для достижения быстрого гликемического контроля и улучшения функции β -клеток у пациентов с впервые возникшим СД 2-го типа [48]. Однако у лиц с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа с рефрактерной гипергликемией преодоление ИР не следует сочетать с очень агрессивными гликемическими мишенями. Инсулин следует применять в сочетании с другими агентами, которые имеют механизмы действия, снижающие нагрузку питательных веществ.

Недавно проведенные популяционные исследования демонстрируют, что даже после коррекции нескольких факторов риска у пациентов с СД 2-го типа, получавших инсулин, по-прежнему наблюдался повышенный риск смертности [49–51]. Исследование DIGAMI 2 с использованием общей когорты в качестве эпидемиологической базы данных также показало, что инсулиновая терапия с момента выписки из больницы была связана со значительно повышенным риском сочетания смертности, повторного ИМ или инсульта (ОР 1,78 [95% ДИ 1,14–2,40]) [52].

Таким образом, преодоление ИР у пациентов с СД 2-го типа с помощью гипогликемических препаратов, таких как инсулин, может приводить к нивелированию действия защитного механизма, поскольку ткани больше не будут защищены от избыточного поступления питательных веществ. Относительно сердца это может вызывать так называемую диабетическую кардиомиопатию с повышенным риском СН, аритмий и сердечной смерти, в том числе снижение выживаемости после перенесенного ИМ. Соответственно, предполагается, что миокард «защищен» от глюколипотоксичности с помощью ИР, а лечение пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа большим количеством экзогенного инсулина может нивелировать этот защитный механизм против

проникновения глюкозы, обеспечивая все условия для глюколипотоксичности.

Это подтвердилось результатами лечения пациентов с СД 2-го типа с помощью экзогенного инсулина в течение 10 дней, что увеличило содержание липидов миокарда на 80%, уровень которых был положительно связан с начальной концентрацией глюкозы [53]. Кроме того, кратковременная гиперинсулинемия и гипергликемия у здоровых лиц вызывали увеличение содержания липидов в миокарде, таким образом, гиперинсулинемия вместе с гипергликемией могут способствовать накоплению липидов в сердце [54].

Альтернативные методы снижения гипергликемии при СД 2-го типа с ожирением и трудно контролируемой гипергликемией

Помимо рекомендаций по изменению образа жизни и пищевых привычек, широко обсуждается безопасность применения сенситизаторов инсулина у пациентов высокого риска с СД 2-го типа, поскольку их эффекты могут оказывать благоприятное либо негативное влияние в зависимости от механизма их действия и взаимодействий с другими агентами, такими как инсулин. Наиболее эффективными сенситизаторами инсулина с известным механизмом действия являются тиазолидиндионы (TZD), которые должны защищать сердце и скелетные мышцы от глюколипотоксичности. Они увеличивают распределение избытка питательных для «инертных» запасов триглицеридов в жировой ткани и должны также способствовать внутриклеточной детоксикации питательных веществ путем активации АМР-киназы (АМРК) и, следовательно, окислению питательных веществ [36, 55, 56]. Помимо контроля гликемии, эти эффекты способствуют уменьшению метаболического повреждения тканей сердечно-сосудистой системы [57]. Однако в исследовании ACCORD большинство пациентов принимали TZD, а пациенты, продемонстрировавшие плохие результаты и трудно контролируемую гликемию, с высокой долей вероятности, принимали инсулин [58]. Предполагается, что TZD у этих пациентов высокого риска могут взаимодействовать с инсулином, увеличивая поступление глюкозы в кардиомиоциты, что приводит к усилению инсулин-индуцированного метаболического стресса в сердце (метаболическая кардиомиопатия). Очевидно, что комбинация TZD и инсулина должна использоваться с осторожностью у пациентов высокого риска из-за возможности прогрессирования застойной СН.

Метформин оказывает гипогликемический эффект посредством снижения выработки глюкозы в печени [59], что должно помочь снижать гликемическую питательную нагрузку на периферические ткани и оказывать по-

ложительное влияние. Однако вызывает ряд вопросов неожиданное увеличение смертности от всех причин в исследовании UKPDS, когда метформин комбинировали с сульфонилмочевинной у лиц с гипергликемией, плохо контролируемой терапией только сульфонилмочевинной [60].

Вероятно, разработка новых препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, механизм действия которых не включает разгрузку от питательных веществ, представляется нецелесообразной. Важна тканевая специфичность препаратов, улучшающих действие инсулина посредством стимулирования выведения питательных веществ с помощью их окислительного метаболизма. Так, например, агент, который переводит дифференцировку жировой ткани в сторону бурой, увеличивая его окислительную способность, вероятно, будет более безопасен, чем агент, который работает в критических тканях, таких как сердце и скелетные мышцы посредством утилизации избыточной энергии [61].

Кроме того, ожидается проведение клинических испытаний новых гипогликемических препаратов, снижающих проявления метаболического стресса, например, агонистов рецептора GLP-1, уменьшающих потребление пищи, а также ингибиторов котранспортера 2 натрия-глюкозы (SGLT2), способствующих гликозурии и отрицательному энергетическому балансу [62].

Заключение

Таким образом, однозначного ответа на вопрос, какое влияние оказывает ИР на протекание и исходы ССЗ у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, не найдено. Теория инсулин-индуцированного метаболического стресса нуждается в дальнейшем изучении с помощью исследований инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа с ожирением с различными уровнями метаболического контроля. Особый интерес будет представлять влияние инсулина на метаболизм питательных веществ, а также на функцию тканей в миокарде, скелетных мышцах, эндотелии, жировой ткани и печени у пациентов с рефрактерной гипергликемией. Необходимо обратить внимание на возможные механизмы взаимодействия инсулина и других гипогликемических препаратов, а также на то, как влияет инсулин-индуцированный метаболический стресс на скелетную мускулатуру пациентов и способность выполнения физических упражнений из-за вероятности развития кардиометаболической миопатии. Кроме того, требуется проведение дальнейших клинических исследований в патофизиологически хорошо определенных подгруппах пациентов с СД 2-го типа с частотой сердечно-сосудистых осложнений при входе в исследование для получения результатов об отдаленных результатах для оценки безопасности интенсивной терапии инсулином.

Литература

- Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т., Мусаев А.А., Кодасбаев А.Т., Мусаев А.Т. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24413> (21.06.2019).
- Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Зинчук С.Ф., Зинчук В.Г., Барбараш О.Л. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. *Проблемы эндокринологии*. 2011;2:9–13.
- Груздева О.В., Каретникова В.Н., Акбашева О.Е., Федорова Т.С., Белик Е.В., Паличева Е.И. и др. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(7):13–19. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.706.
- Cabr  J.-J., Martín F., Costa B., Pi ol J.L., Llor J.L., Ortega Y. et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health*. 2008;8(1):251. DOI: 10.1186/1471-2458-8-251.
- Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Кашталап В.В., Дылева Ю. А. и др. Маркеры инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2011;6:9–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-6-41-45.
- Lazzeri C., Sori A., Chiostrini M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2009;26(10):856–862. DOI: 10.1097/eja.0b013e32832a235c.
- Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Федорова Т.С., Паличева Е.И., Кашталап В.В. и др. Взаимосвязь ингибитора активатора плазминогена и свободных жирных кислот с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда. *Сахарный диабет*. 2011;4:18–23.
- Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда. *Врач*. 2015;12:30–34.
- Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & Metabolism*. 2004;30:569–572. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
- Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A.H. et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;86(3):1020–1025. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7365.
- Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wyllie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med*. 2008;168(15):1617–1624. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617.
- Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The “metabolically-obese” normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr*. 1981;34(8):1617–1621. DOI: /10.1093/ajcn/34.8.1617.
- Succurro E., Marini M.A., Frontoni S., Hribal M.L., Andreozzi F., Lauro R. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881–1886. DOI: 10.1038/oby.2008.308.
- Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest*. 2008;118(9):2992–3002. DOI: 10.1172/jci34260.
- Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress. *Diabetes*. 2015;64(3):673–686. DOI: 10.2337/db14-0694.
- Люсов В.А., Евсиков Е.М., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Соболева В.Н. Основные причины развития гипертонической болезни. *Актуальные вопросы клинической медицины*. 2001;100–116 (In Russ.).
- Bowden Davies K.A., Sprung V.S., Norman J.A., Thompson A., Mitchell K.L., Halford J.C.G. et al. Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(6):1282–1294. DOI: 10.1007/s00125-018-4603-5.
- Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер; 2010:448.
- Willner I., Waters B., Raj Patil S., Reuben A., Morelli J., Riely C.A. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96(10):2957–2961. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x.
- Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016;247:225–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004.
- Choi S.M., Tucker D.F., Gross D.N., Easton R.M., DiPilato L.M., Dean A.S. et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol. Cell Biol*. 2010;30:5009–5020. DOI: 10.1128/mcb.00797-10.
- Eissing L., Scherer T., Todter K., Knippschild U., Greve J.W., Buurman W.A. et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat. Commun*. 2013;4:15–28. DOI: 10.1038/ncomms2537.
- Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev*. 2005;85(3):1093–1129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
- Labbé S.M., Grenier-Larouche T., Noll C., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E. et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes*. 2012;61(1):2701–2710. DOI: 10.2337/db11-1805.
- Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.
- Chess D.J., Stanley W.C. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc. Res*. 2008;79(2):269–278. DOI: 10.1093/cvr/cvn074.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J. Hepatol*. 2007;47(1):142–156. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
- Nolan C.J., Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab*. 2008;19(8):285–291. DOI: 10.1016/j.tem.2008.07.006.
- Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Boudina S., Sena S., Bakirtzi K. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res*. 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
- Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab*. 2003;14:398–403. DOI: 10.1016/j.tem.2003.09.008.
- Hoehn K.L., Salmon A.B., Hohnen-Behrens C., Turner N., Hoy A.J., Maghazal G.J. et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17787–17792. DOI: 10.1073/pnas.0902380106.
- Nolan C.J., Ruderman N.B., Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):9–10. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70027-5.
- Singh L.P. The NLRP3 inflammasome and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2014;28(1):5–6. DOI: 10.1007/s10557-013-6501-x.
- Stienstra R., Tack C.J., Kanneganti T.D., Joosten L.A., Netea M.G. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab*. 2012;15(1):10–18. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.011.
- Zib I., Jacob A.N., Lingvay I., Salinas K., McGavock J.M., Raskin P. et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Investig. Med*. 2007;55(5):230–236. DOI: 10.2310/6650.2007.00003.

37. Williams K.H., Shackel N.A., Gorrell M.D., McLennan S.V., Twigg S.M. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):84–129. DOI: 10.1210/er.2012-1009.
38. Samaras K., Botelho N.K., Chisholm D.J., Lord R.V. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):884–889. DOI: 10.1038/oby.2009.443.
39. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
40. Шварцбург П.М. Разные лица инсулиновой резистентности. *Химия и жизнь*. 2013;7:2–8.
41. Jagasia D., Whiting J.M., Concato J., Pfau S., McNulty P.H. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsive ness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734–1739. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1734.
42. Utriainen T., Takala T., Luotolahti M., Rönnemaa T., Laine H., Ruotsalainen U. et al. Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*. 1998;41(5):555–559. DOI: 10.1007/s001250050946.
43. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Buchanan J., Boudina S., Sena S. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
44. Cook S.A., Varela-Carver A., Mongillo M., Kleinert C., Khan M.T., Lecicisotti L. et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010;31(1):100–111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp396.
45. Fullmer T.M., Pei S., Zhu Y., Sloan C., Manzanera R., Henrie B. et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;64:20–29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.08.005.
46. Гурьев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;4(2):10–15.
47. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M., Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Eng. J. Med.* 2011;365(6):506–517. DOI: 10.1056/nejmoa1102662.
48. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371(9626):1753–1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-x.
49. Currie C.J., Poole C.D., Evans M., Peters J.R., Morgan C.L. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other anti-hyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):668–677. DOI: 10.1210/jc.2012-3042.
50. Saleh N., Petursson P., Lagerqvist B., Skúladóttir H., Svensson A., Eliasson B. et al. Long-term mortality in patients with type 2 diabetes undergoing coronary angiography: the impact of glucoselowering treatment. *Diabetologia*. 2012;55(8):2109–2117. DOI: 10.1007/s00125-012-2565-6.
51. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12(1):47–53. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x.
52. Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Rydén L., DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia*. 2011;54(6):1308–1317. DOI: 10.1007/s00125-011-2084-x.
53. Jankovic D., Winhofer Y., Promintzer-Schiffer I.M., Wohlschläger-Krenn E., Anderwald C.H., Wolf P. et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12):e50077. DOI: 10.1371/journal.pone.0050077.
54. Winhofer Y., Krssák M., Jankovic D., Anderwald C.-H., Reiter G., Hofer A. et al. Short-term hyperinsulinemia and hyperglycemia increase myocardial lipid content in normal subjects. *Diabetes*. 2012;61(5):1210–1216. DOI: 10.2337/db11-1275.
55. Ye J.M., Dzamko N., Cleasby M.E., Hegarty B.D., Furler S.M., Cooney G.J. et al. Direct demonstration of lipid sequestration as a mechanism by which rosiglitazone prevents fatty-acid-induced insulin resistance in the rat: comparison with metformin. *Diabetologia*. 2004;47(7):1306–1313. DOI: 10.1007/s00125-004-1436-1.
56. Le Brasseur N.K., Kelly M., Tsao T.S., Farmer S.R., Saha A.K., Ruderman N.B. et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E175–E181. DOI: 10.1152/ajpendo.00453.2005.
57. Van der Meer R.W., Rijzewijk L.J., de Jong H.W., Lamb H.J., Lubberink M., Romijn J.A. et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2069–2077. DOI: 10.1161/circulationaha.108.803916.
58. Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillion D.J., Buse J.B., Byington R.P., Cohen R.M. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33(5):983–990. DOI: 10.2337/dc09-1278.
59. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
61. Carobbio S., Rosen B., Vidal-Puig A. Adipogenesis: new insights into brown adipose tissue differentiation. *J. Mol. Endocrinol.* 2013;51(3):T75–T85. DOI: 10.1530/jme-13-0158.
62. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–1083. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.

References

1. Almkhambetova R.K., Zhangelova Sh.B., Toksanbaeva G.T., Musaev A.A., Kodasbaev A.T., Musaev A.T. et al. Insulin resistance syndrome in patients with a cardiological profile. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;3 (In Russ.). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24413> (21.06.2019).
2. Kvitkova L.V., Yelenskaya T.S., Blagoveshchenskaya O.P., Zinchuk S.F., Zinchuk V.G., Barbarash O.L. The effect of insulin resistance and disorders of carbohydrate metabolism during the acute period of myocardial infarction. *Problems of Endocrinology*. 2011; 2: 9–13 (In Russ.).
3. Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Akbasheva O.E., Fedorova T.S., Belik E.V., Palicheva E.I. et al. The content of lipids, adipokines and ghrelin during the development of insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(7):13–19 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i7.706.
4. Cabré J.-J., Martín F., Costa B., Piñol J.L., Llor J.L., Ortega Y. et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health*. 2008;8(1):251. DOI: 10.1186/1471-2458-8-251.
5. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Kashtalov V.V., Dyleva Y.A., Silonova A.A., Tavluva E.V. Insulin resistance markers in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(6):9–13 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2011-6-41-45.
6. Lazzeri C., Sori A., Chiostrì M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009;26(10):856–862. DOI: 10.1097/eja.0b013e32832a235c.
7. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Fedorova T.S., Palicheva E.I., Kashtalov V.V. et al. Interrelation of plasminogen activator

- inhibitor and free fatty acids with insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Diabetes*. 2011;4:18–23 (In Russ.).
8. Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Uchasova E.G., Kuzmina A.A., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Insulin resistance and risk of adverse outcome 1 year after myocardial infarction. *Doctor*. 2015;12:30–34 (In Russ.).
 9. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & Metabolism*. 2004;30:569–572. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
 10. Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A.H. et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(3):1020–1025. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7365.
 11. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wylie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008;168(15):1617–1624. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617.
 12. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The “metabolically-obese” normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981;34(8):1617–1621. DOI: /10.1093/ajcn/34.8.1617.
 13. Succurro E., Marini M.A., Frontoni S., Hribal M.L., Andreozzi F., Lauro R. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881–1886. DOI: 10.1038/oby.2008.308.
 14. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2008;118(9):2992–3002. DOI: 10.1172/jci34260.
 15. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress. *Diabetes*. 2015;64(3):673–686. DOI: 10.2337/db14-0694
 16. Yusov V.A., Evsikov E.M., Baykova O.A., Shaparova Zh.B., Soboleva V.N. The main causes of the development of hypertension. *Actual Issues of Clinical Medicine*. 2001;100–116.
 17. Bowden Davies K.A., Sprung V.S., Norman J.A., Thompson A., Mitchell K.L., Halford J.C.G. et al. Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(6):1282–1294. DOI: 10.1007/s00125-018-4603-5.
 18. Kronenberg G.M., Melmed S., Polonski K.S., Larsen P.R. Williams endocrinology. Diabetes mellitus and disorders of carbohydrate metabolism; per. from English under the editorship of I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. Moscow: Reed Elsevier; 2010:448 (In Russ.).
 19. Willner I., Waters B., Raj Patil S., Reuben A., Morelli J., Riely C.A. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(10):2957–2961. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x.
 20. Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016;247:225–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004.
 21. Choi S.M., Tucker D.F., Gross D.N., Easton R.M., DiPietro L.M., Dean A.S. et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol. Cell Biol.* 2010;30:5009–5020. DOI: 10.1128/mcb.00797-10.
 22. Eissing L., Scherer T., Todter K., Knippschild U., Greve J.W., Buurman W.A. et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat. Commun.* 2013;4:1528. DOI: 10.1038/ncomms2537.
 23. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005;85(3):1093–1129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
 24. Labbé S.M., Grenier-Larouche T., Noll C., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E. et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes*. 2012;61(1):2701–2710. DOI: 10.2337/db11-1805.
 25. Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.
 26. Chess D.J., Stanley W.C. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2008;79(2):269–278. DOI: 10.1093/cvr/cvn074.
 27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 28. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J. Hepatol.* 2007;47(1):142–156. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
 29. Nolan C.J., Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19(8):285–291. DOI: 10.1016/j.tem.2008.07.006.
 30. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Boudina S., Sena S., Bakirtzi K. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
 31. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003;14:398–403. DOI: 10.1016/j.tem.2003.09.008.
 32. Hoehn K.L., Salmon A.B., Hohnen-Behrens C., Turner N., Hoy A.J., Maghazal G.J. et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17787–17792. DOI: 10.1073/pnas.0902380106.
 33. Nolan C.J., Ruderman N.B., Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):9–10. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70027-5.
 34. Singh L.P. The NLRP3 inflammasome and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014;28(1):5–6. DOI: 10.1007/s10557-013-6501-x.
 35. Stienstra R., Tack C.J., Kanneganti T.D., Joosten L.A., Netea M.G. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab.* 2012;15(1):10–18. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.011.
 36. Zib I., Jacob A.N., Lingvay I., Salinas K., McGavock J.M., Raskin P. et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Investig. Med.* 2007;55(5):230–236. DOI: 10.2310/6650.2007.00003.
 37. Williams K.H., Shackel N.A., Gorrell M.D., McLennan S.V., Twigg S.M. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):84–129. DOI: 10.1210/er.2012-1009.
 38. Samaras K., Botelho N.K., Chisholm D.J., Lord R.V. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):884–889. DOI: 10.1038/oby.2009.443.
 39. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
 40. Schwarzburd P.M. Different faces of insulin resistance. *Chemistry and Life*. 2013;7:2–8 (In Russ.).
 41. Jagasia D., Whiting J.M., Concato J., Pfau S., McNulty P.H. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734–1739. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1734.
 42. Utriainen T., Takala T., Luotolahti M., Rönnemaa T., Laine H., Ruotsalainen U. et al. Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*. 1998;41(5):555–559. DOI: 10.1007/s001250050946.
 43. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Buchanan J., Boudina S., Sena S. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
 44. Cook S.A., Varela-Carver A., Mongillo M., Kleinert C., Khan M.T., Lecicisotti L. et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010;31(1):100–111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp396.
 45. Fullmer T.M., Pei S., Zhu Y., Sloan C., Manzanera R., Henrie B. et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;64:20–29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.08.005.
 46. Guriev T.D. Polycystic ovarian syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2010;4(2):10–15 (In Russ.).
 47. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M.,

- Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Eng. J. Med.* 2011;365(6):506–517. DOI: 10.1056/nejmoa1102662.
48. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008;371(9626):1753–1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-x.
49. Currie C.J., Poole C.D., Evans M., Peters J.R., Morgan C.L. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other anti-hyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):668–677. DOI: 10.1210/jc.2012-3042.
50. Saleh N., Petursson P., Lagerqvist B., Skúladóttir H., Svensson A., Eliasson B. et al. Long-term mortality in patients with type 2 diabetes undergoing coronary angiography: the impact of glucoselowering treatment. *Diabetologia.* 2012;55(8):2109–2117. DOI: 10.1007/s00125-012-2565-6.
51. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12(1):47–53. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x.
52. Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Rydén L., DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia.* 2011;54(6):1308–1317. DOI: 10.1007/s00125-011-2084-x.
53. Jankovic D., Winhofer Y., Promintzer-Schifferl M., Wohlschläger-Krenn E., Anderwald C.H., Wolf P. et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(12):e50077. DOI: 10.1371/journal.pone.0050077.
54. Winhofer Y., Krssák M., Jankovic D., Anderwald C.-H., Reiter G., Hofer A. et al. Short-term hyperinsulinemia and hyperglycemia increase myocardial lipid content in normal subjects. *Diabetes.* 2012;61(5):1210–1216. DOI: 10.2337/db11-1275.
55. Ye J.M., Dzamko N., Cleasby M.E., Hegarty B.D., Furler S.M., Cooney G.J. et al. Direct demonstration of lipid sequestration as a mechanism by which rosiglitazone prevents fatty-acid-induced insulin resistance in the rat: comparison with metformin. *Diabetologia.* 2004;47(7):1306–1313. DOI: 10.1007/s00125-004-1436-1.
56. Le Brasseur N.K., Kelly M., Tsao T.S., Farmer S.R., Saha A.K., Ruderman N.B. et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E175–E181. DOI: 10.1152/ajpendo.00453.2005.
57. Van der Meer R.W., Rijzewijk L.J., de Jong H.W., Lamb H.J., Lubberink M., Romijn J.A. et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009;119(15):2069–2077. DOI: 10.1161/circulationaha.108.803916.
58. Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillion D.J., Buse J.B., Byington R.P., Cohen R.M. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2010;33(5):983–990. DOI: 10.2337/dc09-1278.
59. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364–1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
61. Carobbio S., Rosen B., Vidal-Puig A. Adipogenesis: new insights into brown adipose tissue differentiation. *J. Mol. Endocrinol.* 2013;51(3):T75–T85. DOI: 10.1530/jme-13-0158.
62. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068–1083. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.

Информация о вкладе авторов

Белик Е.В. – поиск литературы, перевод зарубежной литературы, написание статьи, редакция текста.

Груздева О.В. – разработка концепции и дизайна статьи, поиск литературы, редакция текста.

Сведения об авторах

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Information on author contributions

Belik E.V. – literature search, translation of foreign literature, writing the article, and text editing.

Gruzdeva O.V. – development of the concept and design of the article, literature search, and text editing.

Information about the authors

Ekaterina V. Belik, Junior Research Scientist, Homeostasis Research Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Homeostasis Research Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Department of Pathophysiology, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Ekaterina V. Belik, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Поступила 01.07.2019
Received July 01, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54>
УДК 616.1-02:616.24-008.444-06

Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска

Л.Г. Евлампиева, Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова, О.И. Сергейчик

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Обзор содержит современные представления о биомаркерах синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и об их месте в оценке сердечно-сосудистого риска. Причинно-следственные взаимосвязи между ССЗ и СОАС все еще изучены недостаточно. Нуждается в оценке независимое влияние СОАС на сердечно-сосудистый риск в различных субгруппах пациентов. При этом следует учитывать, что в диагностике и оценке эффективности лечения СОАС можно опираться не только на специфические маркеры, но и на простые доступные методы лабораторного исследования.

Ключевые слова:	синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистый риск, CPAP-терапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Тюменского кардиологического научного центра ТНИМЦ.
Для цитирования:	Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Аксенова К.В., Сергейчик О.И. Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):49–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54 .

The role of obstructive sleep apnea biomarkers in assessment of cardiovascular risk

Larisa G. Evlampieva, Elena I. Yaroslavskaya, Kristina V. Aksenova,
Oksana I. Sergeichik

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

The review article presents a contemporary view on biomarkers of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and their role in the assessment of cardiovascular risk. The cause-effect relationships between cardiovascular diseases and OSAS are still poorly understood. The assessment of an independent impact of OSAS on the cardiovascular risk in various subgroups of patients is required. It should be taken into account that one may rely not only on specific markers, but also on available routine laboratory tests in order to diagnose OSAS and evaluate the effectiveness of its treatment.

Keywords:	obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, CPAP-therapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted at the cost of the federal budget of Tyumen Cardiology Research Center.
For citation:	Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V., Sergeichik O.I. The role of obstructive sleep apnea biomarkers in assessment of cardiovascular risk. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):49–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54 .

✉ Ярославская Елена Ильинична, e-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

В 2019 г. исполнилось 100 лет с момента описания клинического проявления синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с избыточной массой тела и дневной сонливостью. Клинически СОАС проявляется громким храпом с остановками дыхания, частыми пробуждениями ночью от нехватки воздуха, дневной сонливостью, склонностью к непреднамеренному засыпанию, усталостью, одышкой [1, 2]. Диагностическим критерием СОАС является число обструктивных событий за час индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ): от 15 и более эпизодов в час при отсутствии жалоб или свыше 5 эпизодов в час при сочетании ИАГ с любым из вышеперечисленных симптомов [3].

Распространенность СОАС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достигает 60% [4]. На сегодняшний день участие СОАС в формировании и прогрессировании кардиоваскулярной патологии доказано. Показано, что с ростом ИАГ увеличивается длительность эпизодов стенокардии в ночное время, регистрируются изменения сегмента ST, а также возрастает число коронарных событий в течение года [5, 6]. СОАС средней и тяжелой степени играет важную роль при развитии внезапной сердечной смерти, особенно у лиц молодого и среднего возраста [7].

Между тем не всегда удается проследить причинно-следственные связи между СОАС и ССЗ, что затрудняет оценку независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск.

Ранний маркер сосудистых изменений, предшествующий клиническим проявлениям кардиоваскулярных заболеваний, дисфункция эндотелия [8, 9]. Этиологические механизмы СОАС также связаны с развитием эндотелиальной дисфункции. Проявления гипоксии на фоне повторяющихся эпизодов апноэ и гипопноэ с последующей реоксигенацией при СОАС приводят к активации оксидативного стресса, повреждению клеток эндотелия, активации провоспалительных плазменных факторов, повышению агрегационной активности тромбоцитов [10]. Реактивность сосудистой стенки оценивают с помощью поток-зависимой вазодилатации (Flow Mediated Vasodilatation FMD) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией плечевой артерии или в пробе с нитроглицерином. Значение FMD (степень прироста диаметра плечевой артерии в процентах в ответ на ее пережатие) показывает, насколько расширяется сосуд в процессе вазодилатации, то есть насколько активна выработка эндотелием оксида азота (NO). Установлено, что степень вазодилатации у лиц с повышенным риском ССЗ ниже, чем у здоровых за счет нарушения функции эндотелия и снижения выработки NO [11, 12]. В метаанализе J. Wang и соавт. [13] по результатам 18 исследований (736 пациентов с СОАС и 424 пациента группа контроля) было оценено влияние СОАС на эндотелиальную функцию. Выявлено, что у больных с умеренной (ИАГ от 15 до 30) и тяжелой (ИАГ 30 и более) степенью СОАС параметр FMD был значимо ниже, чем в группе контроля стандартная разность средних (Standardised Mean Difference SMD) составила 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,31–0,73; $p < 0,0001$. Авторы показали, что СОАС умеренной и тяжелой степенью снижает функцию эндотелия, повышает жесткость артерии и вызывает хроническое воспаление, что приводит к развитию ССЗ.

В том же метаанализе проанализировано влияние СОАС на такой фактор риска ССЗ, как артериальная жесткость. Ее оценивают по скорости пульсовой волны в сонной артерии (Pulse Wave Velocity PWV) и индексу аугментации (Aix), отражающему артериальную ригидность (степень подъема давления в артерии после вращения отраженной волны). Повышение артериальной ригидности является одним из признанных сегодня маркеров сердечно-сосудистой смерти: было показано, что оно позволяет выявить сердечно-сосудистый риск на ранней стадии [14, 15]. Показатели артериальной жесткости были значимо выше у пациентов с СОАС от умеренной степени и выше при сравнении с группой контроля (для PWV SMD составил 0,45; 95% ДИ 0,21–0,69; $p < 0,0001$), для Aix SMD = 0,57; 95% ДИ 0,25–0,90; $p < 0,0001$).

Многие исследователи отмечают повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц, страдающих СОАС [16, 17]. Известно, что эти маркеры воспаления способствуют атерогенезу и являются предикторами развития кардиоваскулярных осложнений. Проанализировав данные о взаимосвязях СОАС и маркеров воспаления уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hs СРБ), СРБ и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), J. Wang и соавт. выявили значимо более высокое их содержание у пациентов с СОАС, особенно умеренной или тяжелой формы: для hsСРБ и СРБ SMD составил 0,58; 95% ДИ 0,42–0,73; $p < 0,0001$, для ФНО-альфа SMD = 1,29; 95% ДИ 0,25–2,33; $p < 0,0001$.

Итак, уровни таких маркеров ССЗ, как показатели эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости и воспаления у лиц с СОАС статистически значимо выше. Однако может ли повлиять на их уровень CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure), самый эффективный способ лечения СОАС? Метаанализ этого года [18] с включением данных 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1090 пациентов, у которых определяли эффективность воздействия постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) на hsСРБ, ФНО-альфа, интерлейкин-6 (IL-6), Aix, PWV, FMD у пациентов с СОАС. Оказалось, что CPAP терапия снижала уровень hsСРБ (SMD составила –0,64; 95% ДИ –1,19–(–0,09); $p = 0,02$), уменьшала артериальную жесткость (для Aix SMD составила 1,53%; 95% ДИ 0,80–2,26%; $p < 0,001$) и улучшала функцию эндотелия (для FMD SMD составила 3,96%; 95% ДИ 1,34–6,95%; $p = 0,003$). Анализ подгрупп показал, что CPAP-терапия более эффективна у пациентов с тяжелой степенью СОАС и при использовании ее более 4 ч в сутки. Предполагается, что данные биомаркеры могут быть предикторами успешного ответа на CPAP-терапию.

Доказанным маркером повышенного сердечно-сосудистого риска является утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [19]. В медицинской

литературе имеется немного работ о влиянии СОАС на толщину КИМ. Метаанализ L.D. Chen и соавт. [20] не выявил влияния СРАР-терапии на толщину КИМ пациентов с СОАС, однако авторы объясняют это небольшим размером выборки, а также тем, что у большинства исследований был относительно короткий период наблюдения. Тем не менее, было отмечено, что у пациентов с более тяжелым СОАС (ИАГ ≥ 50) толщина КИМ значительно уменьшалась после применения СРАР-терапии взвешенная разность средних (ВРС) составила 0,073; 95% ДИ 0,022–0,124; $r = 2,80$; $p = 0,005$. Этот же эффект наблюдался и у пациентов с длительностью СРАР-терапии 6 мес. и дольше (ВРС = 0,121; 95% ДИ 0,019–0,223; $r = 2,32$; $p = 0,021$).

По результатам метаанализа D. Zhang и соавт. [21] в качестве неинвазивного маркера воспаления дыхательных путей у пациентов с СОАС предложено использовать уровень выдыхаемого оксида азота (Fractional Enhanced Nitric Oxide FENO). В ряде работ показано, что СОАС связан с воспалительными изменениями верхних дыхательных путей, что влияет на повышение уровня FENO, особенно после пробуждения, а длительное применение СРАР-терапии может нормализовать этот показатель [22, 23]. Таким образом, FENO может быть рассмотрен в качестве предиктора СОАС и его осложнений, а также маркера эффективности лечения.

В другом метаанализе [24] в качестве надежного биомаркера окислительного стресса у пациентов с СОАС рассматривались F2-изопростаны. Следует отметить, что надежность F2-изопростанов определяется рядом преимуществ над другими биомаркерами. F2-изопростаны химически стабильны, в детектируемых количествах содержатся во всех тканях и биологических жидкостях, их уровень стабильно повышен при окислительном повреждении [25]. Данный метаанализ был проведен для определения влияния СРАР-терапии на F2-изопростаны среди пациентов с СОАС. В метаанализ вошли четыре исследования F2-изопростанов в конденсате выдыхаемого воздуха (Exhaled Breath Condensate – EBC), три исследования по определению сывороточных или плазменных F2-изопростанов; в трех исследованиях определяли F2-изопростаны в моче. Во всех представленных исследованиях продолжительность СРАР-терапии составила около одного месяца. После СРАР-терапии наблюдалось значительное снижение EBC F2-изопростанов (ВРС = 2,652; 95% ДИ 0,168–5,136; $r = 2,09$; $p = 0,036$), сывороточных или плазменных F2-изопростанов (SMD = 1,072; 95% ДИ 0,276–1,868; $p = 0,008$), а также мочевых F2-изопростанов (ВРС = 85,907; 95% ДИ 50,443–121,372; $r = 4,75$; $p = 0,0001$). Такие результаты говорят о том, что СРАР терапия может улучшать состояние местного и системного окислительного стресса у больных с СОАС. Принимая во внимание, что увеличение окислительного стресса является потенциальным механизмом развития ССЗ у паци-

ентов с СОАС [26, 27], эти данные могут иметь значение и для оценки сердечно-сосудистого риска.

Интересны результаты недавно проведенного метаанализа 17 исследований (4518 случаев) по оценке роли гематологических показателей в качестве маркеров СОАС [28]. Оценивали следующие гематологические показатели: WBC (лейкоциты), LYM (лимфоциты), NLR (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов), PLR (соотношение тромбоцитов к лимфоцитам), RDW (ширина распределения эритроцитов), HCT (гематокрит). Оценка проводилась в группах СОАС легкой степени (ИАГ 5–14, $n = 896$), умеренной (ИАГ 15–29, $n = 832$) и тяжелой (ИАГ > 30 , $n = 1588$) в сравнении с группой контроля ($n = 1013$). Анализ показал, что СОАС связан с высоким уровнем WBC (ВРС = 0,58; 95% ДИ 0,31–0,850; $p < 0,0001$), NLR (ВРС = 0,46; 95% ДИ 0,13–0,80; $p = 0,007$), MPV (ВРС = 0,63; 95% ДИ 0,29–0,98; $p = 0,0004$), PDW (ВРС = 0,76; 95% ДИ 0,47–1,06; $p < 0,00001$), PLR (ВРС = 21,76; 95% ДИ 8,54–34,99; $p = 0,001$), RDW (ВРС = 0,31; 95% ДИ 0,11–0,51; $p = 0,002$), HCT (ВРС = 1,58; 95% ДИ 0,52–2,64; $p = 0,003$) и низким уровнем LYM (ВРС = –0,27; 95% ДИ от –0,49 до –0,06; $p = 0,01$). Выявлена положительная корреляция между уровнем гематологических показателей и тяжестью СОАС: чем выше ИАГ, тем выше отклонения уровней гематологических параметров. По мнению авторов, во взаимосвязях СОАС с уровнями гематологических показателей участвуют как острая, так и хроническая гипоксия, симпатическая гиперактивность и хроническое системное воспаление. С учетом сопутствующей патологии исследования были разделены на подгруппы: СОАС без ССЗ и СОАС с/без ССЗ (дизайн этих исследований, включенных в метаанализ, подразумевал разделение пациентов на группы с/без ССЗ). У больных с СОАС без ССЗ проявленные тенденции сохранились для WBC, MPV и PDW, а у пациентов с СОАС с/без ССЗ для MPV, PDW, NLR и LYM. Таким образом, эти гематологические показатели могут быть альтернативными маркерами для оценки воспаления и тяжести СОАС. При этом они являются дешевыми, легко измеряемыми и практичными лабораторными маркерами. Кроме того, гематологические параметры могут помочь в своевременном выявлении пациентов с повышенным риском ССЗ среди больных с СОАС.

Обобщая сказанное, можно констатировать, что причинно-следственные взаимосвязи между ССЗ и СОАС нуждаются в дальнейшем изучении. Последующие исследования должны быть направлены на оценку независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск. При этом следует учитывать, что в диагностике и оценке эффективности лечения СОАС можно опираться не только на специфические маркеры, но и на простые и всем доступные методы лабораторного исследования.

Литература

1. Шамшева Д.С. Синдром обструктивного апноэ: современное состояние проблемы. *Лечебное дело*. 2014;1:14–16.
2. Aurora R.N., Collop N.A., Jacobowitz O., Thomas S.M., Quan S.F., Aronson A.J. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2015;11(3):357–383. DOI: 10.5664/jcsm.4556.
3. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester; 2005.
4. Koren D., Dumin V., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016;9:281–310. DOI: 10.2147/DMSO.S95120.
5. Гончаров А.П., Волон Н.А., Шайдюк О.Ю. Синдром обструктивного апноэ во сне у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(1):18–23. DOI: 10.15829/15604071-2010-1-18-23.
6. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Лазарь Е.А., Пинчук А.Ф. Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ во сне как фактор риска ишемической болезни сердца. *Военная медицина*. 2013;1:127–133.
7. Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
8. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколов Г.Г., Казызаева А.С. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40. DOI: 10.14258/abs.v2i1-4.923.
9. Van den Heuvel M., Sorop O., Musters P.J., van Domburg R.T., Galema T.W., Duncker D.J. et al. Peripheral arterial tonometry cannot detect patients at low risk of coronary artery disease. *Neth. Heart J.* 2015;23(10):468–474. DOI: 10.1007/s12471-015-0715-4.
10. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112:2660–2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
11. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
12. Hedetoft M., Olsen N.V. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide*. 2014;42:1–8. DOI: 10.1016/j.niox.2014.07.003.
13. Wang J., Yu W., Gao M., Zhang F., Gu C., Yu Y. et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and meta-regression of 18 studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(11):e002454. DOI: 10.1161/JAHA.115.002454.
14. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J., Hung Y., Yang S.P., Lin G.M. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J. Cardiol.* 2015;7(11):742–753. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.742.
15. Олейников В.Э., Бурко Н.В., Сялямова К.И., Зиборева К.А. Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):272–276. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-3-272-276.
16. Chien M.Y., Lee P., Tsai Y.F., Yang P.C., Wu Y.T. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(3):629–637. DOI: 10.1007/s11325-011-0549-2.
17. Guven S.F., Turkmani M.H., Ciftci B., Ciftci T.U., Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):217–221. DOI: 10.1007/s11325-011-0492-2.
18. Ning Y., Zhang T.S., Wen W.W., Li K., Yang Y.X., Qin Y.W. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath*. 2019;23(1):77–86. DOI: 10.1007/s11325-018-1662-2.
19. Kim E.S., Mo E.Y., Moon S.D., Han J.H. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(9):3502–3508. DOI: 10.1210/JC.2015-1540.
20. Chen L.D., Lin L., Lin X.J., Ou Y.W., Wu Z., Ye Y.M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184293. DOI: 10.1371/journal.pone.0184293.
21. Zhang D., Luo J., Qiao Y., Xiao Y., Huang R., Zhong X. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6429. DOI: 10.1097/MD.00000000000006429.
22. Liu J., Li Z., Liu Z., Zhu F., Li W., Jiang H. et al. Exhaled nitric oxide from the central airway and alveoli in OSAHS patients: the potential correlations and clinical implications. *Sleep Breath*. 2016;20(1):145–154. DOI: 10.1007/s11325-015-1198-7.
23. Tichanon P., Wilaiwan K., Sopida S., Orapin P., Watchara B., Banjamas I. Effect of continuous positive airway pressure on airway inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.* 2016;3107324. DOI: 10.1155/2016/3107324.
24. Huang Z.W., Ouyang W., Zhang L.J., Li H., Ye Y.M., Lin X.J. et al. Association of continuous positive airway pressure with F2-isoprostanes in adults with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019;7. DOI: 10.1007/s11325-019-01795-6.
25. Васильев А.В., Шаранова Н.Э., Кулакова С.Н. Нутриметаболизм – новый этап развития биохимии питания. Роль нутрилипидомных исследований. *Вопросы питания*. 2014;83(1):4–11.
26. Eisele H.J., Markart P., Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;608438:9. DOI: 10.1155/2015/608438.
27. Герасимчук Н.М. 8-изопростан как основной маркер оксидативного стресса. *Запорожский медицинский журнал*. 2018;20(6):853–859. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.
28. Wu M., Zhou L., Zhu D., Lai T., Chen Zh., Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(12):6509–6521. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.105.

References

1. Shamsheva D.S. Obstructive sleep apnea: modern state of the problem. *J. Health Care*. 2014;1:14–16 (In Russ.).
2. Aurora R.N., Collop N.A., Jacobowitz O., Thomas S.M., Quan S.F., Aronson A.J. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2015;11(3):357–383. DOI: 10.5664/jcsm.4556.
3. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester; 2005.
4. Koren D., Dumin V., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016;9:281–310. DOI: 10.2147/DMSO.S95120.
5. Goncharov A.P., Volon N.A., Shaydyuk O.Y. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with functional class IV effort angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(1):18–23 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2010-1-18-23.
6. Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Lazar E.A., Pinchuk A.F. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea as a risk factor of coronary heart disease. *J. Military Medicine*. 2013;1:127–133 (In Russ.).
7. Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
8. Vorobyeva E.N., Vorobyev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazizaeva A.S. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis, and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40 (In Russ.). DOI: 10.14258/abs.v2i1-4.923.
9. Van den Heuvel M., Sorop O., Musters P.J., van Domburg R.T., Galema T.W., Duncker D.J. et al. Peripheral arterial tonometry cannot

- detect patients at low risk of coronary artery disease. *Neth. Heart J.* 2015;23(10):468–474. DOI: 10.1007/s12471-015-0715-4.
10. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112:2660–2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
 11. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122(4):352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
 12. Hedetoft M., Olsen N.V. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide.* 2014;42:1–8. DOI: 10.1016/j.niox.2014.07.003.
 13. Wang J., Yu W., Gao M., Zhang F., Gu C., Yu Y. et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and meta-regression of 18 studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(11):e002454. DOI: 10.1161/JAHA.115.002454.
 14. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J., Hung Y., Yang S.P., Lin G.M. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J. Cardiol.* 2015;7(11):742–753. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.742.
 15. Oleynikov V.E., Burko N.V., Salamova L.I., Ziboreva K.A. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(3):272–276 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276.
 16. Chien M.Y., Lee P., Tsai Y.F., Yang P.C., Wu Y.T. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(3):629–637. DOI: 10.1007/s11325-011-0549-2.
 17. Guven S.F., Turkmani M.H., Ciftci B., Ciftci T.U., Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(1):217–221. DOI: 10.1007/s11325-011-0492-2.
 18. Ning Y., Zhang T.S., Wen W.W., Li K., Yang Y.X., Qin Y.W. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2019;23(1):77–86. DOI: 10.1007/s11325-018-1662-2.
 19. Kim E.S., Mo E.Y., Moon S.D., Han J.H. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(9):3502–3508. DOI: 10.1210/JC.2015-1540.
 20. Chen L.D., Lin L., Lin X.J., Ou Y.W., Wu Z., Ye Y.M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(9):e0184293. DOI: 10.1371/journal.pone.0184293.
 21. Zhang D., Luo J., Qiao Y., Xiao Y., Huang R., Zhong X. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6429. DOI: 10.1097/MD.00000000000006429.
 22. Liu J., Li Z., Liu Z., Zhu F., Li W., Jiang H. et al. Exhaled nitric oxide from the central airway and alveoli in OSAHS patients: the potential correlations and clinical implications. *Sleep Breath.* 2016;20(1):145–154. DOI: 10.1007/s11325-015-1198-7.
 23. Tichanon P., Wilaiwan K., Sopida S. Orapin P., Watchara B., Banjamas I. Effect of continuous positive airway pressure on airway inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.* 2016;3107324. DOI: 10.1155/2016/3107324.
 24. Huang Z.W., Ouyang W., Zhang L.J., Li H., Ye Y.M., Lin X.J. et al. Association of continuous positive airway pressure with F2-isoprostanes in adults with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019;7. DOI: 10.1007/s11325-019-01795-6.
 25. Vasilyev A.V., Sharanova N.E., Kulakova S.N. Nutrimentalomics—the new stage of biochemistry of nutrition. The role of nutrimental analysis. *J. Nutrition Issues.* 2014;83(1):4–11 (In Russ.).
 26. Eisele H.J., Markart P., Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:608438. DOI: 10.1155/2015/608438.
 27. Herasymchuk N.M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye Medical J.* 2018;20(6):853–859 (In Ukr.). DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.
 28. Wu M., Zhou L., Zhu D., Lai T., Chen Zh., Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(12):6509–6521. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.105.

Информация о вкладе авторов

Ярославская Е.И. предложила концепцию обзора, и, вместе с Евлампиевой Л.Г., они интерпретировали данные источников литературы, разработали и проверили интеллектуальное содержимое рукописи и подготовили окончательную версию для печати.

Аксенова К.В. осуществила отбор источников литературы, участвовала в обсуждении концепции обзора.

Сергейчик О.И. провела анализ и подбор актуальных источников литературы с использованием доступных интернет-ресурсов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Евлампиева Лариса Геннадьевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3554-0659.

E-mail: evlampieva.l.g@gmail.com.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, исполняющая обязанности заведующего научным отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр,

Information on author contributions

Yaroslavskaya E.I. proposed the concept of the review and, together with Yevlampieva L.G., they interpreted data of literature sources, developed and revised the intellectual content of the manuscript, and developed the final version of the manuscript for publication.

Aksenova K.V. selected the literature sources and contributed to the discussion of review concept.

Sergeyichik O.I. analyzed and selected the relevant sources of literature using the resources available on the Internet.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Larisa G. Evlampieva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3554-0659.

E-mail: evlampieva.l.g@gmail.com.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Acting Director of the Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.



Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Аксенова Кристина Васильевна, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6601-4120.

E-mail: K-medicus@yandex.ru.

Сергейчик Оксана Ивановна, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8979-0827.

E-mail: oisserg1@yandex.ru.

 **Ярославская Елена Ильинична**, e-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Kristina V. Aksenova, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6601-4120.

E-mail: K-medicus@yandex.ru.

Oksana I. Sergeichik, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8979-0827.

E-mail: oisserg1@yandex.ru.

 **Elena I. Yaroslavskaya**, e-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Поступила 24.06.2019
Received June 24, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61>
УДК 616.12-005.4-089.168.1

Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи

**В.Н. Серебрякова, В.С. Кавешников, Е.А. Головина, И.В. Винницкая,
А.В. Кавешников**

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Медицинские регистры становятся все более востребованными в самых различных областях медицины. Особенно активное использование регистров наблюдается в кардиологии. В России созданы и применяются регистры острого коронарного синдрома (ОКС), артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Но в нашей стране не ведутся национальные регистры кардиохирургических вмешательств, в частности регистры коронарного шунтирования (КШ). Создание баз данных и регистров кардиохирургических вмешательств, помимо установления факторов риска и оценки исходов, способствует решению целого ряда задач – от анализа приверженности современным рекомендациям в повседневной клинической практике до совершенствования кардиохирургической помощи. В данной работе обсуждаются научно-организационные подходы к созданию и функционированию регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), подвергшихся операции КШ, а также перспективные возможности использования систем поддержки врачебных решений на основе интеллектуального анализа больших данных.

Ключевые слова:	регистры, сердечно-сосудистые заболевания, эпидемиология, высокотехнологичные вмешательства, коронарное шунтирование, мониторинг вмешательств, искусственный интеллект, система поддержки принятия врачебных решений, персонализированная медицина.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Головина Е.А., Винницкая И.В., Кавешников А.В. Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):55–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61 .

Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development

Victoria N. Serebryakova, Vladimir S. Kaveshnikov, Elena A. Golovina,
Irina V. Vinnitskaya, Artem V. Kaveshnikov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Disease registries are becoming more and more widely used in various fields of medicine. Especially active implementation of registers is seen in cardiology. In Russia, the records of acute coronary syndrome, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure were created and are in use nowadays. However, in our country, there are no national registers of cardiac surgery and, in particular, registers of coronary bypass grafting. Besides establishing risk factors and evaluating outcomes, the creation of databases and registers of cardiac surgery helps to solve several problems ranging from analyzing adherence to modern recommendations in daily clinical practice to improving the quality of cardiac surgery. This paper discusses the scientific and organizational approaches to the creation and functioning of a register of patients with cardiovascular disease who underwent coronary artery bypass grafting as well as the promising opportunities of using medical decision support systems based on big data mining.

Keywords:	registries, cardiovascular disease, epidemiology, high-tech interventions, coronary artery bypass grafting, monitoring of interventions, artificial intelligence, medical decision support system, personalized medicine.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Golovina E.A., Vinnitskaya I.V., Kaveshnikov A.V. Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):55–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61 .

Актуальной проблемой современной кардиологии является сложная эпидемиологическая ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), требующая оперативности в принятии решений, создании и внедрении профилактических и лечебных мероприятий [1]. В России, как и во многих других странах, официальная медицинская статистика в полной мере не отражает информацию о состоянии здоровья населения, в частности, о факторах риска (ФР) возникновения и неблагоприятного течения основных социально значимых хронических неинфекционных заболеваний. Научно доказанные закономерности о реальном состоянии здоровья населения, распространенности отдельных заболеваний, особенностях их возникновения, течения, исхода можно получить в эпидемиологических исследованиях [2]. Большую роль в развитии современной научной концепции ФР ССЗ сыграли Фремингемское и ряд других крупных когортных исследований. Вместе с тем эпидемиологические исследования нельзя считать оптимальным способом изучения конкретного заболевания,

в частности его клинического течения, осложнений, исходов, применяемого лечения и его эффективности [3].

Одной из возможностей, позволяющих получить информацию о реальном клиническом течении заболевания в отдельных регионах или даже в отдельных лечебных учреждениях, являются регистры, представляющие собой организованную систему сбора, хранения, извлечения, анализа и последующего использования информации об отдельных пациентах, имеющих определенное заболевание или подвергающихся конкретному медицинскому вмешательству. Данные могут регистрироваться на национальном, региональном, популяционном и госпитальном уровнях для последующего использования в научных и практических целях. Регистры позволяют получить реальное представление о существующей клинической практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях, течения болезни, ее детерминантах и исходах [3–5]. В некоторых обстоятельствах могут потребоваться дополнительные контролируемые клинические исследования, чтобы установить,

является ли выявленная угроза истинным ФР. Анализ данных регистров дает возможность генерировать новые гипотезы, получать новые знания. Регистры успешно используются в социально-демографических, экологических, этиологических исследованиях, для анализа дожития, профессиональной патологии, мониторинга эффективности фармакотерапии и др. Распространенными видами регистров, существующих почти во всех странах, являются регистры причин смерти и онкологических заболеваний. Менее распространены регистры рождаемости и заболеваемости. Активно функционируют регистры социально значимых, в частности ССЗ и психиатрических заболеваний, часто организованные в форме когортных исследований, обслуживаемые научной группой [6, 7]. Госпитальные регистры собирают данные о диагнозе и проведенном лечении выписавшихся пациентов.

Известно, что впервые термин «регистр» был предложен экспертами Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для названия программы по изучению новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции, расположенной на конкретной территории. Позже в публикациях, которые были выполнены по программе ВОЗ, появился термин «регистр инфаркта миокарда (ИМ)». Программа «Регистр инфаркта миокарда» включала в себя рекомендации в отношении единых подходов к сбору информации обо всех подозрительных на ИМ случаях и регистрации данных в стандартизованных картах пациента, единых методах, используемых для выявления заболевания, стандартизованных критериев диагностики, сроков обследования и длительности наблюдения всех пациентов, включенных в регистр [8]. Примером такого успешно функционирующего на постоянной основе регистра является «Регистр острого инфаркта миокарда», созданный в Томске в 1984 г., позволяющий мониторировать эпидемиологическую ситуацию в отношении острого ИМ среди жителей города в возрасте старше 20 лет [9, 10].

Относительно новая тенденция – регистры качества медицинской помощи, в частности интервенционных процедур, оперативных вмешательств, использования лекарственных средств и др. В Швеции на национальном уровне действует около 50 подобных регистров [6].

Научные исследования, проводимые на основе регистров, экономически эффективны и особо полезны в условиях дефицита финансирования на перекрестные и когортные исследования [6]. Популяционные регистры заболеваний собирают данные обо всех новых случаях, которые выявлены в популяции, ограниченной определенной территорией. В результате появляется недоступная в госпитальном регистре возможность провести статистическую оценку частоты встречаемости новых случаев, распространенности, отдаленных прогнозов заболевания на данной территории. Большим преимуществом научных исследований на базе регистров является возможность проведения как проспективного, так и ретроспективного анализа, когда состояние какой-либо проблемы изначально изучается по уже имеющейся медицинской документации (ретроспективная часть), а затем через

определенное время оценивается реальное состояние пациента (проспективная часть) [5]. В качестве примера наблюдационного регистра с ретроспективным анализом данных можно назвать крупный международный регистр REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) пациентов с ИБС, результаты которого позволили выдвинуть гипотезы, которые впоследствии уточнялись в рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке оказания помощи, включая медикаментозную терапию, и ее влияния на прогноз пациентов с ИБС [11].

Другой возможностью использования данных регистров с научной целью могут быть исследования типа «случай – контроль», позволяющие для случаев с индексным состоянием подобрать контрольную группу из общей популяции или из пациентов с другими заболеваниями для последующего изучения влияния ФР или эффективности определенного вмешательства [6].

Организация и структура регистров отличается от страны к стране, от центра к центру и во многом зависит от целей его использования. Одним из барьеров в организации популяционных регистров является сложность взаимодействия различных медицинских учреждений с целью создания единой сети индивидуальных данных, имеющих значение для последующего научного анализа. Хотя такой опыт имеется в ряде стран, пока нельзя говорить о доступной устойчивой модели подобных взаимодействий. В данном аспекте существуют и законодательные барьеры [6].

С этой точки зрения интересной возможностью может быть организация госпитального регистра с последующим расширением до популяционного. При этом необходимо учитывать, что полнота и качество регистрируемых медицинских данных популяционного регистра могут быть ограничены по сравнению с госпитальными регистрами, в частности при отсутствии организованной единой системы регистрации и передачи данных между медицинскими учреждениями и базой данных регистра. Но даже в этих условиях популяционный регистр, имеющий в своей основе госпитальный регистр, позволяет изучать отдаленный прогноз заболеваний, инцидент социально значимых заболеваний, обращаемость за медицинской помощью и другие значимые параметры. Доступность индивидуальных данных регистра дает огромное преимущество при выяснении причинности возникновения значимых заболеваний, осложнений, неблагоприятного исхода [6].

Эффективное функционирование регистра представляет собой весьма сложную задачу. В настоящее время доказано, что регистр, планируемый для научных исследований, должен сопровождаться мультидисциплинарной научной группой, включающей эпидемиологов, статистиков, врачей, программистов и других специалистов. Регистр должен иметь базовое государственное финансирование. Сопровождение регистра – непрерывный трудоемкий процесс, который не может осуществляться научными кадрами, работающими только по краткосрочным контрактам в рамках проекта [6].

Одним из основных источников регистрируемых данных является медицинская документация в тради-

ционной или электронной форме. Зарубежный опыт показывает, что даже в рамках национального регистра могут использоваться различные системы ввода и передачи медицинской информации в единую базу данных [12–15]. Для ввода данных все чаще используют электронные web-интерфейсы. В то же время в современной литературе скудно обсуждаются нюансы реализации подобных систем. В частности, не всегда понятно, в какой мере интерфейс ввода данных регистра интегрирован в систему рутинной электронной медицинской документации, вводятся ли данные врачами, средним медицинским или только научным персоналом.

Ряд барьеров может затруднять эффективный ввод данных в регистр врачами, работающими с электронными медицинскими картами (ЭМК). К ним относят высокую занятость врачей, неудобные и недружественные графические пользовательские интерфейсы, перегруженные элементами управления, мало интуитивные правила работы с ними, что является привычными недостатками многих ЭМК в мире, в том числе среди лидеров рынка. Фактически недостаточно проработанный интерфейс только добавляет нагрузку врачам, что вызывает стресс и даже сопротивление этому виду деятельности. В некоторой мере нивелировать данную проблему могло бы создание и внедрение в систему ЭМК сервисов поддержки принятия врачебных решений как на основании традиционных алгоритмов (оценка риска на базе существующих экспертных систем SCORE и др.), так и с помощью современных технологий, включающих искусственный интеллект, глубинное обучение, искусственные нейронные сети. Разработка и внедрение современных технологий требует значительных ресурсов и времени [16].

Определенную проблему может представлять качество собираемых данных. Согласно общему мнению, данные научных регистров несравнимы по качеству с данными клинических исследований, тем не менее, они могут поддерживаться на уровне, приемлемом для научного анализа. Качество данных госпитальных регистров варьирует в зависимости от типа диагноза и возраста пациента. Немаловажную проблему для качества сбора данных представляют различия в практике врачей и регистраторов [6]. В данном аспекте важна отработка единого понимания структуры и значения регистрируемых данных у всех участников процесса согласно заранее определенным критериям. Залогом успешного использования данных регистра для научных целей является систематический мониторинг качества вводимых данных.

В прошедшие 15–20 лет наблюдается устойчивая мировая тенденция развития систем повышения качества медицинской помощи [4]. В нашей стране также предпринимается все больше попыток следовать современным мировым тенденциям. В отношении пациентов с ССЗ в частности разработаны национальные регистры больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и острого коронарного синдрома (ОКС), позволяющие проводить автоматизированную оценку исполнения рекомендаций в режиме реального времени [17–19].

В значительной степени данная тенденция затрагивает и активно развивающуюся сферу высокотехнологичной медицинской помощи. Большую актуальность в этой связи приобретает мониторинг оперативных вмешательств (коронарное шунтирование КШ, протезирование клапанов и др.). Операция КШ у больных хронической формой ИБС является дорогостоящим высокотехнологичным вмешательством, способным улучшить прогноз у данной категории пациентов. КШ остается операцией выбора у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, критическим стенозом ствола левой коронарной артерии, нарушением сократительной функции левого желудочка, сопутствующим сахарным диабетом. В настоящее время в Российской Федерации ежегодно выполняется до 36 тыс. операций КШ [20].

Один из первых регистров КШ был организован в США в середине 90-х годов. Анализ полученных данных позволил снизить госпитальную смертность после перенесенного вмешательства на 41%, в то время как в других сосудистых центрах аналогичный показатель снизился в среднем на 18% [6]. Регистры кардиохирургических оперативных вмешательств функционируют во многих странах, в частности в Швеции, Германии, Китае, Бразилии и др. [12–15].

В нашей стране примерами создания регистра КШ являются Регистр больных ИБС после КШ, функционирующий в Челябинске, и регистр РИКОШЕТ, созданный с учетом основных принципов создания регистров в трех регионах Российской Федерации (Санкт-Петербург, Оренбургская и Самарская области) [21, 22]. Подобные регистры позволяют получать актуальную информацию о существующих и ожидаемых вызовах в обозначенной сфере и дают возможность изучения современных тенденций и траекторий развития кардиологии.

Учитывая техническую сложность операции КШ, частое присутствие у пациентов коморбидной патологии, значительный интерес представляют факторы, влияющие на ближайший и отдаленный прогноз данного вмешательства. Так, по данным О.Л. Барбараш [20], к таким факторам могут быть отнесены возраст более 61 года, факт выполнения сочетанных хирургических вмешательств и использование искусственного кровообращения. В целом мировая практика свидетельствует о постепенном увеличении возраста оперируемых пациентов и улучшении исходов вмешательства даже с учетом коморбидной патологии. Прежде всего, это связано с выбором оптимального объема вмешательства на основе совершенствования систем оценки предоперационного риска. В то же время по сравнению с зарубежными данными у отечественных пациентов отмечается более выраженный коморбидный фон. Если госпитальная летальность в мире постепенно снижается в большинстве центров, то по имеющимся оценкам односторонний и отдаленный прогнозы существенно не меняются [20]. Серьезную проблему в данном аспекте может представлять низкая приверженность к лечению, редкое посещение врача после индексных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, в отношении факторов, влияющих на отдаленные исходы операции КШ, по-прежнему оста-

ются вызовы, многие из которых напрямую связаны с тем, как пациенты после вмешательства в дальнейшем взаимодействуют с системой здравоохранения.

Создание условий для здорового образа жизни и профилактики социально значимых заболеваний обозначено как цель государственной политики Российской Федерации, а переход к технологиям здоровьесбережения является приоритетом в «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. № 642).

В настоящее время в мире отмечается активная тенденция к цифровизации здравоохранения, реализуемая в различных формах. Применение цифровых технологий способствует оптимизации оказания медицинских услуг, повышению контроля качества и снижению затрат на здравоохранение [23]. Россия в данном вопросе не является исключением. Так, в 2018 г. в рамках Национального проекта «Здравоохранение» сформулированы перспективные задачи по созданию в предстоящие 5 лет цифровых сервисов, обеспечивающих мониторинг оказания медицинской помощи по отдельным профилям заболеваний, включая телемедицинские консультации. Особую актуальность данная задача представляет для регионов с большой долей рассредоточенного населения, что характерно для многих субъектов Российской Федерации, включая Томскую область.

Современные информационные технологии могут существенно повысить эффективность мер здоровьесбережения. Однако, несмотря на приоритетность и стратегическое значение профилактики заболеваний, в настоящее время наблюдается значительное отставание в обеспечении современными информационными технологиями профилактического направления. Преодолеть этот пробел позволит внедрение современных технологических решений, которые, в свою очередь, будут способствовать решению ряда научных задач, а именно: будут совершенствовать или разработать новые:

- дистанционные методы оценки состояния здоровья;
- методы формирования персонализированных рекомендаций по профилактике заболеваний;
- методы оценки и управления резервами здоровья;
- методы оценки рисков заболеваний и формирования персонализированных рекомендаций по управлению этими рисками;
- методы автоматизированного извлечения и анализа информации из интернет-пространства о современных средствах управления персональным здоровьем;
- методы анализа рисков развития и профилактики осложнений при лечении заболеваний;
- методы быстрого поиска научно обоснованных решений для профилактики заболеваний и осложнений при лечении [16].

В настоящий момент стандартные подходы доказательной медицины требуют, в первую очередь, экспертной «ручной» работы, а значит, не отвечают требованиям высокой эффективности для формирования научно обоснованных рекомендаций по профилактике заболеваний и предотвращению осложнений при лечении,

не говоря уже про невозможность обработать вручную постоянно увеличивающиеся объемы информации. В то же время ограничения этих подходов могут быть преодолены с помощью методов интеллектуального анализа больших данных [16, 24, 25].

Весьма перспективным представляется развитие систем оценки рисков. Существующие системы оценки рисков представляют собой суммарный результат работы многих исследовательских центров, гетерогенных в отношении материально-технических ресурсов, навыков и опыта персонала. Локальный госпитальный регистр может быть использован для создания алгоритма, основанного на искусственном интеллекте, по предложению оптимальных решений для каждого конкретного пациента. Так, И.В. Бузаев и соавт. [26] продемонстрировали возможность создания эффективного консультанта по выбору тактики КШ или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для повышения пятилетней выживаемости пациентов Республиканского кардиологического центра г. Уфы, функционирующего на основе модели искусственной нейронной сети с включением помимо анатомического SYNTAX SCORE ряда других критериев.

Перспективным направлением также может быть разработка программного продукта на основе машинного обучения – вида искусственного интеллекта, представляющего собой экспертную систему квалифицированных решений, способную автономно анализировать данные, постоянно расширяя наборы входящих переменных, тестируя их многочисленные взаимодействия, обеспечивая лучшую оценку рисков. Успешные попытки использования машинного обучения для стратификации рисков различных состояний и осложнений предполагают интеграцию технологий искусственного интеллекта в медицинскую сферу для принятия быстрых, лучших решений по тактике лечения и профилактике осложнений [27, 28].

Заключение

Изучение коронарной патологии, способов ее лечения, включая применение высокотехнологичных вмешательств, основанное на принципах доказательной медицины с использованием регистра, является, несомненно, чрезвычайно актуальным, так как позволяет разработать и внедрить эффективные профилактические и реабилитационные мероприятия на разных этапах оказания медицинской помощи. Создание собственного регистра пациентов, перенесших операцию КШ, с фиксацией ближайших и отдаленных осложнений и сердечно-сосудистых катастроф и последующим анализом возможных предикторов, будь то исходные клинические данные пациента или временные и технические особенности оперативного лечения, анестезиологического пособия, течения послеоперационного периода, может быть мощным инструментом повышения качества хирургической помощи в конкретном медицинском учреждении. А использование современных информационных технологий может стать основой для формирования эффективных систем поддержки принятия решений в практическом здравоохранении.

Литература

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. DOI: 10.17116/jnevro201811808198.
2. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34.
3. Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист*. 2012;3–4:4–9.
4. Smith P. Measuring up: Improving Health System Performance in OECD Countries. Developing composite indicators for assessing health system efficiency. Paris: OECD Publishing; 2002;295–316.
5. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
6. Rosen M., Hakulinen T. Use of disease registers. In: Handbook of epidemiology. Eds.: W. Athens, I. Pidgeot. Springer; 2005;231–252.
7. Cacoub P.P., Abola M.T., Baumgartner I., Bhatt D.L., Creager M.A., Liao C.S. et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e86–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.023.
8. Rao C., Zhang H., Gao H., Zhao Y., Yuan X., Hua K. et al. The Chinese Cardiac Surgery Registry: design and data audit. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;101(4):1514–1520. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.038.
9. Paez R.P., Hossne Junior N.A., Santo J.A.D.E., Berwanger O., Santos R.H.N., Kalil R.A.K. et al. Coronary artery bypass surgery in Brazil: analysis of the national reality through the BYPASS Registry. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2018;34(2):142–148. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0313.
10. Vikholm P., Ivert T., Nilsson J., Holmgren A., Freter W., Ternstrom L. et al. Validity of the Swedish Cardiac Surgery Registry. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018;27(1):67–74. DOI: 10.1093/icvts/ivy030.
11. Beckmann A., Funkat A.K., Lewandowski J., Frie M., Ernst M., Hekmat K. et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;65(7):505–518. DOI: 10.1055/s-0037-1606603.
12. Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Корсаков И.Н. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018;3(8):85–90.
13. Gridnev V.I., Kiselev A.R., Posnenkova O.M., Popova Y.V., Dmitriev V.A., Prokhorov M.D. et al. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clinical Cardiology*. 2016;39(1):1–8. DOI: 10.1002/clc.22495.
14. Эрлих А.Д. Российские регистры сердечно-сосудистых заболеваний: от существующих проблем к потенциальным возможностям. *Кардио-ИТ*. 2016;3(4):402. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0402.
15. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гринев В.И., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Дмитриев В.А. и др. Структура первичных элементов базы данных Российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ*. 2014;1(2):202. DOI: 10.15275/cardioit.2014.0202.
16. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):58–64. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
17. Скрыль Т.В., Парамонов А.С. Цифровая трансформация сферы здравоохранения: российская и зарубежная специфика. *Карельский научный журнал*. 2017;6(3(20)):137–140.
18. Гусев А.В., Плисс М.А. Основные рекомендации к созданию и развитию информационных систем в здравоохранении на базе искусственного интеллекта. *Врач и информационные технологии*. 2018;3:45–60.
19. Гусев А.В., Добридюк С.Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении. *Информационное общество*. 2017;4–5:78–93.
20. Buzaev I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E., Galimova R.M. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes. *Chronic. Dis. Transl. Med.* 2016;2(3):166–172. DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.09.007.
21. Al'Aref S.J., Singh G., van Rosendael A.R., Kolli K.K., Ma X., Maliakal G. et al. Determinants of In-Hospital Mortality after Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(5):e011160. DOI: 10.1161/JAHA.118.011160.
22. Choi E., Schuetz A., Stewart W.F., Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *JAMIA*. 2017;24(2):361–370. DOI: 10.1093/jamia/ocw112.
8. Rao C., Zhang H., Gao H., Zhao Y., Yuan X., Hua K. et al. The Chinese Cardiac Surgery Registry: design and data audit. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;101(4):1514–1520. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.038.
9. Paez R.P., Hossne Junior N.A., Santo J.A.D.E., Berwanger O., Santos R.H.N., Kalil R.A.K. et al. Coronary artery bypass surgery in Brazil: analysis of the national reality through the BYPASS Registry. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2018;34(2):142–148. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0313.
10. Vikholm P., Ivert T., Nilsson J., Holmgren A., Freter W., Ternstrom L. et al. Validity of the Swedish Cardiac Surgery Registry. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018;27(1):67–74. DOI: 10.1093/icvts/ivy030.
11. Beckmann A., Funkat A.K., Lewandowski J., Frie M., Ernst M., Hekmat K. et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;65(7):505–518. DOI: 10.1055/s-0037-1606603.
12. Gusev A.V., Kuznetsova T.Yu., Korsakov I.N. Artificial intelligence for cardiovascular risks assessment. *The Journal of Telemedicine and eHealth*. 2018;3(8):85–90 (In Russ.).
13. Gridnev V.I., Kiselev A.R., Posnenkova O.M., Popova Y.V., Dmitriev V.A., Prokhorov M.D. et al. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clinical Cardiology*. 2016;39(1):1–8. DOI: 10.1002/clc.22495.
14. Erlich A.D. Russian registries of cardiovascular diseases: from existing problems to perspectives. *Кардио-ИТ*. 2016;3(4):402 (In Russ.). DOI: 10.15275/cardioit.2016.0402.
15. Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Dmitriev V.A. et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary

- artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT*. 2014;1(2):202 (In Russ.). DOI: 10.15275/cardioit.2014.0202.
16. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58–64 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728–8800–2019–2–58–64.
 17. Skryl T.V., Paramonov A.S. Digital transformation in healthcare: Russian and foreign experience. *Karelian Scientific Journal*. 2017;6(3(20)):137–140 (In Russ.).
 18. Gusev A.V., Pliss M.A. The basic recommendations for the creation and development of information systems in health care based on artificial intelligence. *Information Technologies for the Physician*. 2018;3:45–60 (In Russ.).
 19. Gusev A.V., Dobridnyuk S.L. Artificial intelligence in medicine and healthcare. *Information Society*. 2017;4–5:78–93 (In Russ.).
 20. Buzaeв I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E., Galimova R.M. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes. *Chronic. Dis. Transl. Med*. 2016;2(3):166–172. DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.09.007.
 21. Al'Aref S.J., Singh G., van Rosendael A.R., Kolli K.K., Ma X., Maliakal G. et al. Determinants of In-Hospital Mortality after Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8(5):e011160. DOI: 10.1161/JAHA.118.011160.
 22. Choi E., Schuetz A., Stewart W.F., Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *JAMIA*. 2017;24(2):361–370. DOI: 10.1093/jamia/ocw112.

Информация о вкладе авторов

Серебрякова В.Н. – разработка концепции и дизайна обзора, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Кавешников В.С. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Головина Е.А. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Винницкая И.В. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Кавешников А.В. – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Information on author contributions

Serebryakova V.N. – development of the concept and design of the review, data interpretation, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Kaveshnikov V.S. – data interpretation, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Golovina E.A. – data interpretation and verification of essential intellectual content.

Vinnitskaya I.V. – data interpretation and verification of essential intellectual content.

Kaveshnikov A.V. – data interpretation and verification of essential intellectual content.

Сведения об авторах

Серебрякова Виктория Николаевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: svn@cardio-tomsk.ru.

Кавешников Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0211-4525.

E-mail: kave@ngs.ru.

Головина Елена Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3192-2521.

E-mail: golea_88@mail.ru.

Винницкая Ирина Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6489-0650.

E-mail: irina_khor@list.ru.

Кавешников Артем Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4743-1989.

E-mail: artemkave@mail.ru.

 **Серебрякова Виктория Николаевна**, e-mail: svn@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Victoria N. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Registers for Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: svn@cardio-tomsk.ru.

Vladimir S. Kaveshnikov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Registers for Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0211-4525.

E-mail: kave@ngs.ru.

Elena A. Golovina, Junior Researcher, Laboratory of Registers for Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3192-2521.

E-mail: golea_88@mail.ru.

Irina V. Vinnitskaya, Junior Researcher, Laboratory of Registers for Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6489-0650.

E-mail: irina_khor@list.ru.

Artem V. Kaveshnikov, Junior Researcher, Laboratory of Registers for Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4743-1989.

E-mail: artemkave@mail.ru.

 **Victoria N. Serebryakova**, e-mail: svn@cardio-tomsk.ru.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-62-71>
УДК 614.2:005.4/.7

Применение основ стратегического менеджмента в практике здравоохранения (обзор)

Е.А. Бацина, А.Н. Попсуйко, Г.В. Артамонова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Исследование подтверждает определяющую роль стратегического менеджмента в практике управления здравоохранением. Внимание авторов обращено на исторические аспекты и современные подходы к характеристике стратегического менеджмента. В исследовании обоснована важность обеспечения преемственности стратегических целей. Проведенный анализ позволил выделить общие и особенные черты стратегического управления здравоохранением. Авторы делают акцент на необходимости учета специфики отрасли здравоохранения при использовании традиционных методов стратегического менеджмента. Анализ существующих инструментов и подходов к стратегическому управлению в здравоохранении доказал их востребованность и подтвердил обязательность нормативного и организационного сопровождения стратегического управления в данной отрасли. Последнее обеспечивает единство и согласованность стратегических целей организации. Результаты исследования расширили представление о возможностях применения технологий стратегического управления в системе здравоохранения и послужили основой для дальнейшего исследования данного вопроса.

Ключевые слова:	стратегический менеджмент, стратегия развития, стратегический анализ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Бацина Е.А., Попсуйко А.Н., Артамонова Г.В. Применение основ стратегического менеджмента в практике здравоохранения (обзор). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):62–71. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-62-71 .

Application of the basics of strategic management in healthcare practice (review)

Ekaterina A. Batsina, Artem N. Popsuyko, Galina V. Artamonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

The study confirms the decisive role of strategic management in healthcare management practice. The authors pay attention to historical aspects and modern approaches to the characterization of strategic management. The study justifies the importance of ensuring the continuity of strategic goals. The analysis made it possible to identify general and unique characteristics of the strategic management of health care. The authors emphasize the need to take into account the specifics of the healthcare industry when using traditional methods of strategic management. An analysis of existing tools and approaches to strategic management in healthcare proved their relevance and confirmed the mandatory regulatory and organizational support of strategic management in this industry. Therefore, strategic management ensures unity and coherence of strategic objectives. The results of the study expanded the understanding of the possibilities of applying strategic management technologies in the healthcare system, paving the way for further research on this issue.

Бацина Екатерина Алексеевна, e-mail: baciea@kemcardio.ru.

Keywords:	strategic management, development strategy, strategic analysis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. Budgetary funding.
For citation:	Batsina E.A., Popsuyko A.N., Artamonova G.V. Application of the basics of strategic management in healthcare practice (review). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):62–71. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-62-71 .

Введение

Состояние, когда «лидерство в мировой экономике в большей мере определяется конкурентоспособностью страны на глобальных рынках образовательных и медицинских технологий и услуг» [1] заставляет теоретиков и практиков современного менеджмента обращаться к инструментам и методам стратегического менеджмента.

Стратегический менеджмент (СМ) – область науки и практики управления, предназначением которой является обеспечение развития организаций в быстро меняющихся условиях внешней среды [2]. Модель СМ впервые была предложена в конце 60-х годов И. Ансоффом для обозначения разницы между управлением на высшем уровне и текущим производственным управлением [3, 4]. В последующие годы СМ получил развитие в научных трудах Г. Минцберга [5, 6], Р. Аккофа [7], А.А. Томсона [8], О. Виханского [9], В. Катькало [10] и др. Международные стандарты ISO серии 9000 внесли значительный вклад в развитие СМ [11].

В настоящее время от учреждений здравоохранения требуется эффективная управленческая и финансово-экономическая деятельность, направленная на обеспечение долгосрочного устойчивого развития. Это связано с сокращением постоянных издержек, рациональным распределением ресурсов, привлечением внебюджетных источников финансирования, повышением конкурентоспособности на рынке оказания медицинских услуг, использованием передовых маркетинговых и информационных технологий [12]. Для выполнения этих задач разрабатываются методики адаптации накопленного опыта СМ применительно к медицинским организациям [2]. Необходимость использования общих принципов и подходов СМ также обусловлена поиском наиболее эффективных механизмов достижения целевых показателей национального приоритетного проекта «Здравоохранение», федеральных и региональных программ, проектов в сфере здравоохранения.

Цель настоящей статьи: рассмотреть теоретические основы СМ, охарактеризовать существующую практику применения их в здравоохранении.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведен анализ отечественной и зарубежной литературы (научная библиотека eLIBRARY, поисковая система по полным текстам научных публикаций Google Scholar); анализ

нормативно-правовых актов, действующих на территории Российской Федерации (справочная система «КонсультантПлюс»); анализ информации открытых интернет-источников с применением поисковой системы Яндекс.

В ходе исследования аналитическим методом и методом контент-анализа было отобрано 60 публикаций по ключевым запросам: история развития СМ; термин «стратегический менеджмент» и его составляющие; методы и принципы СМ; зарубежный и отечественный опыт применения СМ; СМ в здравоохранении. Данные 37 источников представлены в настоящем обзоре.

Результаты

Появление основ одноименной научной дисциплины связывают с выходом статьи Д. Шендел и К. Дж. Хаттен [13] в 1972 г., благодаря которой появилась возможность более углубленного изучения концепции СМ, применяя методы экономико-математического моделирования.

Как и любая область научных исследований, СМ состоит из направлений, объединяющих общие принципы, но в то же время по-другому расставляет исследовательские акценты, указывая на определенные методологические приоритеты. Такие направления называются научными школами – школами СМ [6]: школа дизайна (К. Эндрюс и А. Чандлер); школа планирования (И. Ансофф, П. Лоранж); школа позиционирования (М. Портер); школа предпринимательства (Й. Шумпетер); когнитивная школа (Д. Саймон); школа обучения (Ч. Линдблом); школа власти (Р. Кайерт, Д. Марч); школа культуры (А. Петтигрю); школа внешней среды (М. Мескон); школа конфигурации (Дж. Миллер). Система знаний каждого ученого по-своему уникальна, изучение представленных школ дает более обширное понятие о подходах к формированию СМ.

Анализ литературы по выбранной тематике, показал, что термин «стратегический менеджмент» объемён и многогранен, это доказывается его многочисленными трактовками (табл. 1).

Анализ представленных дефиниций позволил авторам сформулировать свое определение: «стратегический менеджмент – процесс, в ходе которого высшим руководством организации устанавливаются долгосрочные цели для устойчивого развития и обеспечения конкурентного преимущества в условиях постоянного изменения факторов окружающей деловой среды».

Таблица 1. Обзор интерпретаций понятия «стратегический менеджмент» в современной литературе**Table 1.** Review of interpretations of the concept for the strategic management in modern literature

Авторы/Author	Определение понятия «стратегический менеджмент» / Definition of strategic management
О.С.Виханский / Vikhanskiy O.S. [9]	Управление, при котором максимально эффективно используется человеческий потенциал, что позволяет организации быстро реагировать на изменения окружающей среды, добиваться конкурентных преимуществ, достигать поставленные цели / Strategic management is the management where human potential is used in the most efficient way, which allows the organization to react quickly to changes in the environment, to achieve competitive advantages, and to achieve the set goals.
Дж. Хиггинс / Dzh. Khiggins [14]	Управление, в процессе которого реализуется миссия организации, что достигается за счет управления взаимодействием с окружающей средой / Strategic management is the management where the mission of the organization is implemented, which is achieved through the management of the interaction with the environment.
А. Томпсон и А. Стрикленд / Tompson A. and Striklend A. [8]	Процесс, позволяющий управленческому персоналу определять долгосрочные направления развития организации, устанавливать стратегические цели, формировать и реализовывать планы по их достижению, находясь при этом в непредсказуемых обстоятельствах / Strategic management is a process that allows management personnel to determine the long-term direction of the organization development, to set strategic goals, and to form and implement plans to achieve them while in unpredictable circumstances.
В.С. Каткало / Kat'kalo V.S. [11]	Адаптивный стиль управления, предполагающий построение образа организации в соответствии с ее способностью к адаптации к новым условиям среды, принимая во внимание необходимость получения экономической выгоды / Strategic management is the adaptive management style, which implies building an image of an organization in accordance with its ability to adapt to new environmental conditions, taking into account the need to obtain economic benefits.
Р.Ю. Мышьяков, А.М. Нямыц / Mysh'yakov R.Yu., Nyamtsu A.M. [15]	Процесс, в котором определяются стратегические направления деятельности, устанавливаются долгосрочные цели, затем формируется уникальная стратегия и определяется система контроля / Strategic management is the process by which strategic areas of activity are defined, long-term goals are set, and then a unique strategy and control system are formed.
ГОСТ Р 54147:2010 / GOST R 54147:2010 [16]	Разработка и реализация действий, позволяющих достигать превышения уровня результативности деятельности организации над уровнем результативности конкурентов. Стратегический менеджмент является одной из функций управления и распространяется на долгосрочные цели и действия компании / Strategic management is the development and implementation of actions to achieve the excess of the level of performance of the organization over the level of performance of competitors. Strategic management is one of the management functions and covers long-term goals and actions of the company.

Современный этап развития СМ характеризуется следующими чертами [7]:

1. Глобальность стратегического воздействия на организацию в целом, влияние на все системообразующие переменные.

2. Долгосрочность и перспективность. Стратегия разрабатывается на определенный период, который обычно составляет не менее двух лет. Многие большие организации разрабатывают свои стратегии на сроки 5, 10, 25–50 и более лет.

3. Критичность для жизнеспособности организации. Неверные стратегические решения ведут к ухудшению положения организации, исправление допущенных ошибок требует больших затрат, поэтому прогнозирование деятельности является важной и неотъемлемой частью.

4. Приоритетность. Стратегия развития – высший уровень управления, от которого зависят нижестоящие уровни (тактический, оперативный и индивидуальный), неразрывно связанные со стратегией, поэтому изменения в ней влекут за собой соответствующие изменения во всей организации. Такая закономерность доказывает эффективную реализацию СМ. Если этого не происходит, систему можно считать формальной.

5. Сложность анализа, прогнозирования и многообразии стратегических решений. При увеличении срока стратегического планирования повышается и количество факторов, влияющих на конечный результат. При планировании возникает много сценариев развития, выбрать несколько из которых бывает сложно.

СМ неразрывно связан с терминами «стратегический план», «стратегическая цель», «стратегия», их определения приведены в ГОСТ Р 54147:2010. Достижение стратегической цели, согласно стандарту, приводит к радикальному изменению сложившейся ситуации конкурирования. Для этого составляется стратегический план, разрабатываемый с целью расстановки главных ориентиров достижения цели, формулируются задачи и описываются мероприятия, необходимые к выполнению. Стратегия развития в этом случае представляет собой набор методик и правил, которые устанавливает для себя сама организация и пользуется им для принятия важных решений.

В.П. Кайсарова [17] в одном из своих трудов дает следующее определение: стратегия учреждения – это комбинация методов конкуренции и организации деятельности, направленная на удовлетворение потребителей и достижение поставленных целей. По сути, это определение того, насколько внутренняя политика согласуется с внешними факторами, что нужно для достижения успеха, а также что следует изменить.

Стратегия выступает фундаментом и признаком эффективного менеджмента. О.В. Страхова акцентирует внимание на этапности реализации СМ [18] и предлагает следующие направления, которые необходимо охватить: разработка общей стратегии развития; управление рисками; контроль выполнения решений; правовое обеспечение; создание бренда организации; информационная поддержка.

Действия по обеспечению эффективности на основе стратегии обозначены в ГОСТ Р ИСО 9004:2010 [19] и заключаются в формулировании стратегии на определенный период; трансформации стратегии в систему взаимосвязанных процессов и измеримых показателей; осуществлении управления системой, благодаря постоянному мониторингу и анализу получаемых данных.

Кроме этапности и характеристик, как и любой вид общего менеджмента, СМ обладает своим набором инструментов и методов. Рассмотрим самые востребованные из них. К настоящему времени наиболее разработанными для практического применения являются такие методы СМ, как:

1. Метод распределения стратегических задач по важности/срочности. Метод позволяет структурировать существующие задачи и расставлять приоритеты их выполнения.

2. Метод управления по слабым и сильным сигналам. Сильные сигналы – очевидные проблемы, слабые сигналы – ранние признаки возникновения проблем как внутри, так и во внешней среде организации. Слабые сигналы со временем превращаются в сильные, именно поэтому так важно их отслеживать.

3. Метод управления в неожиданных обстоятельствах. Когда внезапная проблема не позволяет следовать намеченному плану, но принять решения необходимо срочно, включается заранее продуманная коммуникационная сеть связей именно для чрезвычайных ситуаций, которая транслирует важную информацию во все организационные подразделения. Для этого предварительно создаются оперативные группы принятия решений, обученные реагировать на появление проблем, сочетая точные методы анализа с творческим подходом. Основной задачей метода является обеспечение стратегической гибкости организации.

4. Метод управления с помощью выбора стратегических позиций. При разработке стратегии организация сразу проводит полноценный анализ альтернативных стратегий с целью отсеивания невозможных уже на раннем этапе.

Приведенные выше теоретические положения являются классическими составляющими СМ. Поскольку

медицинская деятельность – особенное направление непродуцированной сферы, а предоставляемые медицинские услуги отличаются от других, то методы стратегического управления должны быть специфическими. К социально значимым отличиям медицинской деятельности, влияющим на методы управления в учреждениях здравоохранения, относят [20, 21] то, что от принимаемых решений зависит жизнь и здоровье людей, что обуславливает большую ответственность; невозможность исправления последствий принятия неверных решений.

Стратегия медицинских организаций требует корректировки с учетом постоянного изменения требований внешней среды и возникающих новых возможностей для развития [22]. Задача управления в учреждениях здравоохранения – это достижение цели за счет повышения качества лечебно-профилактических мероприятий и рационального использования ресурсов [23].

И.С. Дата [22] классифицирует принципы, на которых строится СМ организации здравоохранения, следующим образом:

– принципы первой группы: обеспечение эффективности деятельности, ориентация на повышение уровня конкурентоспособности;

– принципы второй группы: принятие системы мотивации по ключевым показателям эффективности; повышение корпоративного духа, доверие и лояльность к работникам;

– принципы третьей группы: постоянное совершенствование системы управления; реализация корпоративной социальной ответственности.

Система здравоохранения России устроена так, что стратегический уровень управления соответствует управлению здравоохранением Российской Федерации и ее субъектов, тактический – территориальному и муниципальному уровням, оперативный – уровню учреждений и предприятий здравоохранения, их подразделений и отдельных специалистов.

В настоящее время в развитии системы здравоохранения Российской Федерации СМ занимает особое место, стратегические цели развития здравоохранения зафиксированы в актуальных государственных документах (табл. 2).

Таблица 2. Стратегические цели развития здравоохранения

Table 2. Strategic health development goals

Название документа/ Document title	Стратегическая цель развития здравоохранения/ Strategic health development goal
Национальный проект «Здравоохранение» (1.01.19 – 31.12.2024) / National project “Healthcare” [24].	Снижение смертности населения, снижение младенческой смертности, ликвидация кадрового дефицита в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, обеспечение охвата всех граждан профилактическими медицинскими осмотрами не реже одного раза в год, обеспечение оптимальной доступности для населения медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, упрощение процедуры записи на прием к врачу, увеличение объема экспорта медицинских услуг / Reduction of mortality; reduction of infant mortality; elimination of staff shortage in primary healthcare medical organizations; guarantee of preventive medical examination coverage for all citizens at least once a year; provision of optimal availability of primary healthcare medical organizations for the population, simplification of the procedure for medical appointments; and increase in the volume of medical service export.

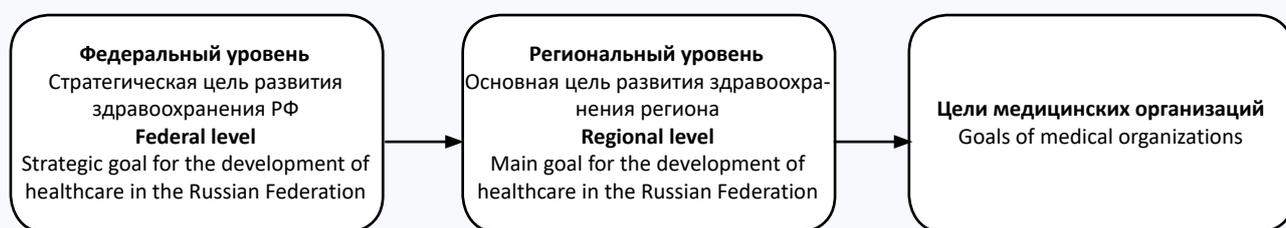
Окончание табл. 1
 End of table 1

Название документа/ Document title	Стратегическая цель развития здравоохранения/ Strategic health development goal
Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» / Decree of the President of the Russian Federation from 06.06.2019 No. 254 "On the strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period till 2025" [25]. Распоряжение Правительства РФ от 02.02.2015 № 151-р(ред. от 13.01.2017) «Об утверждении Стратегии устойчивого развития сельских территорий Российской Федерации на период до 2030 года» / Order of the Government of the Russian Federation from 02.02.2015 No. 151-r "On approval of the Strategy of sustainable development of rural areas of the Russian Federation for the period till 2030" [26]. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» / Decree of the President of the Russian Federation from 31.12.2015 No. 683 "On the National Security Strategy of the Russian Federation" [27].	Увеличение численности населения, продолжительности жизни, продолжительности здоровой жизни, снижение уровня смертности и инвалидности населения, соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий / Increases in population, life expectancy, and healthy life expectancy; reduction of mortality and disability; observance of citizens' rights in the field of healthcare and provision of state guarantees related to these rights. Улучшение доступа сельского населения к высокотехнологичной медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения / Improvement of rural population access to high-tech medical care in medical organizations of the public healthcare system. Повышение качества жизни, укрепление здоровья населения, обеспечение стабильного демографического развития страны / Improvements of the quality of life and health of the population; provision of stable demographic development of the country.

Эти основополагающие документы определяют приоритеты в развитии системы здравоохранения страны, которая предполагает набор соответствующих инструментов управления на всех уровнях, а именно федеральном, региональном и уровне медицинских организаций. Федеральный уровень стратегического управления определяет общие направления развития системы здравоохранения, которые получают развитие в субъекте РФ и реализуются на уровне медицинских организаций. При этом применение конкретного инструмента СМ определяется сложностью и масштабом поставленных задач, а также соответствующим уровнем публичного управления. В качестве таких инструментов на уровне субъектов РФ, как правило,

выступают региональные программы развития здравоохранения, а на уровне медицинских организаций – стратегии развития.

С.И. Двойников и С.В. Архипова [28] в своей статье выделяют главную стратегическую цель отечественного здравоохранения в долгосрочном периоде: «формирование Национальной системы здравоохранения, объединяющей все ведомства и медицинские организации и работающей в рамках единых требований к качеству и доступности медицинской помощи, квалификации медицинских работников». Стратегические цели всех учреждений здравоохранения формулируются на основе целей, зафиксированных на федеральном и региональном уровнях (рис. 1).


 Рис. 1. Преемственность стратегических целей
 Fig. 1. Continuity of strategic goals

Таким образом, обеспечивается организационное и функциональное единство стратегических целей в системе управления здравоохранением. Во многом именно этим обусловлен повышенный интерес теоретиков и практиков управления к концепту СМ. В рамках настоящего исследования авторами выявлено, что во всех субъектах РФ в составе Сибирского федерального окру-

га имеются региональные программы развития отрасли здравоохранения (табл. 3).

Проведенный анализ позволил обозначить общие контуры СМ в системе здравоохранения Российской Федерации, обеспечивающие внутриотраслевую преемственность и согласованность стратегических целей (рис. 2).

Таблица 3. Региональные программы развития отрасли здравоохранения по субъектам РФ

Table 3. Regional programs for the development of the healthcare industry in the subjects of the Russian Federation

Наименование субъекта РФ в составе Сибирского федерального округа / Name of the territorial subject of the Russian Federation in the Siberian Federal District	Название документа, определяющего направления стратегического управления здравоохранением / Title of the document defining the directions of strategic healthcare management
Республика Алтай / Altai Republic	Государственная программа «Развитие здравоохранения Республики Алтай на 2019–2024 годы» / State Program “Healthcare Development of the Republic of Altai for 2019–2024”
Алтайский край / Altai Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения в Алтайском крае до 2020 года» / State Program “Development of Healthcare in the Altai Territory till 2020”
Иркутская область / Irkutsk Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения Иркутской области на 2019–2024 годы» / State Program “Development of Healthcare of Irkutsk Region for 2019–2024”
Кемеровская область / Kemerovo Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения Кузбасса на 2014–2021 годы» / State Program “Development of Healthcare of Kuzbass for 2014–2021”
Красноярский край / Krasnoyarsk Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения Красноярского края на 2013–2020 годы» / State Program “Development of Healthcare in Krasnoyarsk Krai for 2013–2020”
Новосибирская область / Novosibirsk Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения Новосибирской области на 2013–2021 годы» / State Program “Development of Healthcare in Novosibirsk Region for 2013–2020”
Омская область / Omsk Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения Омской области 2014–2022 годы» / State Program “Development of Healthcare in Omsk Region 2014–2022”
Томская область / Tomsk Region	Государственная программа «Развитие здравоохранения в Томской области на 2013–2022 годы» / State Program “Healthcare Development in the Tomsk Region for 2013–2022”
Республика Тыва / Republic of Tuva	Государственная программы «Развитие здравоохранения Республики Тыва на 2018–2025 годы» / State Program “Development of Healthcare of the Republic of Tuva for 2018–2025”
Республика Хакасия / Republic of Khakassia	Государственная программа «Развитие здравоохранения Республики Хакасия на 2018–2024 годы» / State Program “Development of Healthcare of the Republic of Khakassia for 2018–2024”

**Федеральный уровень
Federal level**

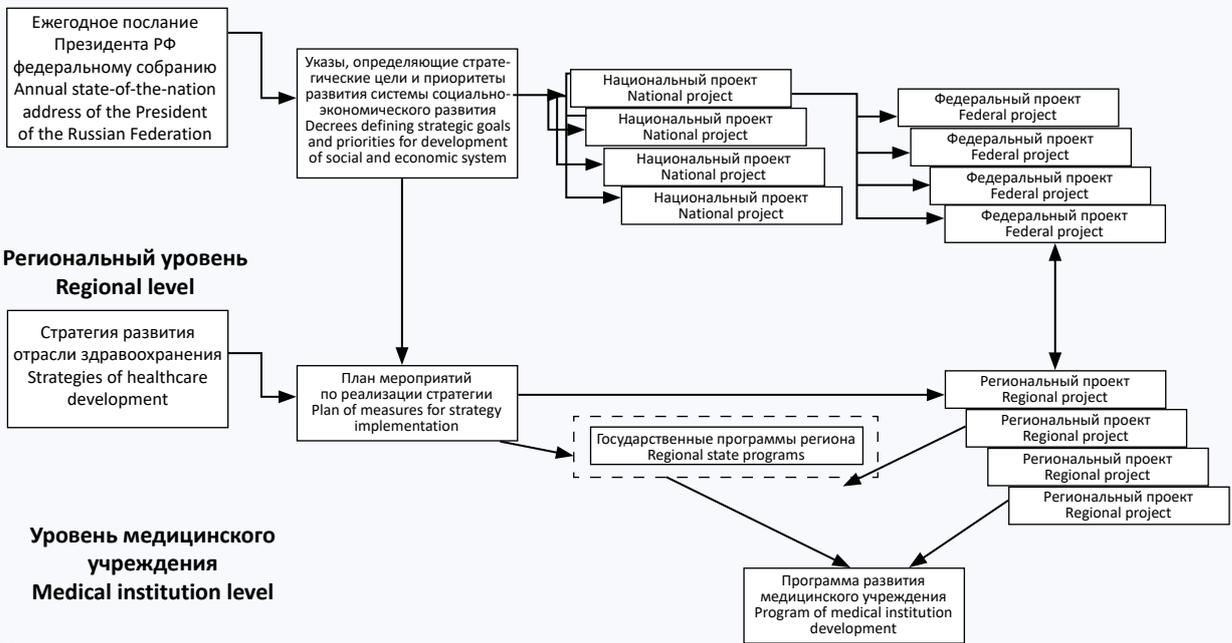


Рис. 2. Уровни стратегического менеджмента в здравоохранении
Fig. 2. Healthcare strategic management levels

Процесс СМ представляет собой сложный многогранный процесс, который отличается внутренним единством и логически связанной последовательностью управленческих действий со стороны высшего руковод-

ства организации. В этой связи сошлемся на А.А. Лысоченко и О.Ю. Свиридова, которыми была представлена следующая структура стратегического менеджмента (рис. 3).

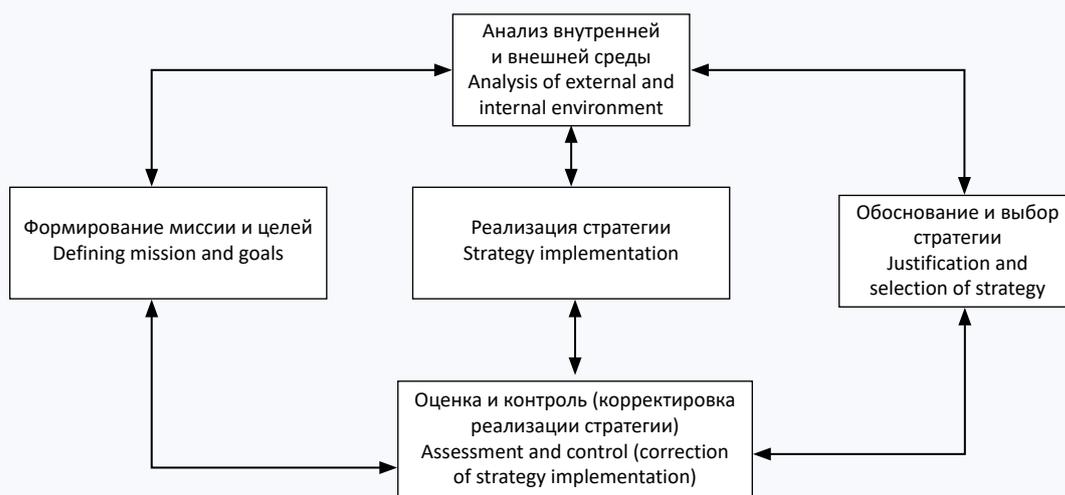


Рис. 3. Структура стратегического менеджмента
Fig.3. Structure of the strategic management

Согласно структуре, необходимым элементом СМ выступает стратегический анализ внешней и внутренней среды организации. В качестве инструментов анализа, которые получили наибольшую популярность среди теоретиков и практиков стратегического управления, можно назвать следующие:

1. SWOT-анализ. В ходе реализации анализа происходит группировка основных факторов внешней и внутренней среды по четырем категориям: сильные (strength) и слабые стороны (weakness) организации, ее возможности (opportunities) и угрозы (threats).

2. GAP-анализ (анализ разрывов). Проведение такого анализа предполагает составление специального отчета, в котором содержится описание соответствия или несоответствия системы каждому пункту используемого стандарта. Отчет позволяет организации выявить проблемы и принять решение об изменении/доработке отдельных элементов системы.

3. PEST-анализ. В ходе анализа составляется таблица с распределёнными по группам влияющими на деятельность организации факторами. В отличие от SWOT-анализа здесь рассматриваются политические (Political), экономические (Economic), социальные (Social) и технологические (Technological) аспекты только внешней среды, кроме того оценивается степень влияния каждого из факторов, вероятность изменения фактора и оценка его значимости.

4. SNW-анализ. Такой вид анализа помогает углубленно изучить внутреннюю среду и понять, на какой стадии развития находится организация. Исследуются сильные и слабые стороны, разрабатываются подходы к совершенствованию первых и устранению вторых. Преимущество анализа заключается в формировании определенной нейтральной позиции, в которой организация находится в условиях стабильности, держась на плаву, за счет компенсации слабых сторон сильными.

5. ADL матрица. Построение такой матрицы достаточно сложный процесс, поскольку требует оценки организации с точки зрения ее нахождения на одной из стадий

(рождение, развитие, зрелость, старение) и определения текущего конкурентного положения (слабое, стабильное, сильное, ведущее). После этого анализируется связь данных переменных в соответствии с двадцатью специфическими категориями. Такая методика в основном используется бизнес-организациями и требует больших временных затрат.

6. SMART-анализ (управление по целям). В ходе анализа определяется цель через следующие характеристики: Specific – конкретная; Measurable – измеримая; Achievable – достижимая. R: Realistic – реалистичная, Relevant – уместная, соответствующая и адекватная; Related – согласованная с общей стратегией, Reasonable – разумная, обоснованная, рациональная; Rewarding – полезная; Results-oriented – ориентированная на конкретные результаты; Time-Bound – определенная по времени. От правильной постановки стратегических целей зависит дальнейшее развитие организации в целом, поэтому использование SMART-анализа в комплексе с другими методами – рациональное решение для эффективной реализации СМ.

В рамках настоящего исследования важным моментом становится вопрос научно-теоретического обоснования возможности применения и адаптации названных инструментов стратегического управления к особенностям отрасли здравоохранения, анализ существующих экспертных позиций по этому вопросу.

Медицинские организации в своем большинстве используют SWOT-анализ как наиболее доступный и относительно простой инструмент СМ [29].

О.К. Коробкова и В.А. Рыбкис [29] в своей статье представили опыт проведения подобного анализа в ООО «Клиника современных технологий». Анализ помог оценить ситуацию и на основе результатов разработать индивидуальные стратегии дальнейшего развития. В том числе было принято решение о предоставлении новых медицинских услуг и улучшении системы информирования пациентов.

Определенный вклад в научно-теоретическое обоснование применения SWOT- и PEST-анализов в системе стратегического управления медицинской организацией внесен Н.М. Сергеевой [30]. Автор, рассмотрев выбранные инструменты в качестве механизмов анализа деловой среды, пришел к выводу, что применение таких методик позволяет изучать объект исследования как сложную динамичную систему и наилучшим образом реализовывать стратегические направления.

Особого внимания заслуживает попытка А.В. Данилова и Е.А. Исаенковой адаптировать методику GAP-анализа к решению вопроса повышения качества медицинских услуг посредством анализа расхождений в оценках «ожидания пациентов» – «восприятие пациентов» [31].

В исследовании В.В. Дементьева и Г.С. Пономаренко [32] указывается, что использование основ СМ позволяет медицинским организациям быстро адаптироваться к изменениям внешней среды и наиболее эффективно осуществлять управление ресурсами.

Л.В. Лактионова [33] применила инструменты СМ в федеральном многопрофильном медицинском учреждении, что позволило ей выявить существенные недостатки в организации деятельности и сформулировать следующие мероприятия улучшения. Было принято решение о создании специализированной медицинской помощи, введении системы непрерывного обучения кадрового состава, освоении инновационных технологий, а так же об обмене опытом с другими клиниками [34].

На современном этапе развития СМ предпринимаются попытки расширить перечень его инструментов, механизмов, форм и методов. Все чаще авторами рассматривается механизм проектного управления в качестве инструмента реализации и формализации стратегии организации, а также достижения целевых показателей развития отрасли как на региональном, так и на федеральном уровнях.

Одним из актуальных методов СМ выступает Форсайт, который рассматривается в качестве технологии единства предвидения, стратегического управления и политических решений [35]. Примером реализации технологии Форсайта в системе здравоохранения можно рассмотреть деятельность АНО «Агентство стратегических инициатив» в рамках программы «Национальная

технологическая инициатива». В ней в качестве самостоятельного направления рассматривается «HealthNet», который представляет собой рынок персонализированных медицинских услуг и лекарственных средств, обеспечивающих рост продолжительности жизни, а также получение новых эффективных средств профилактики и лечения различных заболеваний [36]. Технология Форсайта предполагает определение перспективных направлений развития организации с учетом анализа деловой среды и мировых трендов развития здравоохранения.

На SMART-анализ опирается большая часть стратегических решений в области управления здравоохранением. Связано это прежде всего с активным переходом на проектно-ориентированную модель управления, которая предполагает количественное измерение показателей эффективности деятельности медицинских организаций и всей отрасли здравоохранения в целом [37]. Важное место этот инструмент СМ занимает в системе управления качеством медицинской организации, когда существует острая необходимость измерения и оценки полученных результатов деятельности.

Заключение

Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод о том, что на данный момент учреждениям здравоохранения доступно большое количество разнообразных методик СМ, реализация которых способствует получению значимых результатов и достижению главной цели – повышению доступности и качества оказываемой медицинской помощи населению. Для реализации методов и инструментов СМ в системе здравоохранения имеются все необходимые организационные и правовые основания. Наличие стратегических документов, федерального и регионального уровней создают основу для формализации процесса стратегического управления и обеспечения единства и преемственности процессов достижения целей.

Перспективным направлением дальнейшего научного поиска может стать моделирование и обоснование новых механизмов стратегического управления на основе комбинирования уже существующих и апробированных методов, в том числе с опорой на лучшие мировые практики СМ.

Литература

1. Шишкин С.В., Власов В.В., Боярский С.Г., Засимова Л.С., Колосницына М.Г., Кузнецов П.П. и др. Здравоохранение: необходимые ответы на вызовы времени. М.: Центр стратегических разработок; 2018:55.
2. Оракбай Л.Ж., Тинасилов М.Д. Стратегический менеджмент в здравоохранении. *Наука и инновационные технологии*. 2018;8(8):57–59.
3. Ушакова О.А. Развитие стратегического планирования в мировой и российской практике. *Вестник ОГУ*. 2014;6(167):239–241.
4. Милета В.И., Окипний Н.Н., Сорокина А.В. Развитие менеджмента качества по средствам управления стратегическим менеджментом. Перспективы развития науки и образования: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. М.: ООО «АР-Консалт»; 2018:109–115.
5. Минцберг Г., Альстрэнд Б., Лампель Ж. Стратегическое сафари. Экскурсия по дебрям стратегического менеджмента. М.: Альпина Паблишер; 2013:367.
6. Минцберг Г., Альстрэнд Б., Лэмвелл Дж. Школы стратегий. М.: Книга по Требованию; 2017:330.
7. Акофф Р. Планирование будущего корпорации. М.: Прогресс; 2018:327.
8. Томпсон А.А., Стрикленд Дж.А. Стратегический менеджмент. Искусство разработки и реализации стратегии: учебник для вузов; пер с англ. под общ. ред. Л.Г. Зайцева, М.И. Соколовой. М.: Банки и биржи; ЮНИТИ; 2017:576.
9. Виханский О.С., Наумов А.И. Менеджмент. М.: Магистр; ИНФРА-М; 2014:576.
10. Катькало В.С. Эволюция теории стратегического управления; 5-е изд. СПб.: *Высшая школа менеджмента*; 2011:5–48.
11. Скрипко Л.Е. Стратегический менеджмент как базовая состав-

- люющая построения системы качественного менеджмента. Национальные концепции качества: повышение качества жизни: сборник материалов VII международной научно-практической конференции. СПб.; 2016:151–155.
12. Кочановская О.М., Михайлюк А.С. Эволюция современных инструментов финансового менеджмента в учреждениях здравоохранения. *Учет и статистика*. 2015;3(39):78–84.
 13. Усачева И.Ю., Демина В.В. Содержание дефиниции «Стратегический менеджмент» в процессе развития теории стратегического управления. *Вестник Московского государственного областного университета*. 2017;(3):61–69. DOI: 10.18384/2310-6646-2017-3-61-69.
 14. Higgins J.M. *Organizational Policy and Strategic Management*. Chicago: The Dryden Press; 1983:456.
 15. Мышьяков Р.Ю., Нямец А.М. Развитие стратегического менеджмента и стратегического управленческого учета в медицинских организациях. *Университетская медицина Урала*. 2016;4(7):21–26.
 16. ГОСТ Р 54147:2010 «Стратегический и инновационный менеджмент. Термины и определения». М.: Стандартинформ; 2014:28.
 17. Кайсарова В.П. Научные подходы к стратегическому менеджменту как теоретическая основа развития управления общественными услугами в крупном городе. *Экономическое возрождение России*. 2012;2(32):60–65.
 18. Страхова О.А., Швецова О.А., Кузьминкова М.Н., Соколова М.А. Стратегическое управление в многопрофильном медицинском центре. *Актуальные проблемы экономики и права*. 2013;1(25): 123–129.
 19. ГОСТ Р ИСО 9004:2010. Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества. М.: Стандартинформ; 2011:47.
 20. Каира З.С., Иванова Е.В. Инновационный менеджмент в здравоохранении: стратегические альянсы и взаимосвязи между организациями. *Бизнес Информ*. 2012;(8):18–21.
 21. Наджафова М.Н. О применении стратегического планирования в системе здравоохранения. *Иннов: электронный научный журнал*. 2018;2(35):10.
 22. Дата И.С. Особенности реализации стратегического менеджмента в сфере здравоохранения. *Мир современной науки*. 2017;2(42):43–50.
 23. Хамидуллина Г.Р. Актуальные проблемы менеджмента качества в здравоохранении. *Актуальные проблемы экономики и права*. 2013;2(26):113–119.
 24. Указ Президента РФ «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года».
 25. Указ Президента РФ № 254 от 06.06.2019 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».
 26. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении Стратегии устойчивого развития сельских территорий Российской Федерации на период до 2030 года».
 27. Указ Президента РФ № 683 от 31.12.2015 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».
 28. Двойников С.И., Архипова С.В. К проблеме повышения эффективности стратегического управления в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;35(1):50–55. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.050-055.
 29. Коробкова О.К., Рыбкин В.А. Внутренняя стратегия и SWOT-анализ частной медицинской организации на рынке медицинских услуг ООО «Клиника современных технологий» в г. Хабаровск. *Экономика и предпринимательство*. 2015;4-2(57):827–831.
 30. Сергеева Н.М. SWOT- и PEST-анализы в системе стратегического управления учреждением здравоохранения. *Региональный вестник*. 2018;5(14):42–44.
 31. Данилов А.В., Исаенкова Е.А. Методические подходы к измерению удовлетворенности качеством медицинских услуг пациентами для целей формирования управленческих решений на региональном уровне. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2017;3(18):1.
 32. Дементьев В.В., Пономаренко Г.С. Использование SWOT-анализа при анализе деятельности медицинского учреждения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-swot-analiza-pri-analize-deyatelnosti-meditsinskogo-uchrezhdeniya> (дата обращения: 07.04.18).
 33. Лактионова Л.В. Современные стратегии развития многопрофильного медицинского учреждения федерального уровня. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-strategii-razvitiya-mnogoprofilnogo-meditsinskogo-uchrezhdeniya-federalnogo-urovnya-1/viewer>.
 34. Беляев С.А., Бурнадз Т.И., Бушина Н.С., Власова О.В., Зюкин Д.А., Куркина М.П. и др. Технологии антикризисного управления региональным здравоохранением. Курск: КГМУ; 2013:232.
 35. Малиновская О.В. Скобелева И.П. Форсайт как технология стратегического планирования и управления. *Финансы и кредит*. 2014;(32):2–13.
 36. Программа «Национальная технологическая инициатива». URL: <https://asi.ru/nti/>.
 37. Хаустов А.Н., Шахворостов Г.И. Актуальность, проблемы и задачи проектного управления при совершенствовании региональной политики здравоохранения. Актуальные проблемы профессионального образования: цели, задачи и перспективы развития: материалы 16-ой всероссийской научно-практической конференции. Воронеж: Научная книга; 2018:264–273.

References

1. Shishkin S.V., Vlasov V.V., Boyarskiy S.G., Zasimova L.S., Kolosnitsyna M.G., Kuznetsov P.P. et al. Healthcare: necessary answers to the challenges of the time. Moscow: Tsentr strategicheskikh razrabotok; 2018:55 (In Russ.).
2. Orakbay L.Zh., Tinasilov M.D. Strategic management in healthcare. *Nauka i innovatsionnye tekhnologii*. 2018;8(8):57–59 (In Russ.).
3. Ushakova O.A. Development of strategic planning in world and Russian practice. *Vestnik OSU*. 2014;6(167):239–241 (In Russ.).
4. Mileta V.I., Okipniy N.N., Sorokina A.V. Development of quality management by means of strategic management. Prospects for the development of science and education: a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference. Moscow: LLC “AR-Consult”; 2018:109–115 (In Russ.).
5. Mintsberg G., Al’strand B., Lampel’ Zh. Strategic safari. Tour of the wilds of strategic management. Moscow: Al’pina Publisher; 2013:367 (In Russ.).
6. Mintsberg G., Ap’strend B., Lempel Dzh. Schools of strategies. Moscow: Kniga po Trebovaniyu; 2017:330 (In Russ.).
7. Akoff R. Planning the future of the Corporation. Moscow: Progress; 2018:327 (In Russ.).
8. Tompson A.A., Striklend Dzh.A. Strategic management. The art of strategy development and implementation: textbook for high schools; per English by the ed. L.G. Zaitseva, M.I. Sokolova. Moscow: Banks and Exchanges; YuNITI; 2017:576 (In Russ.).
9. Vikhanskiy O.S., Naumov A.I. Management. Moscow: Magistr; IN-FRA-M; 2014:576 (In Russ.).
10. Kat’kalo V.S. Evolution of the theory of strategic management. St.-Petersburg: Vysshaya shkola menedzhmenta; 2011:548 (In Russ.).
11. Skripko L.E. Strategic management as a basic component of building a quality management system. National quality concepts: improving the quality of life. National concepts of quality: improving the quality of life: Proceedings of the VII international scientific and practical conference. St.-Petersburg; 2016:151–155 (In Russ.).
12. Kochanovskaya O.M., Mikhaylyuk A.S. Evolution of modern financial management tools in healthcare institutions. *Accounting and Statistics*. 2015;3(39):78–84 (In Russ.).
13. Usacheva I.Yu., Demina V.V. The content of the definition of “Strategic management” in the development of the theory of strategic management. *Bulletin of the Moscow Region State University. Series: Economics*. 2017;(3):61–69 (In Russ.). DOI: 10.18384/2310-6646-2017-3-61-69.
14. Higgins J.M. *Organizational Policy and Strategic Management*. Chicago: The Dryden Press; 1983:456.
15. Mysh’akov R.Yu., Nyamtsu A.M. The development of strategic management and strategic management accounting in healthcare organizations. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016;4(7):21–26 (In Russ.).
16. ГОСТ Р 54147:2010 “Strategic and innovative management. Terms and Definitions”. Moscow: Standardinform; 2014:28 (In Russ.).

17. Kaysarova V.P. Scientific approaches to strategic management as a theoretical basis for the development of public services management in a large city. *Economic Revival of Russia*. 2012;2(32):60–65 (In Russ.).
18. Strakhova O.A., Shvetsova O.A., Kuz'minkova M.N., Sokolova M.A. Strategic management in a multidisciplinary medical center. *Actual Problems of Economics and Law*. 2013;1(25):123–129 (In Russ.).
19. GOST R ISO 9004:2010. Management to achieve sustainable success of the organization. The approach based on quality management. Moscow: Standartinform; 2011:47 (In Russ.).
20. Kaira Z.S., Ivanova E.V. Innovation management in healthcare: strategic alliances and relationships between organizations. *Buziness Inform*. 2012;(8):18–21 (In Russ.).
21. Nadzhafova M.N. On the application of strategic planning in the healthcare system. *Innov: Electronic Scientific Journal*. 2018;2(35):10 (In Russ.).
22. Data I.S. Features of implementation of strategic management in the field of healthcare. *The World of Modern Science*. 2017;2(42):43–50 (In Russ.).
23. Khamidullina G.R. Actual problems of quality management in healthcare. *Actual Problems of Economics and Law*. 2013;2(26):113–119 (In Russ.).
24. Decree of the President of the Russian Federation "On the national goals and strategic objectives development of the Russian Federation for the period up to 2024" (In Russ.).
25. Decree of the President of the Russian Federation No. 254 of 06.06.2019 "On the Strategy of healthcare development in the Russian Federation for the period up to 2025" (In Russ.).
26. Order of the Government of the Russian Federation "On approval of the Strategy for sustainable development of rural areas of the Russian Federation for the period up to 2030" (In Russ.).
27. Decree of the President of the Russian Federation No. 683 of 31.12.2015 "On the national security Strategy of the Russian Federation" (In Russ.).
28. Dvoynikov S.I., Arkhipova S.V. On the problem of increasing the effectiveness of strategic management in healthcare. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;35(1):50–55 (In Russ.). DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.050-055.
29. Korobkova O.K., Rybkis V.A. Internal strategy and SWOT-analysis of internal environment of a private medical organization in the market of medical services on the example of LLC "Clinic of information technologies" in Khabarovsk. *Economics and Entrepreneurship*. 2015;4-2(57):827–831 (In Russ.).
30. Sergeeva N.M. SWOT and PEST analyzes in the strategic management system of a healthcare institution. *Regional Bulletin*. 2018;5(14):42–44 (In Russ.).
31. Danilov A.V., Isaenkova E.A. Methodological approaches to measuring satisfaction with the quality of medical services by patients for the purpose of forming management decisions at the regional level. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2017;3(18):1 (In Russ.).
32. Dement'ev V.V. The use of SWOT-analysis in the analysis of the activities of medical institutions. *Siberian Medical Review*. 2012;(4) (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-swot-analiza-pri-analize-deyatelnosti-meditsinskogo-uchrezhdeniya> (дата обращения: 07.04.18).
33. Laktionova L.V. Modern strategies for the development of a multidisciplinary medical institution at the Federal level. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;(6) (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-strategii-razvitiya-mnogoprofilnogo-meditsinskogo-uchrezhdeniya-federalnogo-urovnya-1/viewer>.
34. Belyaev S.A., Burnadz T.I., Bushina N.S., Vlasova O.V., Zyukin D.A., Kurkina M.P. et al. Technologies of anti-crisis management of regional healthcare. Kursk: KGMU; 2013:232 (In Russ.).
35. Malinovskaya O.V., Skobeleva I.P. Foresight as a technology of strategic planning and management. *Finance and Credit*. 2014;(32):2–13 (In Russ.).
36. National Technology Initiative Program (In Russ.). URL: <https://asi.ru/nti/>.
37. Haustov A.N., Shahvorostov G.I. Relevance, problems and tasks of project management in improving regional health policy. Actual problems of vocational education: goals, objectives and development prospects: materials of the 16th All-Russian Scientific and Practical Conference. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2018:264–273 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Бацина Е.А. – разработка концепции, сбор и анализ литературных данных, написание статьи, оформление, подготовка рукописи к печати.

Попсуйко А.Н. – сбор и анализ литературных данных, подбор материала для рукописи.

Артамонова Г.В. – общее руководство, методическая оценка проведенного исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Бацина Екатерина Алексеевна, научный сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4123-006X.

E-mail: baciea@kemcardio.ru.

Попсуйко Артем Николаевич, канд. филос. наук, старший научный сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-5162-0029.

E-mail: popsan@kemcardio.ru.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: artamonova@kemcardio.ru.

Бацина Екатерина Алексеевна, e-mail: baciea@kemcardio.ru.

Information on author contributions

Batsina E.A. – concept development, collection and analysis of literature data, writing the article, formatting and preparation of the manuscripts for publication.

Popsuyko A.N. – collection and analysis of literature data and selection of the material for the manuscript.

Artamonova G.V. – general supervision, methodological assessment of the study, and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Ekaterina A. Batsina, Research Scientist, Laboratory of Management Technology Modeling, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4123-006X

E-mail: baciea@kemcardio.ru

Artem N. Popsuyko, Cand. Sci. (Philosophy), Senior Research Scientist, Laboratory of Management Technology Modeling, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-5162-0029

E-mail: popsan@kemcardio.ru

Galina V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Research, Head of the Department for Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2279-3307

E-mail: artamonova@kemcardio.ru

Ekaterina A. Batsina, e-mail: baciea@kemcardio.ru.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-72-82>
УДК 616.24-002-078.088:577.218

Некодирующие РНК в диагностике пневмонии

С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иванощук¹, Е.В. Шахтшнейдер², Г.А. Степанов³,
А.С. Розанов¹, С.Е. Пельтек¹, М.И. Воевода²

¹ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

² 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»», 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Аннотация

Пневмония – тяжелое воспалительное заболевание, характеризующееся высокой смертностью во всем мире. Ранний диагноз внегоспитальной пневмонии и выявление вызвавшего ее инфекционного агента могут существенно снизить тяжесть ее течения и вероятность госпитализации пациента. Используемые на данный момент диагностические и прогностические методы не являются достаточно надежными, поэтому ряд специфических некодирующих РНК, циркулирующих в крови в составе внеклеточных везикул, рассматривают в последние годы как потенциальный биомаркер для дифференциации вирусных и бактериальных пневмоний, а также для предсказания осложнений и тяжести течения заболевания. В обзоре рассмотрены микроРНК, длинные некодирующие РНК и ксено-микроРНК, которые были предложены в качестве прогностических и диагностических маркеров, а также потенциальных таргетных препаратов при пневмонии.

Ключевые слова:	пневмония, микроРНК, ксено-микроРНК, длинные некодирующие РНК, внеклеточные везикулы, биомаркер.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при частичной поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН АААА-А17-117112870181-6 и гранта РФФИ 17-04-02120.
Для цитирования:	Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Шахтшнейдер Е.В., Степанов Г.А., Розанов А.С., Пельтек С.Е., Воевода М.И. Некодирующие РНК в диагностике пневмонии. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):72–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-72-82 .

Non-coding RNAs in pneumonia diagnosis

Svetlana V. Mikhailova¹, Dinara E. Ivanoshchuk¹, Elena V. Shakhtshneyder²,
Grigoriy A. Stepanov³, Alexey S. Rozanov¹, Sergey E. Peltek¹,
Mikhail I. Voevoda²

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Institution of Internal and Preventive Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

✉ Михайлова Светлана Владимировна, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru.

Abstract

Pneumonia is a severe inflammatory disease responsible for high mortality worldwide, with about four million deaths each year. Early diagnosis of community-acquired pneumonia and the identification of the infectious agent can significantly reduce a pneumonia severity, a likelihood of patient's hospitalization, and pandemic rise. However, the diagnostic methods currently used are not reliable enough. Therefore, certain specific non-coding RNAs circulating in the blood inside the extracellular vesicles have been considered a potential biomarker for differentiating viral and bacterial pneumonia, as well as for predictions of disease severity and complications. We reviewed microRNAs, long non-coding RNAs, and xeno-microRNAs, which were proposed as prognostic and diagnostic markers and potential target drugs for pneumonia.

Keywords:	pneumonia, microRNA, xeno-microRNA, long non-coding RNA, extracellular vesicles, biomarker.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	The study was partially supported by SB RAS fundamental research program AAA-A-17-117112870181-6 and by RFBR research project 17-04-02120.
For citation:	Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shakhtshneyder E.V., Stepanov G.A., Rozanov A.S., Peltek S.E., Voevoda M.I. Non-coding RNAs in pneumonia diagnosis. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):72–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-72-82 .

Введение

Пневмония — воспалительное заболевание нижних отделов респираторного тракта, вызываемое в основном вирусной (вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторно-синцитиальные вирусы и вирусы парагриппа) или бактериальной (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и др.) инфекцией, реже грибками и паразитами. Помимо этого, пневмония может быть следствием неинфекционных процессов или иметь комбинированную причину. При соприкосновении инфекционного агента с клетками легочного эпителия последний начинает синтезировать радикалы кислорода и провоспалительные цитокины, привлекающие иммунные клетки к месту заражения. Макрофаги и дендритные клетки первыми включаются в борьбу с инфекцией, фагоцитируя бактерии и поврежденные клетки, и презентуют антигены МНС II. Кроме этого, макрофаги, являясь основным источником цитокинов и хемокинов, обеспечивают отрицательную обратную связь для предотвращения избыточной воспалительной реакции в легких [1]. Процесс дифференциации макрофагов на провоспалительные и противовоспалительные (обозначаемые М1 и М2 соответственно) называется поляризацией. Эти два класса клеток различаются наборами секретируемых сигнальных молекул: М1 производят значительное количество провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-23; М2 – противовоспалительные цитокины IL-4, IL-13, TGF- β . В зависимости от набора хемокинов и цитокинов к месту инфицирования привлекаются разные наборы клеток, отвечающих за гуморальный и клеточный иммунитет. Макрофаги М1 играют центральную роль в защите от инфекции, а М2 – в завершении воспалительной реакции и восстановлении поврежденных тканей легкого [2].

По статистике пневмония находится в десятке заболеваний с самой высокой смертностью как в развивающихся, так и в развитых странах, поэтому необходимость разработки тестов на раннее выявление пневмонии,

определение вызвавшего ее инфекционного агента, предсказание и предотвращение осложнений стимулирует поиск новых молекулярных маркеров. Используемые для выявления вирусов тесты, основанные на определении антигена, имеют низкую чувствительность, иммуно-флюоресцентный анализ требует специальных условий для выполнения, анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР-анализ) не учитывает постоянно возникающие новые разновидности вирусов. Выращивание культур бактерий для их идентификации требует нескольких дней, кроме того, на некоторые виды бактерий, вызывающих пневмонию, отсутствуют молекулярные тесты [3]. В результате этого у значительной доли пациентов инфекционный агент остается не выявленным, что приводит к неоптимальной схеме лечения. Для оценки риска осложнений и летального исхода пневмонии были предложены несколько молекулярных маркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-6 и др.), которые оказались точнее использовавшихся ранее рискометров CURB-65 и PSI на основе симптомов и биохимических данных пациентов. Наибольшую прогностическую ценность для диагностики бактериальных инфекций, в особенности *S. pneumoniae*, имеет прокальцитонин, его уровень повышается в ответ на воспаление в случае заражения и коррелирует с тяжестью пневмонии. Более низкий его уровень коррелирует с низкой смертностью, независимо от CURB-65. Но этот тест информативен не для всех патогенных бактерий и неэффективен на ранних стадиях заражения [4, 5]. По некоторым оценкам, четверть пациентов с бактериальной инфекцией в США имеют низкий уровень прокальцитонина, поэтому необоснованно прекращают прием антибиотиков [6]. Принято считать, что основной причиной внегоспитальной пневмонии является инфекция *S. pneumoniae*, но в последние годы было показано, что у значительного числа пациентов пневмония имеет другой патогенез. Установлено, что у детей до пяти лет наиболее распространенной причиной внебольничной пневмонии является вирусная инфекция [7].

В 2012 г. были пересмотрены стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению детей с внебольничной пневмонией (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/44774>), исходя из того, что она с большой вероятностью обусловлена вирусной инфекцией. При анализе выборки из 64 пациентов с тяжелой внегоспитальной пневмонией в Китае вирусная инфекция была выявлена у 40,6% пациентов (респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, метапневмовирус, риновирус, вирусы парагриппа, коронавирус), бактериальная инфекция – у 34,4% пациентов (18,8% из которых *S. pneumoniae*, 7,8% – *Klebsiella pneumoniae*). У 25% пациентов инфекционный агент обнаружен не был [8]. Среди 1735 взрослых пациентов с внегоспитальной пневмонией в США патоген удалось определить у 37%, включая 10% с типичными бактериями, 4% с атипичными бактериями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*) и 24% с вирусной инфекцией [6].

Одним из перспективных направлений диагностики вирусных и бактериальных пневмоний, а также различных осложнений пневмонии сейчас считается анализ некодирующих РНК в крови пациента. В настоящее время описаны как микроРНК и длинные некодирующие РНК пациента, специфичные для различных инфекций и стадий заболевания, так и малые РНК бактерий и вирусов, которые потенциально могут быть использованы для диагностики и, возможно, терапии пневмонии. МикроРНК (miRNA, miR) – одноцепочечные РНК длиной 19–23 нуклеотида, кодируемые частично внутри генов, в интронах или экзонах, частично в межгенном пространстве [9]. Некоторые из описанных микроРНК считываются в ядре с помощью РНК-полимеразы II в виде независимого первичного транскрипта, другие – внутри интронных последовательностей генов. Короткие предшественники микроРНК вырезаются из первичного транскрипта рибонуклеазой, транспортируются в цитоплазму, где подвергаются дальнейшему процессингу. Взаимодействуя с 3' – нетранслируемым регионом мРНК генов-мишеней, микроРНК способны вызывать ее деградацию или репрессию, то есть нарушение трансляции. Один тип микроРНК может участвовать в регуляции экспрессии сотен генов [9]. Биоинформационный анализ показал, что микроРНК потенциально могут контролировать экспрессию более чем 60% генов млекопитающих [10]. Длинные некодирующие РНК (long non-coding RNA, lncRNA) – одноцепочечные РНК длиной от 200 до десятков тысяч нуклеотидов, которые обычно проходят этапы созревания, аналогичные матричным РНК, но не содержат протяженных рамок считывания и не кодируют функциональных белков. В геноме человека, согласно базе данных NONCODE (www.noncode.org), предсказано около 100 тыс. генов длинных некодирующих РНК [11], в базе данных LncBook (<https://bigd.big.ac.cn/lncbook/index>) описано 268848 длинных некодирующих РНК, для 1502 из которых доказана ассоциация с заболеваниями, а для 97504 такая ассоциация предполагается [12]. Показано, что эти РНК, как и микроРНК, могут циркулировать внутри мембранных везикул и транспортировать

от клетки к клетке [13]. Известно, что некоторые из этих РНК (H19, GAS5 и др.) могут служить «ловушками» для микроРНК, снижая их концентрацию в клетке, или конкурировать с ними за связывание с мРНК. Длинные некодирующие РНК (MALAT1, HOTAIR, XIST) могут взаимодействовать внутри клеточного ядра с транскрипционными факторами, а также влиять на метилирование специфических генетических локусов и сплайсинг мРНК, как, например, NEAT1 [14, 15].

Считают, что клетки организма могут обмениваться молекулами РНК, секретирова и захватывая их в составе внеклеточных везикул. Предложена следующая классификация циркулирующих внеклеточных везикул согласно их размеру, плотности и происхождению: апоптотические тельца диаметром 1000–5000 нм, микровезикулы диаметром 100–1000 нм и экзосомы диаметром 30–150 нм [16]. Локализация внутри фосфолипидного бислоя внеклеточных везикул делает переносимые внутри них РНК устойчивыми к деградации нуклеазами, повторяющимся циклом замораживания и размораживания, нагреву [17, 18]. Экзосомы – самые мелкие из внеклеточных везикул, они образуются в поздних эндосомах/мультивезикулярных тельцах клеток. Считается, что большая часть внеклеточной микроРНК находится именно в них [16, 19, 20]. Однако показана также роль самых крупных везикул (апоптотических телец) в передаче микроРНК. Эти везикулы формируются при программируемой гибели клетки из ее плазматической мембраны [21, 22]. В нескольких работах на модельных животных было показано, что в жидкости из бронхоальвеолярного лаважа наборы микроРНК отличаются в разных типах везикул, а максимальная ее концентрация приходится на микровезикулы, отщепляемые от мембран альвеолярного эпителия [23]. Кроме этого, часть микроРНК может находиться в плазме крови вне везикул в комплексе с белком Argonaute 2, который описан как участник комплекса опосредованного микроРНК сайленсинга мРНК. Так, miR-122, экспрессируемая в гепатоцитах, была обнаружена во фракции свободных рибонуклеопротеидных комплексов плазмы крови. Предполагают, что в зависимости от типа клеток микроРНК могут выходить в плазму как внутри экзосом, так и с помощью белков-транспортеров в виде комплексов с белками и липопротеинами высокой плотности [24, 25]. Распределением микроРНК по разным фракциям плазмы крови может объясняться выявляемая в ходе экспериментов разница концентраций в цельной крови, сыворотке и плазме для некоторых видов микроРНК [26]. Устойчивость к эндонуклеазам и относительная нетребовательность к температурному режиму хранения образцов наряду с высокой консервативностью [14, 27] позволяют рассматривать некодирующие РНК в качестве потенциальных молекулярных маркеров для анализа различных патологических состояний организма [14]. Экзосомы с переносимыми внутри них РНК рассматриваются также в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Показано, что внеклеточные везикулы эндотелиальных клеток сосудов, содержащие микроРНК miR-10a, при передаче их мо-

ноцитам могут снижать воспалительную реакцию через модулирование сигнального пути NF-κB [28]. На *in vivo* модели пневмонии, вызванной *Escherichia coli*, у мышей было показано, что введение микровезикул, производимых мезенхимальными стволовыми клетками человека, снижало воспалительную реакцию и повышало выживаемость [29].

МикроРНК

Бактериальные пневмонии

В результате изучения профилей микроРНК, выделенных из сыворотки и плевральной жидкости пациентов с различными заболеваниями легких, была показана дифференциальная экспрессия различающихся наборов микроРНК, характерных для разных патологических состояний. Однако при пневмонии наборы дифференциально экспрессирующихся микроРНК в значительной степени перекрывались с наборами таковых при туберкулезе, раке легкого, транссудате плевральной полости, например, уровень miR-155 достоверно отличал от контроля и пневмонию, и рак легкого [30, 31]. В большинстве проведенных исследований критериями дифференциальной экспрессии микроРНК была статистически значимая 2-кратная разница в их количестве относительно контроля. В ходе сравнения образцов сыворотки крови пациентов с тяжелой и нетяжелой формами внегоспитальной пневмонии неизвестной этиологии были выявлены 11 микроРНК, экспрессия которых менялась в одинаковом направлении у пациентов с тяжелой и нетяжелой формами пневмонии относительно здорового контроля. Для этих РНК были предсказаны вероятные гены-мишени. В результате было предположено, что ключевыми для развития пневмонии могут быть микроРНК *let-7f-1*, посттранскрипционно контролирующая экспрессию генов *RHOA*, *CTNNB1*, *POLR2K* и *APP*, а также miR-200b, мишенью которой является мРНК гена *KALRN* и miR-455, которая, возможно, является ингибитором развития пневмонии [32]. При сравнении профилей микроРНК крови пациентов с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, с контрольной группой и группой добровольцев, искусственно зараженных вирусом гриппа H3N2, были выявлены РНК, отличающие эти группы друг от друга. Достоверных различий между зараженными вирусом и контролем (той же самой выборкой до заражения) найти не удалось. Уровень двух микроРНК miR-199-5p и miR-30a-5p был повышен в выборке с бактериальной пневмонией относительно контроля и пациентов с гриппом. Для miR-30a-5p ранее было показано участие в регуляции сигнального пути JAK/STAT, а для miR-199-5p — сигнального пути Notch. Концентрации еще 6 РНК miR-2355-5p, miR-769-5p, miR-150-5p, miR-5189-5p, miR-423-5p и *let-7e-5p* отличали бактериальную пневмонию от контроля. Пять РНК: miR-199и-5p, miR-30a-5p, miR-942-5p, miR-342-5p и miR-503-5p отличали бактериальную и вирусную инфекции [33]. В ходе обследования детей с пневмонией, вызванной инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*, было показано, что в их крови был снижен уровень miR-29c, при этом повышены уровни IL-17 и рас-

творимого белка V7-H3, который специфично усиливает продукцию интерферона γ и мРНК которого, как показано, является мишенью для miR-29c. Уровень V7-H3, кроме того, коррелировал с количеством дней, проведенных пациентом в лихорадке. Уровень miR-29c негативно коррелировал с уровнями IgG и IgM, специфичных к *M. pneumoniae*. В фазе выздоровления уровень miR-29c статистически значимо повышался, а уровни IL-17 и V7-H3, наоборот, падали [34].

Большое количество работ по выявлению маркерных микроРНК и выяснению их мишеней было проведено на клеточных линиях. Макрофаги линии THP-1 обрабатывали везикулами внешней мембраны (сферические мембранные образования 10–300 нм в диаметре) грамотрицательной бактерии *Legionella pneumophila*, которая способна вызывать тяжелую пневмонию. В результате наблюдали активацию макрофагов по типу M1 с высвобождением провоспалительных цитокинов, что в течение первых 24 ч инфекции замедляло репликацию бактерии, однако в дальнейшем обработанные везикулами макрофаги становились менее устойчивыми к инфекции *L. pneumophila*. Выживаемость инфицированных макрофагов повышалась, несмотря на внутриклеточный рост бактерии, кроме этого, происходила активация транскрипции противовоспалительной miRNA-146a и снижение уровня белка ее гена-мишени – связанной с IL-1 киназы IRAK-1. Предполагается, что бактерии *L. pneumophila* с помощью своих мембранных везикул облегчают собственную репликацию внутри макрофагов путем зависимой от miRNA-146a супрессии IRAK-1 [35].

После заражения *S. pneumoniae* макрофагов человека были выявлены достоверные изменения в экспрессии нескольких генетических кластеров и 10 микроРНК (в том числе miR-9, miR-124a, miR-155 и miR-146a, для которых авторами была предположена иммуномодулирующая функция). Последняя микроРНК была предсказана в качестве важного медиатора активации клеток в ответ на инфекцию. Было показано, что ее активация вызывала репрессию IRAK-1, TRAF-6, IL-1β. Предполагается, что miR-146a в случае пневмококковой инфекции обеспечивает отрицательную обратную связь, предотвращая избыточное воспаление [36]. Еще в одной работе была показана протективная роль сверхэкспрессии miR-146 на двух линиях клеток легочного эпителия после обработки липополисахаридами (ЛПС) – компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий, являющимися сильным индуктором воспалительной реакции. В результате сверхэкспрессии этой микроРНК снижалось число подверженных апоптозу клеток и экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNFα, происходила блокировка сигнальных путей NF-κB и Notch [37]. На макрофагальной клеточной линии после индукции ЛПС были выявлены повышенные по сравнению с контролем уровни белка TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) и кодирующей его мРНК, которая является мишенью miR-124-3p. Сверхэкспрессия этой микроРНК снижала индуцированную ЛПС выработку воспалительных цитокинов TNFα и IL-1β макрофагами посредством ингибирования

сигнальных путей р38 MAPK и NF-κB. Предполагают, что miR-124-3p может ослаблять проявления пневмонии [38]. В выборке детей с острой фазой пневмонии (неопределенной этиологии) было выявлено статистически значимое снижение экспрессии miR-1247. В качестве гена-мишени этой микроРНК был предсказан ген хемокина *CCL16*. Известно, что кодируемый им СС-хемокин привлекает эозинофилы и лимфоциты к месту воспаления. С целью проверки механизма влияния miR-1247 на иммунный ответ изучали линию клеток легочного эпителия, индуцированную ЛПС. Сверхэкспрессия miR-1247 в них снижала число подверженных апоптозу клеток. Предполагают, что у пациентов с пневмонией miR-1247 ингибирует сигнальные пути JNK и NF-κB посредством связывания с мРНК *CCL16* [39]. Было показано, что у детей с острой пневмонией (неопределенной этиологии) также снижена в сыворотке концентрация miR-3941. На линии клеток легочного эпителия, обработанной ЛПС, после введения вектора, обеспечивавшего сверхэкспрессию этой микроРНК, наблюдали снижение апоптоза. В качестве мишени miR-3941 предсказан ген инсулиноподобного фактора роста *IGF2*. Предполагается, что при пневмонии ингибирование miR-3941 способно активировать сигнальный путь PI3K/AKT [40]. На клеточной линии фибробластов после стимуляции их ЛПС исследовали влияние сверхэкспрессии и супрессии miR-194 на апоптоз и уровень ключевых компонентов сигнального пути NF-κB. Было показано, что сверхэкспрессия этой микроРНК значительно ослабляла действие ЛПС на апоптоз и экспрессию *IκBα*, *p-65* и *Bcl-3*, а ее супрессия давала обратный эффект, усиливая апоптоз, увеличивая экспрессию *p-65* и *Bcl-3* и снижая экспрессию *IκBα*. Была выдвинута гипотеза, что miR-194 может оказывать протективный эффект в случае пневмонии у детей, ослабляя обусловленный ЛПС апоптоз и ингибируя сигнальный путь NF-κB [41]. На выборке детей с бактериальной пневмонией было показано повышение уровня miR-20a в сыворотке по сравнению с контролем. На клеточной линии аденокарциномы легкого после стимуляции ее ЛПС проводили исследование влияния сверхэкспрессии микроРНК miR-20a на воспалительную реакцию. В ходе экспериментов было выявлено повышение уровня экспрессии IL-6, TNFα и С-реактивного белка в клетках после их обработки синтетическим аналогом miR-20a, а также дополнительное повышение уровня экспрессии *IκBα* и NF-κB по сравнению с контролем, обработанным только ЛПС. Наблюдаемое при пневмонии усиление экспрессии miR-20a, предположительно, способствует воспалению посредством активации сигнального пути NF-κB [42]. Было показано, что после инфицирования клеточной культуры моноцитов *L. pneumophila* в клетках возрастала экспрессия генов *SLIT2* и *SLIT3*, в интронах которых кодируется miR-218. В свою очередь, эта микроРНК ингибировала экспрессию гена *RICTOR*, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα [43].

В экспериментах на мышинной модели было показано, что miR-127 при введении в трахею усиливает вос-

паление легочной ткани, а введение ее антагониста, наоборот, супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов. Показано, что miR-127 регулирует поляризацию макрофагов, ослабляя экспрессию генов, активных в M1 и включая активные в M2 в ходе воспаления. Таким образом, предполагается, что miR-127 является молекулярным переключателем поляризации макрофагов [44].

Однако клеточные модели пневмонии на основе индукции ЛПС не всегда в полной мере отражают роль микроРНК *in vivo*. Картина усложняется тем, что пневмонии могут развиваться вследствие вирусной или комбинированной инфекции. Было показано, что разные клеточные линии и даже разные типы легочного эпителия в ответ на инфекционные агенты экспрессируют разные наборы микроРНК [45, 46]. Кроме типа клеток важно их микроокружение, так, на клеточной модели пневмонии после обработки ЛПС макрофагов изучали секрецию апоптотических телец и обнаружили в них изменение набора и количества микроРНК; при этом индуцировались miR-221 и miR-222. Полученные от макрофагов апоптотические тельца усиливали пролиферацию опухолевых и нормальных клеток легочного эпителия путем модуляции в них сигнального пути CDKN1B [22]. На модельных животных было показано, что эпителиальные клетки альвеол, в свою очередь, образуют микровезикулы, содержащие miR-17 и miR-221, с помощью которых активируют легочные макрофаги и способствуют воспалению [47].

Вирусные пневмонии

В ответ на инфицирование линий клеток альвеолярного и бронхиального эпителия человека двумя разными штаммами вируса гриппа А наблюдали специфическое повышение уровня ряда эндогенных микроРНК: miR-7, miR-132, miR-146-a, miR-187, miR-200-c и miR-1275. При этом концентрация miR-7, miR-132, miR-146-a была повышена постоянно в обеих клеточных линиях в ответ на оба штамма вируса; концентрация miR-187 и miR-1275 повышалась временно в процессе заражения; концентрация miR-200-c увеличивалась после инфекции только в альвеолярных клетках. Увеличения количества этих микроРНК не наблюдали в ответ на инфицирование клеток вирусами парагриппа типа 5, вирусом энцефаломиокардита, вирусом Сендай и вирусом везикулярного стоматита. Анализ профилей экспрессии в зараженных клетках выявил 26 мРНК-мишеней, регулируемых этими микроРНК. Два из этих генов-мишеней являются генами системы врожденного иммунного ответа: miR-132 и miR-1275 вызывали ингибирование трансляции мРНК *MAPK3*, а miR-146-a и miR-1275 — *IRAK1*. Интересно, что в аналогичных опытах с лабораторными животными достоверных изменений в экспрессии этих микроРНК обнаружено не было [45]. В выборке детей с аденовирусной пневмонией были проанализированы микроРНК крови в сравнении со здоровым контролем, уровень 77 из них статистически значимо отличался, 20 из них имели высокий уровень экспрессии, а у трех из них (miR-127-3p, miR-493-5p, miR-409-3p) были определены наибольшие

концентрации в крови. Для выяснения роли выявленных микроРНК в регуляции иммунного ответа в фибробластах линии IMR-90 ингибировали эти микроРНК, а затем проводили заражение клеток аденовирусом. В результате репликация вируса внутри клеток оказалась сниженной. Среди генов, экспрессия которых была достоверно снижена у пациентов с аденовирусной пневмонией, были выявлены потенциальные мишени miR-127-3p, miR-493-5p и miR-409-3p. Для miR-127-3p в списке мишеней были *PSMB5* и *ITGA6*, для miR-493-5p – *MYCBP2*, *TCF7L2*, *UBE2V2* и *HIPK1*, для miR-409-3p – *UBE2D2* и *KSNLS1*. Большинство предсказанных генов-мишеней этих микроРНК включено в MAPK-зависимый сигнальный путь, активирующий синтез провоспалительных цитокинов [48]. Еще одна работа на выборке детей с аденовирусной пневмонией выявила в экзосомной фракции сыворотки крови пациентов 18 микроРНК с повышенным и 10 с пониженным уровнем экспрессии. Было проведено попарное сравнение профилей экспрессии девяти наиболее дифференциально экспрессирующихся микроРНК у пациентов и в контроле, в результате было показано, что в парах miR-450a-5p и miR-103a-3p, а также miR-103b-5p и miR-98-5p микроРНК имели противоположные тренды экспрессии. Было предложено использовать соотношение концентраций этих РНК в качестве маркера аденовирусной инфекции [49]. При сравнении профилей микроРНК в клетках линии аденокарциномы легкого в ответ на заражение вирусами гриппа H1N1 или H5N1 («птичий грипп») были выявлены 20 РНК, высоко экспрессирующихся в случае заражения штаммом H5N1. Для двух из них, miR-200c-3p и miR-141-3p, в качестве мишени был предсказан ген ангиотензинпревращающего фермента 2 *ACE2*. Этот фермент отвечает за превращение гормона ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающей активностью и препятствует возникновению отека. Индуцированная инфекцией H5N1 экспрессия обеих выявленных микроРНК коррелировала с жизнеспособностью зараженных клеток и уровнем репликации вируса. В плазме пациентов с тяжелой пневмонией, большинство из которых имели симптомы острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), также было зафиксировано повышение уровня экспрессии miR-200c-3p. Подобная картина с повышением экспрессии miR-200c-3p наблюдалась при обработке культуры клеток ЛПС, синтетической двуцепочечной РНК (аналогом вирусной геномной РНК) и липотейхоевой кислотой (компонентом клеточной стенки грамположительных бактерий). Совокупность полученных результатов указывает на то, что супрессия *ACE2* является универсальным механизмом при инфекции разными патогенами [46].

Ранняя диагностика осложнений пневмонии

Пневмония, вызванная *S. aureus*, является одной из основных причин развития сепсиса у пациентов. Между группой пациентов с пневмонией и сепсисом, выделенной на основе критериев SEPSIS 3.0, и группами контроля и пневмонии без сепсиса выявлена статистически значимая разница в уровне экспрессии miR-7110-5p и miR-

223-3p в крови. Этот результат отличался от полученного ранее для пациентов с сепсисом, вызванным другими причинами, поэтому miR-223-3p предложена в качестве предиктора сепсиса при пневмонии [50]. На модельных животных было показано, что в случае пневмонии, вызванной *S. aureus*, экспрессия miR-182-5p увеличена в клетках кишечника. Ингибирование этой микроРНК в культивируемых клетках с помощью антисмысловой последовательности вызывало снижение концентрации IL-6 и TNF- α , ослабление воспаления и апоптоза, усиливало пролиферацию клеток и приводило к инактивации сигнального пути JAK/STAT. Ген сурфактантного белка D, отвечающего за врожденный иммунитет и играющего важную роль в защите от многих инфекций, был предсказан в качестве мишени для miR-182-5p. Из полученных данных был сделан вывод о том, что miR-182-5p может способствовать повреждению кишечника при вызванном стафилококковой пневмонией сепсисе [51].

ОРДС — одно из возможных осложнений тяжелой внегоспитальной пневмонии, характеризующееся высокой смертностью. У 53 пациентов отделения интенсивной терапии с тяжелой формой внегоспитальной пневмонии были выделены из сыворотки экзосомы, в которых был оценен уровень 27 микроРНК. Пациенты были разделены на группы сравнения в соответствии с наличием либо отсутствием у них ОРДС. У последних был выявлен статистически значимо повышенный уровень miR-146a, miR-27a, miR-126 и miR-155 и сниженный уровень miR-223 и miR-181b. Уровень miR-16 имел обратную корреляцию с индексом оксигенации, уровень miR-146a коррелировал с показателем шкалы смертности APACHE II, а miR-126 могла служить для предсказания смертности в течение 28 дней [52].

Длинные некодирующие РНК

В ходе анализа макрофагов периферической крови на выборке детей с пневмонией неизвестной этиологии было показано, что по сравнению с контролем в них была снижена экспрессия длинной некодирующей РНК GAS5 (growth arrest specific 5). При этом наблюдали поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2. Биоинформационный анализ выявил сайты связывания miR-455-5p в GAS5 и в 3'-нетранслируемой области мРНК SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3). Трансфекция макрофагов, полученных из моноцитов периферической крови, вектором, обеспечивавшим сверхэкспрессию GAS5, приводила к их поляризации в фенотип M1, усилению в них экспрессии SOCS3 и подавлению сигнального пути JAK2/STAT3. На основании полученных данных авторы выдвинули гипотезу, что GAS5 является «ловушкой» для miR-455-5p, облегчая в итоге супрессию сигнального пути JAK2/STAT3, участвующего в том числе в индукции поляризации макрофагов [53].

Ряд работ был посвящен анализу длинных некодирующих РНК на выборках пациентов с острой стадией пневмонии неизвестной этиологии. В культуре клеток линии фибробластов уровень экспрессии длинной некодирующей РНК SNHG16 (small nucleolar RNA host gene

16) был повышен после обработки клеток ЛПС, а нокдаун SNHG16 снижал повреждение фибробластов линии WI-38, ингибировал апоптотические изменения и синтез провоспалительных цитокинов. Было продемонстрировано, что эта РНК регулирует воспалительную реакцию в клеточной линии фибробластов, конкурентно связывая miR-146-5p, мишенью которой является мРНК воспалительного хемокина *CCL5*, участвующего в сигнальных путях JNK/NF-κB. [54]. Показано, что у таких пациентов значительно повышена экспрессия еще одной длинной некодирующей РНК XIST (X inactivate-specific transcript). После индукции воспалительного ответа на клеточной линии фибробластов WI-38 также был выявлен повышенный уровень РНК XIST. Нокаутирование соответствующего гена значительно снижало апоптотические изменения и уровень воспалительных цитокинов. Было установлено, что XIST связывает miR-370-3p, мишенью которой является мРНК толл-подобного рецептора 4 *TLR4*, участвующего в сигнальных путях JAK/STAT/NF-κB. У больных пневмонией отмечено повышение концентрации TLR4 в сыворотке крови [55]. Кроме того, в сыворотке крови у пациентов в острой фазе пневмонии было отмечено повышение концентрации длинной некодирующей РНК HAGLROS по сравнению со здоровым контролем. На клеточной линии фибробластов WI-38 после индукции ЛПС было описано повышение уровня экспрессии HAGLROS и снижение концентрации miR-100. Было показано, что одной из мишеней miR-100 является *NFκB3*, а нокдаун HAGLROS ингибирует активацию сигнального пути PI3K/AKT/NF-κB и ингибирует апоптотические изменения и аутофагию в клеточной линии фибробластов [56]. На другой клеточной линии фибробластов MRC-5 после индукции ЛПС было выявлено усиление апоптоза и продукции TNF-α и IL-6. Введение вектора, обеспечивающего сверхэкспрессию длинной некодирующей РНК TUG1 (taurine-upregulated 1), ослабляло апоптоз и приводило к репрессии miR-127. В то же время сверхэкспрессия miR-127 подавляла антиапоптотическое действие TUG1. Показано, что протективное

действие TUG1 в ходе воспалительной реакции обусловлено регуляцией сигнальных путей NF-κB/p38MAPK [57].

Ксено-микроРНК

Небольшие молекулы РНК, синтезируемые многими вирусами, бактериями и паразитами, могут быть выявлены в ходе инфекции у пациентов. Такие РНК называют ксено-микроРНК (xeno-miRNA) [14]. На модельных животных, зараженных *S. pneumoniae*, было зарегистрировано 42 некодирующих малых бактериальных РНК длиной более 100 нуклеотидов, уровень которых был увеличен более чем в 2 раза в образцах плевральной жидкости по сравнению с культуральной средой [58]. При сравнении разных штаммов *S. pneumoniae* было выявлено, что 15% малых РНК одного штамма не синтезируются в клетках другого штамма [59]. Разные штаммы *S. aureus* также отличались наборами малых РНК, профили экспрессии некоторых из них различались в сыворотке человека относительно культуральной среды. Наибольшие отличия были показаны для малой РНК str25 длиной 180 нуклеотидов, присутствовавшей во всех изученных штаммах этой бактерии [60].

Заключение

Циркулирующие в крови некодирующие микроРНК перспективны для создания на их основе неинвазивных тестов на инфекции, вызывающие пневмонию, и осложнения, возникающие в ходе этого заболевания. Большое количество микроРНК, дифференциально экспрессирующихся при пневмонии, предложено исследователями в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, при этом оптимальным, судя по всему, является создание диагностических панелей для анализа экспрессии одновременно нескольких микроРНК, вовлеченных в разные этапы активации врожденного иммунитета, в частности воспаления. В таблице 1 приведены дифференциально экспрессировавшиеся у пациентов и *in vitro* в инфицированных клетках некодирующие РНК, которые могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры пневмонии.

Таблица 1. Изменение уровней экспрессии некоторых некодирующих РНК у пациентов с пневмониями и в клеточных линиях после инфицирования

Table 1. Changes in the expression levels of some non-coding RNAs in patients with pneumonia and in cell cultures after infection

Инфекция / контроль Infection / control	Дифференциально экспрессирующиеся РНК Differentially expressed RNA	Изменение экспрессии при инфекции Change in expression in case of infection	Ссылки References
Пациенты Patients			
Пневмония неизвестной этиологии / здоровые Pneumonia of unknown etiology / healthy	miR-34a, miR-95, miR-193b, miR-200b, miR-455, miR-483	↑	[32]
	miR-664b, miR-3161, miR-3617, miR-4485, let-7f-1	↓	
	miR-1247	↓	[39]
	miR-3941	↓	[40]
	miR-200c-3p	↑	[46]
	GAS5	↑	[53]
	SNHG16	↑	[54]
	XIST	↑	[55]
	HAGLROS	↑	[56]

Окончание табл. 1
End of table 1

Инфекция / контроль Infection / control	Дифференциально экспрессирующиеся РНК Differentially expressed RNA	Изменение экспрессии при инфекции Change in expression in case of infection	Ссылки References
<i>S. pneumoniae</i> / грипп Н3Н2 и здоровые <i>S. pneumoniae</i> / H3N2 influenza virus and healthy	miR-30a-5p, miR-199-5p	↑	
<i>S. pneumoniae</i> / грипп Н3Н2 <i>S. pneumoniae</i> /H3N2 influenza virus	miR-30a-5p, miR-199b-5p miR-342-5p, miR-503-5p, miR-942-5p	↑ ↓	[33]
<i>S. pneumoniae</i> / здоровые <i>S. pneumoniae</i> / healthy	miR-30a-5p, miR-199-5p, miR-769-5p, miR-2355-5p miR-150-5p, miR-423-5p, miR-5189-5p, let-7e-5p	↑ ↓	
<i>M. pneumoniae</i> /здоровые <i>M. pneumoniae</i> / healthy	miR-29c	↓	[34]
Бактериальная пневмония / здоровые Bacterial pneumonia / healthy	miR-20a	↑	[42]
Аденовирус / здоровые Adenovirus / healthy	miR-99b-5p, miR-127-3p, miR-370-3p, miR-379-5p, miR-381-3p, miR-409-3p, miR-493-5p	↑	[48]
	miR-29a-3p, miR-101-3p, miR-150-5p, miR-342-3p	↓	
	miR-98-5p, miR-103a-3p, miR-152-3p, miR-185-5p, let-7f-5p	↑	[49]
	miR-103b, miR-145-5p, miR-206, miR-450a-5p	↓	
Линии клеток Cell culture			
<i>L. pneumophila</i> /контроль <i>L. pneumophila</i> / control	miRNA-146a miR-218	↑ ↑	[35] [43]
<i>S. pneumoniae</i> / контроль <i>S. pneumoniae</i> / control	miR-9, miR-124a, miR-146a, miR-155, miR-299-3p, miR-302a, miR-326, miR-342-5p, miR-410, miR-518d	↑	[36]
Вирусы гриппа А Н1Н1 и Н5Н1 / вирусы парагриппа типа 5, энцефаломиокардита, Сендай, везикулярного стоматита, контроль A H1N1 and H5N1 influenza viruses / EMCV, PIV5, VSV, Sendai viruses and control	miR-7, miR-132, miR-146-a, miR-187, miR-200-c, miR-1275	↑	[45]
Вирус гриппа Н5Н1 / вирус гриппа Н1Н1, контроль H5N1 influenza virus / H1N1 influenza virus and control	miR-10b-3p, miR-141-3p, miR-141-5p, miR-187-5p, miR-190b, miR-197-5p, miR-199b-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p, miR 451a, miR-449a, miR-499c-5p, miR-603, miR-615-5p, miR-1304-5p, miR-3180, miR 3180-3p, miR-3591-5p, miR-4682, miR-4756-5p	↑	[46]

Для ряда микроРНК и длинных некодирующих РНК показано противовоспалительное действие в случае пневмонии, поэтому предполагается возможность создания лекарственных препаратов на основе специфических РНК, заключенных в мембранные везикулы, которые смогут адресно доставлять активные молекулы в клетки нижних отделов легких и с их помощью перепрограммировать иммунные клетки пациента. В таблице 2 представлены некодирующие РНК, сверхэкспрессия которых на клеточных линиях приводила к ослаблению апоптоза, индуцированного ЛПС.

Однако механизмы активации экспрессии различных микроРНК плохо изучены, экспрессия многих из них изменяется не только в случае пневмонии, но и при онкологических заболеваниях легких. На ресурсе ClinicalTrials.gov пока нет упоминаний о каких-либо текущих клинических испытаниях микроРНК в качестве биомаркеров пневмонии, хотя по запросу «circulating miRNA» находятся 104 исследования различных патологий.

Таблица 2. Некодирующие РНК, сверхэкспрессия которых ослабляла апоптоз, индуцированный липополисахаридами, *in vitro*

Table 2. Non-coding RNAs whose overexpression alleviates LPS-induced apoptosis *in vitro*

Клеточная линия Cell culture	РНК RNA	Ссылки References
Легочный эпителий A549 и H1975 Lung epithelium A549 and H1975	miR-146	[37]
Макрофаги Ana-1 Macrophages Ana-1	miR-124-3p	[38]
Легочный эпителий A549 Lung epithelium A549	miR-1247	[39]
Легочный эпителий A549 Lung epithelium A549	miR-3941	[40]
Фибробласты WI38 Fibroblasts WI38	miR -194	[41]
Легочный эпителий A549 Lung epithelium A549	miR-20a	[42]
Фибробласты MRC-5 Fibroblasts MRC-5	TUG1	[57]

На данном этапе происходит интенсивное накопление информации о некодирующих РНК, которые могут

быть использованы для дифференциации патогенов и особенностей иммунного ответа пациента.

Литература / References

1. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J. et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res.* 2009;2:1–11.
2. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol.* 2014;5:491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
3. Zaas A.K., Garner B.H., Tsalik E.L., Burke T., Woods C.W., Ginsburg G.S. The current epidemiology and clinical decisions surrounding acute respiratory infections. *Trends Mol. Med.* 2014;20(10):579–588. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.08.001.
4. Anevlavis S., Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2010;11(3):361–374. DOI: 10.1517/14656560903508770.
5. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):E2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
6. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J. et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(2):183–190. DOI: 10.1093/cid/cix317.
7. Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019;S0021-7557(19)30493-0. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.003.
8. Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., Lee Y., Park H.J., Park S.Y. et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(4):325–332. DOI: 10.1164/rccm.201112-2240OC.
9. Roberts T.C. The microRNA machinery. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;887:15–30. DOI: 10.1007/978-3-319-22380-3_2.
10. Friedman R.C., Farh K.K.H., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19:92–105.
11. Zhao Y., Li H., Fang S., Kang Y., Wu W., Hao Y. et al. Noncode 2016: An informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:D203–D208. DOI: 10.1093/nar/gkv1252.
12. Ma L., Cao J., Liu L., Du Q., Li Z., Zou D. et al. LncBook: a curated knowledgebase of human long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(5):2699. DOI: 10.1093/nar/gkz073.
13. Kogure T., Yan I.K., Lin W.L., Patel T. Extracellular vesicle-mediated transfer of a novel long noncoding RNA TUC339: a mechanism of intercellular signaling in human hepatocellular cancer. *Genes. Cancer.* 2013;4(7-8):261–272. DOI: 10.1177/1947601913499020.
14. Anfossi S., Babayan A., Pantel K., Calin G.A. Clinical utility of circulating non-coding RNAs - an update. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15(9):541–563. DOI: 10.1038/s41571-018-0035-x.
15. Fernandes J.C.R., Acuña S.M., Aoki J.I., Floeter-Winter L.M., Muxel S.M. Long non-coding RNAs in the regulation of gene expression: physiology and disease. *Noncoding RNA.* 2019;5(1):E17. DOI: 10.3390/nrna5010017.
16. Guiot J., Struman I., Louis E., Louis R., Malaise M., Njock M.S. Exosomal miRNAs in lung diseases: from biologic function to therapeutic targets. *J. Clin. Med.* 2019;8(9):E1345. DOI: 10.3390/jcm8091345.
17. Gilad S., Meiri E., Yogeve Y., Benjamin S., Lebanony D., Yerushalmi N. et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One.* 2008;3(9):e3148. DOI: 10.1371/journal.pone.0003148.
18. Li Y., Zheng Q., Bao C., Li S., Guo W., Zhao J. et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res.* 2015;25(8):981–984. DOI: 10.1038/cr.2015.82.
19. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol.* 2013;200(4):373–383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
20. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(6):654–659.
21. Yáñez-Mó M., Siljander P.R., Andreu Z., Zavec A.B., Borràs F.E., Buzas E.I. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles.* 2015;4:27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
22. Zhu Z., Zhang D., Lee H., Menon A.A., Wu J., Hu K. et al. Macrophage-derived apoptotic bodies promote the proliferation of the recipient cells via shuttling microRNA-221/222. *J. Leukoc. Biol.* 2017;101(6):1349–1359. DOI: 10.1189/jlb.3A1116-483R.
23. Lee H., Groot M., Pinilla-Vera M., Fredenburgh L.E., Jin Y. Identification of miRNA-rich vesicles in bronchoalveolar lavage fluid: Insights into the function and heterogeneity of extracellular vesicles. *J. Control. Release.* 2019;294:43–52. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.12.008.
24. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108(12):5003–5008. DOI: 10.1073/pnas.1019055108.
25. Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D., Remaley A.T. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat. Cell Biol.* 2011;13(4):423–433. DOI: 10.1038/ncb2210.
26. Nonaka C.K.V., Macêdo C.T., Cavalcante B.R.R., Alcântara A.C., Silva D.N., Bezerra M.D.R. et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers associated with cardiac remodeling and fibrosis in chagas disease cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(16):E4064. DOI: 10.3390/ijms20164064.
27. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116(2):281–297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
28. Njock M.-S., Cheng H.S., Dang L.T., Nazari-Jahantigh M., Lau A.C., Boudreau E. et al. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing antiinflammatory microRNAs. *Blood.* 2015;125:3202–3212. DOI: 10.1182/blood-2014-11-611046.
29. Monsel A., Zhu Y., Gennai S., Hao Q., Hu S., Rouby J.-J. et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:324–336. DOI: 10.1164/rccm.201410-1765OC.
30. Abd-El-Fattah A.A., Sadik N.A., Shaker O.G., Aboulftouh M.L. Differential microRNAs expression in serum of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, and pneumonia. *Cell Biochem. Biophys.* 2013;67(3):875–884. DOI: 10.1007/s12013-013-9575-y.
31. Lin J., Wang Y., Zou Y.Q., Chen X., Huang B., Liu J. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. *Tumour Biol.* 2016;37(12):15835–15845. DOI: 10.1007/s13277-016-5410-6.
32. Huang S., Feng C., Zhai Y.Z., Zhou X., Li B., Wang L.L. et al. Identification of miRNA biomarkers of pneumonia using RNA-sequencing and bioinformatics analysis. *Exp Ther. Med.* 2017; 13(4):1235–1244. DOI: 10.3892/etm.2017.4151.
33. Poore G.D., Ko E.R., Valente A., Henao R., Sumner K., Hong C. et al. A miRNA host response signature accurately discriminates acute respiratory infection etiologies. *Front. Microbiol.* 2018;9:2957. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02957.
34. Li Q.L., Wu Y.Y., Sun H.M., Gu W.J., Zhang X.X., Wang M.J. et al. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Ital. J. Pediatr.* 2019;45(1):61. DOI: 10.1186/s13052-019-0655-5.
35. Jung A.L., Stoiber C., Herkt C.E., Schulz C., Bertrams W., Schmeck B. Legionella pneumophila-derived outer membrane vesicles promote bacterial replication in macrophages. *PLoS Pathog.* 2016;12(4):e1005592. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005592.
36. Griss K., Bertrams W., Sittka-Stark A., Seidel K., Stielow C., Hippenstiel S. et al. MicroRNAs constitute a negative feedback loop in Streptococcus pneumoniae-induced macrophage activation. *J. Infect. Dis.* 2016;214(2):288–299. DOI: 10.1093/infdis/jiw109.
37. Wang Q., Li D., Han Y., Ding X., Xu T., Tang B. MicroRNA-146 protects A549 and H1975 cells from LPS-induced apoptosis and inflammation injury. *J. Biosci.* 2017;42(4):637–645. DOI: 10.1007/s12038-017-9715-4.

38. Gao W., Yang H. MicroRNA-124-3p attenuates severe community-acquired pneumonia progression in macrophages by targeting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *Int. J. Mol. Med.* 2019;43(2):1003–1010. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4011.
39. Guo J., Cheng Y. MicroRNA-1247 inhibits lipopolysaccharides-induced acute pneumonia in A549 cells via targeting CC chemokine ligand 16. *Biomed. Pharmacother.* 2018;104:60–68. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.012.
40. Fei S., Cao L., Pan L. MicroRNA-3941 targets IGF2 to control LPS-induced acute pneumonia in A549 cells. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(3):4019–4026. DOI: 10.3892/mmr.2017.8369.
41. Xie F., Yang L., Han L., Yue B. MicroRNA-194 regulates lipopolysaccharide-induced cell viability by inactivation of nuclear factor- κ B pathway. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;43(6):2470–2478. DOI: 10.1159/000484453.
42. Liu Z., Yu H., Guo Q. MicroRNA-20a promotes inflammation via the nuclear factor- κ B signaling pathway in pediatric pneumonia. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(1):612–617. DOI: 10.3892/mmr.2017.7899.
43. Koriyama T., Yamakuchi M., Takenouchi K., Oyama Y., Takenaka H., Nagakura T. et al. Legionella pneumophila infection-mediated regulation of RICTOR via miR-218 in U937 macrophage cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;508(2):608–613. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.093.
44. Ying H., Kang Y., Zhang H., Zhao D., Xia J., Lu Z. et al. MiR-127 modulates macrophage polarization and promotes lung inflammation and injury by activating the JNK pathway. *J. Immunol.* 2015;194(3):1239–1251. DOI: 10.4049/jimmunol.1402088.
45. Buggele W.A., Johnson K.E., Horvath C.M. Influenza A virus infection of human respiratory cells induces primary microRNA expression. *J. Biol. Chem.* 2012;287(37):31027–31040. DOI: 10.1074/jbc.M112.387670.
46. Liu Q., Du J., Yu X., Xu J., Huang F., Li X. et al. miRNA-200c-3p is crucial in acute respiratory distress syndrome. *Cell Discov.* 2017;3:17021. DOI: 10.1038/celldisc.2017.21.
47. Lee H., Zhang D., Zhu Z., Dela Cruz C.S., Jin Y. Epithelial cell-derived microvesicles activate macrophages and promote inflammation via microvesicle-containing microRNAs. *Sci. Rep.* 2016;6:35250. DOI: 10.1038/srep35250.
48. Huang F., Zhang J., Yang D., Zhang Y., Huang J., Yuan Y. et al. MicroRNA expression profile of whole blood is altered in Adenovirus-infected pneumonia children. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2320640. DOI: 10.1155/2018/2320640.
49. Huang F., Bai J., Zhang J., Yang D., Fan H., Huang L. et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs. *Mol. Med. Rep.* 2019;19(5):4306–4314. DOI: 10.3892/mmr.2019.10107.
50. Zhang W., Jia J., Liu Z., Si D., Ma L., Zhang G. Circulating microRNAs as biomarkers for Sepsis secondary to pneumonia diagnosed via Sepsis 3.0. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):93. DOI: 10.1186/s12890-019-0836-4.
51. Du X., Wei J., Tian D., Wu M., Yan C., Hu P. et al. MiR-182-5p contributes to intestinal injury in a murine model of Staphylococcus aureus pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein D. *J. Cell Physiol.* 2020;235(1):563–572. DOI: 10.1002/jcp.28995.
52. Wu X., Wu C., Gu W., Ji H., Zhu L. Serum exosomal microRNAs predict acute respiratory distress syndrome events in patients with severe community-acquired pneumonia. *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:3612020. DOI: 10.1155/2019/3612020.
53. Chi X., Ding B., Zhang L., Zhang J., Wang J., Zhang W. lncRNA GAS5 promotes M1 macrophage polarization via miR-455-5p/SOCS3 pathway in childhood pneumonia. *J. Cell Physiol.* 2019;234(8):13242–13251. DOI: 10.1002/jcp.27996.
54. Zhou Z., Zhu Y., Gao G., Zhang Y. Long noncoding RNA SNHG16 targets miR-146a-5p/CCL5 to regulate LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation in acute pneumonia. *Life Sci.* 2019;228:189–197. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.008.
55. Zhang Y., Zhu Y., Gao G., Zhou Z. Knockdown XIST alleviates LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation injury via targeting miR-370-3p/TLR4 in acute pneumonia. *Cell Biochem. Funct.* 2019;37(5):348–358. DOI: 10.1002/cbf.3392.
56. Liu M., Han T., Shi S., Chen E. Long noncoding RNA HAGLROS regulates cell apoptosis and autophagy in lipopolysaccharides-induced WI-38 cells via modulating miR-100/NF- κ B axis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;500(3):589–596. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.109.
57. Meng J., Chen Y., Zhang C. Protective impacts of long noncoding RNA taurine-upregulated 1 against lipopolysaccharide-evoked injury in MRC-5 cells through inhibition of microRNA-127. *J. Cell Biochem.* 2019;120(9):14928–14935. DOI: 10.1002/jcb.28755.
58. Ritchie N.D., Evans T.J. Dual RNA-seq in Streptococcus pneumoniae infection reveals compartmentalized neutrophil responses in lung and pleural space. *mSystems.* 2019;4(4):e00216-19. DOI: 10.1128/mSystems.00216-19.
59. Sinha D., Zimmer K., Cameron T.A., Rusch D.B., Winkler M.E., De Lay N.R. Redefining the small regulatory RNA transcriptome in Streptococcus pneumoniae Serotype 2 Strain D39. *J. Bacteriol.* 2019;201(14):e00764-18. DOI: 10.1128/JB.00764-18.
60. Carroll R.K., Weiss A., Broach W.H., Wiemels R.E., Mogen A.B., Rice K.C. et al. Genome-wide annotation, identification, and global transcriptomic analysis of regulatory or small RNA gene expression in Staphylococcus aureus. *MBio.* 2016;7(1):e01990-15. DOI: 10.1128/mBio.01990-15.

Информация о вкладе авторов

Воевода М.И., Пельтек С.Е. предложили концепцию обзора.
Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Шахтшнейдер Е.В. собирали и анализировали информацию.

Михайлова С.В. написала первую версию рукописи.

Степанов Г.А., Розанов А.С. внесли вклад в доработку исходного варианта.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Михайлова Светлана Владимировна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0897-5473.
E-mail: mikhail@bionet.nsc.ru.

Иваношук Динара Евгеньевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, Институт цитологии

Information on author contributions

Voevoda M.I., Peltek S.E. proposed review concept.
Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., and Shakhtshneider E.V. collected and analyzed information.

Mikhailova S.V. wrote the first version of the manuscript.

Stepanov G.A. and Rozanov A.S. contributed to the refinement of the original version.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Svetlana V. Mikhailova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0897-5473
E-mail: mikhail@bionet.nsc.ru.

Dinara E. Ivanoshchuk, Junior Research Scientist, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian



и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0403-545X.

E-mail: dinara2084@mail.ru.

Шахтштейнер Елена Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6108-1025.

E-mail: 2117409@mail.ru.

Степанов Григорий Александрович, канд. биол. наук, заведующий лабораторией геномного редактирования, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3393-3192.

E-mail: stepanov_g@ngs.ru.

Розанов Алексей Сергеевич, канд. биол. наук, научный сотрудник, заведующий сектором генетики промышленных микроорганизмов, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1715-6530.

E-mail: sibiryak.n@gmail.com.

Пельтек Сергей Евгеньевич, канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярных биотехнологий, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3524-0456.

E-mail: peltek@bionet.nsc.ru.

Воевода Михаил Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9425-413X.

E-mail: voevoda@bionet.nsc.ru.

 **Михайлова Светлана Владимировна**, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru.

Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0403-545X.

E-mail: dinara2084@mail.ru

Elena V. Shakhstshneyder, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6108-1025.

E-mail: 2117409@mail.ru.

Grigoriy A. Stepanov, Cand. Sci. (Biol.), Head of Genome Editing Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3393-3192.

E-mail: stepanov_g@ngs.ru.

Alexey S. Rozanov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Head of the Interinstitutional Junior Sector for Industrial Microbiology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1715-6530.

E-mail: sibiryak.n@gmail.com.

Sergey E. Peltek, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Biotechnologies, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3524-0456.

E-mail: peltek@bionet.nsc.ru.

Mikhail I. Voevoda, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Direction of Fundamental and Clinical Research, Institution of Internal and Preventive Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9425-413X.

E-mail: voevoda@bionet.nsc.ru.

 **Svetlana V. Mikhailova**, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru.

Поступила 07.10.2019
Received October 07, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-83-90>
УДК 616.132-007.271:616.132.14-007.21]-089:616.1-78

Селективная церебральная и коронарная перфузия при коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги (литературный обзор)

Д.А. Бодров¹, К.Б. Казанцев¹, Э.М. Идов^{1,2}, А.В. Михайлов¹, А.И. Свалов¹

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, 620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

² Уральский государственный медицинский университет, 620128, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Аннотация

В данном литературном обзоре анализируются различные методики доступа, защиты головного мозга и сердца при коррекции коарктации с тубулярной гипоплазией дуги аорты. Рассмотрены различные варианты определения тубулярной гипоплазии аорты. Выполнена попытка собрать воедино теоретическое обоснование и данные по результатам применения различных методик. Рассмотрены современные литературные данные, отражающие результаты применения торакотомии и стернотомии при коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги. Представлены результаты операций из обоих доступов, суждения авторов, предпочитающих противоположные методики доступа. Описано влияние гипотермии на головной мозг, физиологические эффекты гипотермии, отдаленные неврологические результаты глубокого гипотермического циркуляторного ареста. Освещены преимущества и недостатки глубокого гипотермического циркуляторного ареста, селективной церебральной перфузии, также представлены мнения авторов, симпатизирующих тому или иному методу. Кратко описаны особенности обеспечения селективной церебральной перфузии, некоторые методики контроля ее адекватности, особенности коронарной перфузии, влияние холодовой кардиopleгии на миокард, недостатки гиперкалиевого останова сердца. На основании данных литературы обосновывается применение селективной коронарной перфузии при коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги.

Ключевые слова:	коарктация аорты, тубулярная гипоплазия, селективная церебральная перфузия, глубокий гипотермический циркуляторный арест, кардиopleгия, селективная коронарная перфузия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование финансировалось из собственных средств.
Для цитирования:	Бодров Д.А., Казанцев К.Б., Идов Э.М., Михайлов А.В., Свалов А.И. Селективная церебральная и коронарная перфузия при коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги (литературный обзор). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):83–90. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-83-90 .

Selective cerebral and coronary perfusion in the correction of coarctation of the aorta with tubular aortic arch hypoplasia (literature review)

Dmitry A. Bodrov¹, Konstantin B. Kazantsev¹, Eduard M. Idov^{1,2},
Alexandr V. Mikhailov¹, Alexey I. Svalov¹

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185, Volgogradskaya str., Ekaterinburg, 620102, Russian Federation

✉ Бодров Дмитрий Анатольевич, e-mail: dabodrov@gmail.com.

² Ural State Medical University,
3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

Abstract

This literature review presents the analysis of different techniques for approaches and cerebral and cardiac protection in surgical correction of coarctation of the aorta (CoA) with tubular aortic arch hypoplasia. Various definitions of tubular hypoplasia are reviewed. The attempt is made to bring together theoretical basis and data concerning the results of particular methods. The authors investigate up-to-date literature data based on results using thoracotomy and sternotomy approaches in CoA correction with tubular aortic arch hypoplasia. Literature results of operations using these approaches and authors' rival opinions for different methods are presented. The impact of hypothermia and its physiological effects on the brain and the late neurological outcomes of deep hypothermic circulatory arrest are discussed. Advantages and disadvantages of deep hypothermic circulatory arrest and selective cerebral perfusion and authors' opposite opinions on these techniques are presented. The methods of selective cerebral perfusion control and strategies to assess its adequacy are briefly described. Coronary perfusion peculiarities, hypothermic cardioplegia effects on the myocardium, and disadvantages of hyperkalemic cardioplegia are summarized. Based on literature data, the authors justify the implementation of selective coronary perfusion for the correction of CoA with tubular aortic arch hypoplasia.

Keywords:	coarctation of the aorta, tubular hypoplasia, selective cerebral perfusion, deep hypothermic circulatory arrest, cardioplegia, selective coronary perfusion.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	research was financed from authors' own funds.
For citation:	Bodrov D.A., Kazantsev K.B., Idov E.M., Mikhailov A.V., Svalov A.I. Selective cerebral and coronary perfusion in the correction of coarctation of the aorta with tubular aortic arch hypoplasia (literature review). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):83–90. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-83-90 .

Введение

При коррекции коарктации аорты с тубулярной гипоплазией дуги аорты существует несколько вопросов, определяющих принципиально разную тактику хирургического вмешательства. Во-первых, это вопрос выбора доступа: стернотомия или торакотомия, что, в свою очередь, определяется необходимостью использования искусственного кровообращения. Во-вторых, при коррекции порока в условиях искусственного кровообращения нужно определить способ защиты головного мозга: селективная церебральная перфузия или глубокий гипотермический циркуляторный арест. В-третьих, требует решения вопрос выбора защиты миокарда: селективная коронарная перфузия или кардиоплегия.

Все эти вопросы, в свою очередь, делятся на множество более мелких проблем, каждая из которых имеет иногда более двух вариантов решения. Такая ситуация приводит к тому, что принятие решения о способе оказания помощи конкретному пациенту представляет собой непростую задачу. Это связано с отсутствием исследований, которые позволили бы получить надежные данные, на основании которых можно было бы выработать универсальную стратегию.

В данном литературном обзоре делается попытка собрать воедино различные сведения о методиках, являющихся в настоящее время наиболее распространенными, проанализировать их обоснование и некоторые результаты.

Данная работа не является метаанализом, так как разнообразие факторов, влияющих на результаты оперативного лечения в данной группе пациентов (в свою

очередь, также неоднородной), не позволяет объединить работы для математического анализа.

Доступ

Когда у пациента имеется изолированная коарктация аорты без какой-либо гипоплазии дуги, выбор доступа представляется относительно однозначным. В такой ситуации (за редким исключением) используется левая торакотомия. Существует также мнение, что у новорожденных детей коарктация аорты всегда сопровождается той или иной степенью гипоплазии дуги аорты, а значит, требует коррекции из стернотомного доступа в условиях искусственного кровообращения [1]. Когда имеется атрезия дуги аорты либо ее перерыв, ситуация однозначно предполагает стернотомный доступ.

Сложнее, когда у пациента имеется коарктация аорты с тубулярной гипоплазией дуги аорты. Термин «тубулярная гипоплазия аорты» впервые появляется у J.E. Edwards et al. (1948) [2]. В дальнейшем описывается несколько различных определений тубулярной гипоплазии. Так, в работе A.J. Moolaert et al. (1976) [3] тубулярная гипоплазия определяется как комбинация аномальной длины в сочетании с малым диаметром сегмента. В соответствии с выделенными G.C. Celoria и R.V. Patton сегментами А, В и С [4] для проксимального сегмента дуги аорты (сегмент С по G.C. Celoria, между брахиоцефальным стволом и левой общей сонной артерией) тубулярной гипоплазией считается ситуация, когда наружный диаметр проксимального сегмента аорты составляет 60% и менее от диаметра восходящей аор-

ты. Для дистального сегмента дуги аорты (сегмент В по G.C. Celoria, между левой общей сонной артерией и левой подключичной артерией) критерием гипоплазии считается уменьшение наружного диаметра до 50% и менее от диаметра восходящей аорты. Другой вариант определения тубулярной гипоплазии опирается на работу А.М. Rudolph et al. [5], где на основании исследования 41 новорожденного с обструкцией аорты показано, что восходящая аорта может не соответствовать весу ребенка из-за фетальной гемодинамической «недогруженности». Таким образом, предлагается оценивать гипоплазию дуги аорты, сравнивая ее не с восходящей, а с нисходящей аортой; критерий – менее 50% наружного диаметра нисходящей аорты [6].

Еще одно определение гипоплазии дуги аорты предложено в 1992 г. и часто упоминается как правило Ми. Гипоплазированной считается дуга, размер которой в миллиметрах меньше, чем вес ребенка в килограммах плюс один [7]. Также можно найти упоминание следующего критерия гипоплазии: диаметр аорты менее диаметра брахиоцефального ствола [8].

Предложено несколько критериев тубулярной гипоплазии на основании стандартизированной оценки (z-score), но единого критерия опять же нет. Так, в работе М.А. Elgamal et al. [9] авторы ориентируются на значение z-score-2 и менее как критерий гипоплазии. В работе Y. Kotani et al. [10] пограничным выбрано значение z-score-3.

При отсутствии договоренности об однозначном определении тубулярной гипоплазии можно отметить, что каждый из подходов имеет положительные и отрицательные стороны. Так, критерии гипоплазии, основанные на сравнении дуги аорты с другими сосудами, дают возможность объективно оценить относительную гипоплазию участка, но не позволяют судить о «достаточности» данного размера дуги аорты для пациента с конкретными антропометрическими параметрами. В свою очередь, правило Ми и стандартизированные оценки позволяют судить о соответствии дуги аорты конкретному пациенту, но не могут учитывать изменения веса пациента (например, в результате накопления жидкости на фоне инфузии простагландина E1, физиологической потери веса), которые могут быть существенными у новорожденных пациентов. Кроме того, существуют различные методики визуализации: эхокардиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Каждая методика имеет свое разрешение, при каждой из них оценка «истинного» диаметра производится по своей технологии, что также в ряде случаев затрудняет принятие решения.

При выборе доступа необходимо сослаться на две работы, отдающие в определенных ситуациях предпочтение стернотомии либо торакомамии в зависимости от результатов, получаемых авторами. Первая работа, симпатии авторов которой в случае тубулярной гипоплазии однозначно на стороне стернотомного доступа, это работа Т. Sakurai et al. (2012) [8]. Авторы анализируют 288 случаев коррекции коарктации аорты за период с 1991 по

2010 гг. в Birmingham Children's Hospital (Великобритания). Гипоплазия дуги аорты определялась по правилу Ми или в сравнении с брахиоцефальным стволом. Всего пациентов с гипоплазией дуги было 60 (21%). Срок наблюдения составил $6,8 \pm 8,3$ года. Ранняя (до 30 сут) летальность составила 1%, поздняя – 3%. Левая торакомамия использовалась в 237 (82%) случаях, срединная стернотомия – в 51 (18%) случае. При этом авторы отмечают, что постепенно стали склоняться к стернотомии во всех пограничных случаях тубулярной гипоплазии, что привело к возрастанию доли стернотомного доступа. С учетом критериев гипоплазии и среднего веса пациентов 3,7 кг пограничный размер дуги аорты составлял 4,7 мм [11]. У 33 пациентов (11%) потребовались повторные вмешательства по поводу обструкции дуги аорты. При этом у пациентов с гипоплазией дуги коррекция из стернотомии позволяла добиться более радикального устранения обструкции (в том числе за счет использования заплат), что сопровождалось статистически значимо меньшим числом реинтервенций. Авторы делают вывод, что более частое использование стернотомии уменьшает количество повторных вмешательств по поводу обструкции дуги аорты после первичной коррекции коарктации, а использование стернотомии при пограничных размерах дуги может позволить достичь лучших отдаленных результатов.

Вторая работа, авторы которой скорее симпатизируют торакомамии, это работа Y. Kotani et al. (2014) [10]. Авторы анализируют 140 случаев оперативного лечения по поводу коарктации аорты за период с 2005 по 2012 гг. в госпитале Торонто (The Hospital for Sick Children, Канада). Гипоплазия дуги аорты определялась как z-score проксимальной дуги (сегмент А по G.C. Celoria) менее –3. Пациентов с гипоплазией дуги было 80 (57%). Срок наблюдения составил 18 мес. Летальных исходов не было. В 100% случаев использовалась левая торакомамия. Зажим на дугу накладывался под контролем церебральной оксиметрии, конец зажима мог достигать брахиоцефального ствола для расширения зоны анастомоза. С учетом критериев гипоплазии и среднего веса пациентов 3,3 кг (средняя площадь поверхности тела BSA при этом составляет $0,22 \text{ м}^2$), пограничный размер дуги аорты – 4,95 мм [11]. У 12 пациентов (8,6%) потребовалось повторное вмешательство по поводу обструкции дуги аорты или анастомоза. Свобода от реопераций не отличалась между группами с гипоплазией и без гипоплазии дуги аорты. Авторы делают вывод, что у пациентов с коарктацией аорты и тубулярной гипоплазией дуги аорты при z-score размеров проксимальной дуги аорты более –6 возможна коррекция из торакомамии с низким риском повторного вмешательства. Для пациента со средней BSA $0,22 \text{ м}^2$ (вес – 3,3 кг, рост – 54 см) такой размер сегмента А аорты составил 3,14 мм [11].

Важным моментом в выборе доступа является необходимость проведения искусственного кровообращения (и, соответственно, защиты мозга, сердца, висцеральных органов). Вероятно, основным определяющим фактором будет являться умение хирурга

и команды выполнять адекватную и безопасную коррекцию из выбранного доступа с хорошим отдаленным результатом.

Защита головного мозга

Масса мозга составляет всего около 2% массы всего организма, при этом мозговой кровоток составляет 13–20% сердечного выброса, а потребление кислорода – 20% всего потребления кислорода организмом в покое [12, 13]. Это повышает требования к качеству защиты головного мозга при вмешательствах на дуге аорты. Возможные варианты защиты включают, во-первых, глубокий гипотермический циркуляторный арест, позволяющий добиться снижения потребления кислорода, во-вторых, различные варианты перфузии (антеградная, в том числе селективная, ретроградная) как при поддержке гипотермии различной степени, так и в нормотермических условиях.

Известно, что снижение температуры на 1 °C приводит к уменьшению потребления кислорода на 57% [14–16]. Хочется особо упомянуть вклад отечественной кардиохирургии в развитие и обоснование гипотермии как метода защиты организма в кардиохирургии. Во всем мире основополагающими работами по коррекции врожденных пороков сердца в условиях общей гипотермии считаются исследования Е.Н. Мешалкина и его коллег [17]. Описаны многочисленные нейропротекторные эффекты гипотермии [18–20]. Гипотермия уменьшает уровень внеклеточных нейротрансмиттеров, уменьшает уровень глицина в мозге после ишемии, увеличивает количество нейротрофического фактора мозга (BDNF) и других нейротрофинов после ишемии. К тому же гипотермия предотвращает пролиферацию, миграцию, трансформацию и активацию астроглиальных клеток. Кроме того, гипотермия уменьшает уровень белка p53 в мозге и апоптоз нейронов, воздействует на уровни регулятора апоптоза bcl-2 и цитохрома C, блокирует апоптоз, зависимый от фактора некроза опухоли, воздействует на стрессовые сигнальные системы, предотвращая апоптоз, уменьшает каспаза-зависимый апоптоз, блокирует белки, ответственные за опосредование каспаза-независимого апоптоза. Наконец, гипотермия способствует образованию белков холодного шока, уменьшает уровень лактата от анаэробного метаболизма, уменьшая клеточный ацидоз, улучшает метаболизм глюкозы и сохраняет ее резервы в мозге, уменьшает уровень свободных радикалов после повреждения нейронов, блокирует протеинкиназу С-дельта и сохраняет функцию протеинкиназы С-эпсилон после ишемии. С гипотермией связывают усиление сигнального пути протеинкиназы В (PI3K-Akt) и структурные повреждения PTEN, уменьшение выработки воспалительных цитокинов и лейкотриенов, снижение функции воспалительных клеток (таких, как макрофаги), подавление эпилептогенной электрической активности, уменьшение повреждения гематоэнцефалического барьера, уменьшение повреждения эндотелия сосудов, снижение концентрации тромбоксана A2 [18].

Однако ключевым механизмом поддержания адекватного притока кислорода и глюкозы к мозгу является феномен ауторегуляции церебрального кровотока [21]. В ряде исследований показано, что гипотермия во время искусственного кровообращения может нарушать механизмы ауторегуляции, что коррелирует с послеоперационными инсультами [22, 23]. Однако другие исследования свидетельствуют о сохранении ауторегуляции во время охлаждения, хотя во время согревания эффективность ауторегуляции статистически значимо ниже, чем при нормотермии [24]. Кроме того, безопасные интервалы циркуляторного ареста значимо варьируют: от 40–60 мин при 20–22 °C до 29 мин при 15 °C [25–27]. А электрическое молчание мозга достигается при назофарингеальной температуре 10,1–24,1 °C, ректальной температуре 12,8–28,6 °C [28]. Наиболее значимым аргументом против глубокого гипотермического циркуляторного ареста являются данные, полученные в исследовании, опубликованном D. Wypij et al. (2003) [29]. В этом исследовании сравниваются восьмилетние неврологические результаты коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения у пациентов, для защиты мозга которых применялся глубокий гипотермический циркуляторный арест и низкотоковая циркуляция. Авторами показано, что в тестах, оценивающих вербальный интеллект и тонкую моторику, пациенты после ареста демонстрировали статистически значимо худшие результаты.

Что касается селективной церебральной перфузии, то уже в самых ранних работах были показаны следующие положительные эффекты: во время селективной перфузии головной мозг утилизирует кислород [30], а через коллатерали кровоснабжаются органы брюшной полости [31].

В работе Jr. Fraser et al. (2008) подробно разобрана методика селективной церебральной перфузии [32]. Авторы указывают на то, что несмотря на теоретическое преимущество, селективная церебральная перфузия не показала лучших результатов в сравнении с глубоким гипотермическим циркуляторным арестом. Подробно разбирая техники селективной перфузии, описанные в различных работах, авторы делают вывод о том, что в этих исследованиях перфузия головного мозга не была адекватной. Для обеспечения контроля достаточности кровотока (и, соответственно, предотвращения ишемических повреждений) применялась двусторонняя церебральная оксиметрия. При регионарной перфузии кровоснабжение головного мозга происходит через Виллизиев круг, потому анатомические варианты его строения, нарушение венозного оттока и даже положение пациента могут приводить к разнице в глубокой сатурации мозга у 50% пациентов, и эта разница может достигать 30%. Для ограничения избыточного кровотока (и, соответственно, предотвращения геморрагических повреждений и отека мозга) применяется транскраниальная доплерометрия, по которой скорость кровотока в средней мозговой артерии должна поддерживаться на уровне $\pm 10\%$ от исходного кровотока (если пациент охлаждается, то в

соответствии с гипотермией). Также показано отсутствие корреляции между давлением в правой лучевой артерии и данными глубокой оксиметрии и транскраниального доплера, то есть представляется некорректным ориентироваться на цифры артериального давления. При контрольном магнитно-резонансном исследовании авторы подчеркивают отсутствие новых очагов лейкомаляции у оперированных при таком контроле пациентов. При других методиках обеспечения селективной церебральной перфузии и аресте новые очаги лейкомаляции выявляются у 5070% пациентов [33, 34].

В другой работе В.А. Ziganshin et al. (2013) подробно разбирается гипотермический циркуляторный арест [35]. Проведя анализ большого количества работ, описывающих результаты глубокого гипотермического ареста и различных вариантов церебральной перфузии, авторы приходят к выводу, что арест – это эффективная и безопасная методика защиты головного мозга в абсолютном большинстве плановых и неотложных вмешательств на дуге аорты. Арест позволяет уменьшить летальность, снизить уровень инсультов и сохранить когнитивную функцию после операции также хорошо, как и другие методы защиты (а в некоторых случаях является даже более эффективным). По мнению авторов, удобство, простота и эффективность обосновывают использование глубокого гипотермического циркуляторного ареста при необходимости вмешательства на дуге аорты.

Таким образом, различная оценка используемых методов защиты головного мозга подчеркивает сложность этой проблемы, а при принятии решения о том, перфузировать или нет, охлаждать или нет головной мозг, должны учитываться многие факторы. К сожалению, нет однозначного ответа на вопрос, что лучше: сохранять ли физиологические условия искусственным путем со всеми рисками технических неточностей (часто в надежде, что эти погрешности будут скомпенсированы ауторегуляционными механизмами) или создавать нефизиологические, но протективные условия.

Защита миокарда

Физиология сердца имеет ряд особенностей. Сердце – это и полый, и мышечный орган, а потому потребление кислорода пропорционально как напряжению стенок, так и нагрузке. В покое коронарный кровоток составляет 5% сердечного выброса, а потребление кислорода сердцем – 11% всего потребления кислорода [12].

Экстракция кислорода из крови сердцем наиболее полная, сатурация крови в коронарном синусе самая низкая во всем организме и у здоровых людей составляет в среднем 29%. Эта цифра остается стабильной при физической нагрузке, то есть при увеличении потребности миокарда [36]. Таким образом, ввиду практически полной экстракции кислорода в покое и минимальной способности к анаэробному метаболизму, увеличение кислородной потребности миокарда может быть удовлетворено только увеличением кровотока [37].

Физиология коронарного кровотока также имеет ряд особенностей. Здоровые коронарные артерии практиче-

ски не создают сопротивления кровотоку, оно возникает в микроциркуляторном русле. Систолическое напряжение стенки желудочков использует около 30% общего потребления кислорода сердцем. Систолическое напряжение пропорционально давлению в желудочке, постнагрузке, конечному диастолическому объему, толщине стенки миокарда. Регуляция коронарного кровотока в основном обеспечивается локальными метаболитами: системные нервные и гуморальные влияния сравнительно невелики [37].

Стратегии защиты миокарда представлены кардиоopleгией и селективной коронарной перфузией. Кардиоopleгия – это технически простой, надежный и распространенный способ защиты миокарда, с широкой научной и практической базой. Более того, описанные выше особенности коронарного кровотока обуславливают очень высокие требования к качеству проведения селективной коронарной перфузии, если выбран данный метод защиты. Фактически, чтобы ответить, зачем нужна селективная коронарная перфузия, необходимо ответить на вопрос о недостатках кардиоopleгии. Кардиоopleгия заключается во введении гиперкалиевого раствора, который приводит к остановке сердца в фазе деполяризации. Дополнительным защитным фактором в большинстве случаев выступает охлаждение. В обзорной статье G.P. Dobson et al. представлены минусы гиперкалиевой кардиоopleгии, подробно рассмотрена роль повреждения миокарда в результате ишемии с последующей реперфузией [38]. Процесс реперфузионного повреждения связан с выходом ионов калия из клеток, деполяризацией мембран, анаэробным образованием лактата и снижением уровня аденозинтрифосфата (АТФ), избытком внутриклеточных протонов, ионов натрия и двухвалентного кальция, ионным дисбалансом, клеточным отеком, образованием свободных радикалов, дисфункцией митохондрий, апоптозом и некрозом [39–42]. Это повреждение может быть обратимым, что проявляется отеком, сосудистой дисфункцией, оглушением миокарда, с исходом в синдром малого выброса, что требует инотропной или механической поддержки гемодинамики [43, 44]. Необратимое повреждение заключается в некрозе и апоптозе [45, 46]. Отек ткани и дисфункция микроциркуляторного русла могут переходить из обратимой в необратимую фазу, внося дополнительный вклад в некротические изменения в миокарде [38].

Само введение гиперкалиевого раствора приводит к следующим последствиям: изменяется мембранный потенциал, увеличивается накопление внутриклеточного двухвалентного кальция [38]. Концентрированный калиевый раствор связан с коронарной вазоконстрикцией как у взрослых пациентов [47], так и у детей [48]. Нарушается функция эндотелия: происходят воспалительные изменения, нейтрофильная инфильтрация, повышается проницаемость клеточных контактов, активация тромбоцитов, выработка закисляющих продуктов, нарушается коагуляционная функция [38]. Возрастает риск послеоперационных аритмий: как различных

тахикардий [49], так и нарушений проводимости [50]. Происходит оглушение миокарда, снижается сердечный выброс [38].

Таким образом, введение гиперкалиевого, как правило, холодого раствора с последующей реперфузией, может не только недостаточно защищать миокард, но и способствовать развитию различных повреждений в миокарде на гистологическом, физиологическом, функциональном уровнях.

Селективная коронарная перфузия это физиологичный способ защиты миокарда, цель которого исключить нарушение кровоснабжения и снять нагрузку, опорожнив сердце, тем самым уменьшив потребление кислорода, и исключить реперфузионное повреждение. Дополнительным теоретическим обоснованием возможности достижения эффективной защиты при нормотермической перфузии пустого сокращающегося сердца является исследование W.F. Bernhard et al. [51]. В этой экспериментальной работе показано, что уровень потребления кислорода гипотермически плевированного сердца пересекается с уровнем потребления пустого сокращающегося сердца: для первого потребление колеблется в диапазоне 0,7–2,8 мл кислорода

на 100 г миокарда, для второго – 1,5–5,0 мл. Теоретически остановленное сердце может потреблять такое же количество кислорода, как и пустое, сокращающееся при нормальной температуре сердца [52].

Закключение

Из проведенного анализа литературного материала, в отсутствие мультицентровых рандомизированных исследований, считаем возможным обратить внимание на следующие моменты. Вероятно, наличие перфузии (селективной церебральной и коронарной) лучше, чем ее отсутствие (как для всего тела, так и для отдельных органов). Сохранение физиологических условий (температура, скорость перфузии) лучше, чем нефизиологические стратегии защиты. Основное повреждение при гипотермическом аресте, плегии происходит в момент реперфузии, которая нивелирует положительные эффекты гипотермии, физиологического покоя. Неадекватная перфузия в отсутствие защиты (гипотермией, плегией) приводит к более тяжелым повреждениям, чем создание нефизиологических, но протективных условий (гипотермический арест, плегия) даже с учетом последующей реперфузии.

Литература / References

1. Ильинов В.Н., Кривошеков Е.В., Шипулин В.М. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дуги. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):80–85. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-80-86.
Ilyin V.N., Krivoshekov E.V., Shipulin V.M. Surgical treatment of coarctation of the aorta with hypoplastic aortic arch. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):80–85 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-80-86.
2. Edwards J.E., Christensen N.A., Clagett O.T., McDonald J.R. Pathologic considerations in coarctation of the aorta. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin*. 1948;23:324.
3. Moolaert A.J., Bruins C.C., Oppenheimer-Dekker A. Anomalies of the aortic arch and ventricular septal defects. *Circulation*. 1976;53:1011–1015. DOI: 10.1161/01.cir.53.6.1011.
4. Celoria G.C., Patton R.B. Congenital absence of the aortic arch. *Am. Heart J*. 1959;58:407–413. DOI: 10.1016/0002-8703(59)90157-7.
5. Rudolph A.M., Heymann M.A., Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am. J. Cardiol*. 1972;30:514–525. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90042-2.
6. Langley S.M., Sunstrom R.E., Reed R.D., Rekito A.J., Gerrah R. The neonatal hypoplastic aortic arch: decisions and more decisions. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu*. 2013;16(3):43–51. DOI: 10.1053/j.pcsu.2013.01.008.
7. Karl T.R., Sano S., Brawn W., Mee R.B. Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch via sternotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1992;104(3):688–695.
8. Sakurai T., Stickley J., Stumper O., Khan N., Jones T.J., Barron D.J. et al. Repair of isolated aortic coarctation over two decades: impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2012;15(5): 865–870. DOI: 10.1093/icvts/ivs265.
9. Elgamal M.A., McKenzie E.D., Fraser C.D. Jr. Aortic arch advancement: the optimal one-stage approach for surgical management of neonatal coarctation with arch hypoplasia. *Ann. Thorac. Surg*. 2002;73:1267–1272. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03622-0.
10. Kotani Y., Anggriawan S., Chetan D., Zhao L., Liyanage N., Saedi A. et al. Fate of the hypoplastic proximal aortic arch in infants undergoing repair for coarctation of the aorta through a left thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg*. 2014;98(4):1386–1393. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.042.
11. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2008;21(8):922–934. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006.
12. Wade O.L., Bishop J.M. Cardiac output and regional blood flow. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd.; 1962:65.
13. Clarke D.D., Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel G.J. Basic neurochemistry molecular, cellular, and medical aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:637–670.
14. Michenfelder J.D., Milde J.H. The effect of profound levels of hypothermia (below 14 degrees C) on canine cerebral metabolism. *J Cereb. Blood Flow Metab*. 1992;12(5):877–880. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.120.
15. Wass C.T., Lanier W.L., Hofer R.E., Scheithauer B.W., Andrews A.G. Temperature changes of > or = 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1995;83(2):325–335. DOI: 10.1097/0000542-199508000-00013.
16. Hägerdal M., Harp J., Nilsson L., Siesjö B.K. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J. Neurochem*. 1975;24:311–316. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1975.tb11881.x.
17. Караськов А.М., Литасова Е.Е., Власов А.Ю. Очерк жизни и деятельности Евгения Николаевича Мешалкина. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 1999;1:4–11.
Karas'kov A.M., Litasova E.E., Vlasov A.Yu. Ocherk zhizni i deyatelnosti Evgeniya Nikolaevicha Meshalkina. *Patologiya Krovoobrashheniya i Kardiokhirurgiya*. 1999;1:4–11 (In Russ.).
18. González-Ibarra F.P., Varon J., López-Meza E.G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front. Neurol*. 2011;2:4. DOI: 10.3389/fneur.2011.00004.
19. Erecinska M., Thoresen M., Silver I.A. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2003;23(5):513–530. DOI: 10.1097/01.WCB.0000066287.21705.21.
20. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke*. 2008;39(10):2910–2917. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.514471.
21. Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res*. 1964;15:201–204.

22. Joshi B., Brady K., Lee J., Easley B., Panigrahi R., Smielewski P. et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesthesia&Analgesia*. 2010;110(2):321–328. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c6fd12.
23. Ono M., Joshi B., Brady K., Easley R.B., Zheng Y., Brown C. et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *BJA*. 2012;109(3):391–398. DOI: 10.1093/bja/aes148.
24. Ono M., Brown C., Lee J.K., Gottesman R.F., Kraut M., Black J. et al. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after hypothermic circulatory arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(6):2045. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.086.
25. Whittaker C.L., Grist G.E. The theoretical prediction of safe deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) time using estimated tissue oxygen loading. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2008;24:117–122. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2007.10.007.
26. Kirklín J.W., Barratt-Boyes B.G. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. *Cardiac. Surgery*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 1993:61–127.
27. McCullough J.N., Zhang N., Reich D.L., Juvonen T.S., Klein J.J., Spielvogel D. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:1895–1899. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)00441-5.
28. Coselli J.S., Crawford E.S., Beall A.C. Jr., Mizrahi E.M., Hess K.R., Patel V.M. Determination of brain temperatures for safe circulatory arrest during cardiovascular operation. *Ann. Thorac. Surg.* 1988;45(6):638–642. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)64766-2.
29. Wypij D., Newburger J.W., Rappaport L.A., du Plessis A.J., Jonas R.A., Wernovsky G. et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126(5):1397–1403. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)00940-1.
30. Pigula F.A., Siewers R.D., Nemoto E.M. Regional perfusion of the brain during neonatal aortic arch reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;117:1023–1024. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70387-9.
31. Pigula F.A., Nemoto E.M., Griffith B.P., Siewers R.D. Regional low-flow perfusion provides cerebral circulatory support during neonatal aortic arch reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000;119:331–339. DOI: 10.1016/S0022-5223(00)70189-9.
32. Fraser C.D. Jr., Andropoulos D.B. Principles of antegrade cerebral perfusion during arch reconstruction in newborns/infants. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2008;61–68. DOI: 10.1053/j.pcsu.2007.12.005.
33. Dent C.L., Spaeth J.P., Jones B.V., Schwartz S.M., Glauser T.A., Hallinan B. et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006;131:190–197. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.003.
34. Mahle W.T., Tavani F., Zimmerman R.A., Nicolson S.C., Galli K.K., Gaynor J.W. et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*. 2002;106(12):1109–1114.
35. Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. Deep hypothermic circulatory arrest. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(3):303–315. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.01.05.
36. Messer J.V., Wagman R.J., Levine H.J., Neill W.A., Krasnow N., Gorlin R. Patterns of human myocardial oxygen extraction during rest and exercise. *J. Clin. Invest.* 1962;41(4):725–742. DOI: 10.1172/JCI104531.
37. Stouffer G.A. Cardiovascular hemodynamics for the clinician. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008:233–235.
38. Dobson G.P., Faggian G., Onorati F., Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front. Physiol.* 2013;4:228. DOI: 10.3389/fphys.2013.00228.
39. Piper H.M., Meuter K., Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75:S644–S648. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04686-6.
40. Piper H.M., Abdallah Y., Schäfer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc. Res.* 2004;61:365–371. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.12.012.
41. Cannon R.O. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005;2:88–94. DOI: 10.1038/npcardio0096.
42. Vinten-Johansen J., Zhao Z.Q., Jiang R., Zatta A.J., Dobson G.P. Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. *J. Appl. Physiol.* 2007;103:1441–1448. DOI: 10.1152/jappphysiol.00642.2007.
43. Vinten-Johansen J., Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1993;7:6–18. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90092-Y.
44. Rudd D.M., Dobson G.P. Early reperfusion with warm, polarizing adenosine-lidocaine cardioplegia improves functional recovery following 6 hours of cold static storage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;141:1044–1055. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.04.040.
45. Anselmi A., Abbate A., Girola F., Nasso G., Biondi-Zoccai G.G., Possati G. et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;25:304–311. DOI: 10.1016/j.ejcts.2003.12.003.
46. Anselmi A., Possati G., Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88:326–333. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.031.
47. Ruel M., Khan T.A., Voisine P., Bianchi C., Sellke F.W. Vasomotor dysfunction after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26:1002–1014. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.07.040.
48. Nomura F., Forbess J. M., Hiramatsu T., Mayer J.E. Relationship of blood flow effects of adenosine during reperfusion to recovery of ventricular function after hypothermic ischemia in neonatal lambs. *Circulation*. 1997;96:227–232.
49. Ellis R.J., Mavroudis C., Gardner C., Turley K., Ulliyot D., Ebert P.A. Relationship between atrioventricular arrhythmias and the concentration of K⁺ ion in cardioplegic solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980;80:517–526.
50. Taggart P., Sutton P.M., Ophof T., Coronel R., Trimlett R., Pugsley W. et al. Inhomogeneous transmural conduction during early ischemia in patients with coronary artery disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000;32:621–630. DOI: 10.1006/jmcc.2000.1105.
51. Bernhard W.F., Schwarz H.F., Mallick N.P. Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann. Surg.* 1961;153(1):43–51. DOI: 10.1097/0000658-196101000-00005.
52. Durandy Y. Rationale for implementation of warm cardiac surgery in pediatrics. *Front. Pediatr.* 2016;4:43. DOI: 10.3389/fped.2016.00043.

Информация о вкладе авторов

Казанцев К.Б., Свалов А.И. предложили концепцию исследования.

Бодров Д.А. проводил анализ литературы и писал первый вариант рукописи.

Михайлов А.В., Идов Э.М. руководили процессом написания статьи, анализом литературы, проводили редактирование.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Kazantsev K.K. and Svalov A.I. developed the concept of the study.

Bodrov D.A. analyzed literature and wrote the first version of the manuscript. Mikhailov A.V., Idov E.M. supervised writing the paper and literature analysis and edited the manuscript.

All the authors gave their final agreement to bear responsibility for all aspects of the article and verified data accuracy and integrity.



Сведения об авторах

Бодров Дмитрий Анатольевич, врач сердечно-сосудистой хирург, отделение детской кардиохирургии, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0001-7174-7046.

E-mail: dabodrov@gmail.com.

Казанцев Константин Борисович, канд. мед. наук, заведующий отделением детской кардиохирургии, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-2253-2695.

E-mail: knstntnkzntsv@gmail.com.

Идов Эдуард Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Уральский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0003-1213-5933.

E-mail: idov@okb1.ru.

Михайлов Александр Викторович, д-р мед наук, профессор, врач сердечно-сосудистой хирург отделения кардиохирургии, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0001-9566-4886.

E-mail: mikhailovav@okb1.ru.

Свалов Алексей Игоревич, канд. мед. наук, заведующий отделением детской анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-9363-5616.

E-mail: alsva78@gmail.com.

 **Бодров Дмитрий Анатольевич**, e-mail: dabodrov@gmail.com.

Information about the authors

Dmitry A. Bodrov, Cardiac Surgeon, Department of Pediatric Cardiac Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0001-7174-7046.

E-mail: dabodrov@gmail.com.

Konstantin B. Kazantsev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Pediatric Cardiac Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-2253-2695.

E-mail: knstntnkzntsv@gmail.com.

Eduard M. Idov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Cardiac Surgery, Ural State Medical University. ORCID 0000-0003-1213-5933.

E-mail: idov@okb1.ru.

Alexander V. Mikhailov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiac Surgeon, Department of Cardiac Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0001-9566-4886.

E-mail: mikhailovav@okb1.ru.

Alexey I. Svalov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Pediatric Anesthesiology and Reanimatology, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-9363-5616.

E-mail: alsva78@gmail.com.

 **Dmitry A. Bodrov**, e-mail: dabodrov@gmail.com.

Поступила 03.09.2019
Received September 03, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100>
УДК 612.843.36:57.034:616-092[(470.1/.2)+(571.1/.6)]

Роль ритма природной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты

А.С. Ветошкин^{1, 2}, Н.П. Шуркевич¹, Л.И. Гапон¹, Д.Г. Губин³, А.А. Симонян¹,
Ф.А. Пошинов²

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург», 629305, Российская Федерация, Ямало-Ненецкий автономный округ, Новый Уренгой, Таёжная улица, 32А

³ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюменская обл., Тюмень, ул. Одесская, 54

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние ритма природной освещенности на суточные ритмы артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в условиях вахты на Крайнем Севере.

Материал и методы. Проведено обследование 373 мужчин с артериальной гипертензией (АГ) 2-й степени, работающих вахтой в Заполярье (68° с. ш.). Группу сравнения составили 144 пациента мужского пола, проживающие в умеренной климатической зоне (Тюмень, 57° с. ш.). У 93 случайно выбранных лиц северной группы и 64 пациентов тюменской группы проведен анализ стандартных и хронобиологических показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД): суточного профиля АД (СПАД), суточных индексов систолического и диастолического АД (СИСАД и СИДАД), процентного вклада (ПВ), амплитуды ритма (АР), акрофазы (АФР) и МЭЗОРа 24-часового ритма (МЗР) АД в различные сезоны года.

Результаты. В условиях северной вахты суточные ритмы ЧСС и АД у больных АГ выражено отличались от больных Тюмени независимо от сезона и характеризовались признаками внутреннего десинхроноза ритмов АД и ЧСС. Отсутствие ритма природной освещенности в периоды полярной ночи и полярного дня у больных АГ на Крайнем Севере формирует плоский тип кривой суточного ритма АД и ЧСС. Основными различиями являлись также потеря 24-часовой составляющей и низкоамплитудный профиль спектра. Сезонные изменения ЧСС в группе сравнения были малозначительны в отличие от северной группы, в которой имело место максимальное уплощение ритма ЧСС в периоды полярного дня и полярной ночи. Наиболее неблагоприятным для суточного профиля АД в основной группе является зимний период (полярная ночь), характеризующийся максимальной степенью уплощения суточных ритмов и преобладанием высокочастотных колебаний в спектре.

Заключение. Таким образом, формирование десинхроноза в суточных и сезонных ритмах АД и ЧСС у больных АГ в условиях заполярной вахты обусловлено не только характером труда и климатическими факторами, но и особенностями ритмики природной освещенности северных широт.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия, суточный ритм артериального давления, ритм природной освещенности, вахта, Крайний Север.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 69 от 07.02.2010).

✉ Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Для цитирования:

Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Симонян А.А., Пошинов Ф.А. Роль ритма природной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):91–100. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100>.

The role of natural light rhythm in the development of desynchronosis in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic

Alexandr S. Vetoshkin^{1,2}, Nina P. Shurkevich¹, Lyudmila I. Gapon¹, Denis G. Gubin³, Ani A. Simonyan¹, Fedor A. Poshinov²

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO, 32A, Tayozhnaya str., Yamal-Nenets Autonomous District, Noviy Urengoy, 629305, Russian Federation

³ Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Purpose. To study the effects of a natural light cycle on circadian rhythms of blood pressure (BP) and heart rate (HR) in the conditions of rotational shiftwork in the Far North.

Material and Methods. Data of 24-h BP monitoring were analyzed in 373 male patients with hypertension stage II engaged in monthly round-trip sojourns to the Arctic compared with a similar group of 144 patients living in moderate climate (Tyumen, 57 N). The standard and chronobiological parameters of 24-h BP monitoring were analyzed in 93 randomly selected patients of the Far North group and 64 patients of the Tyumen group. The 24-h BP profile, circadian indices of systolic and diastolic BP, percentage contribution value, rhythm amplitude, acrophase, and diurnal mean value of 24-h BP rhythm were studied during the seasons of the year.

Results. The circadian rhythms of HR and BP in hypertensive patients in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic showed the signs of internal desynchronosis and significantly differed from those in Tyumen patients independently of a season. The lack of natural light in the Far North during the polar day and polar night resulted in the flattened curves of circadian BP and HR rhythms in the hypertensive patients. Other major differences consisted in the low-amplitude profile of the spectrum and the loss of 24-h component in this group. The seasonal changes in HR in the comparison group were insignificant unlike those in the Far North group, which showed maximum flattening of HR rhythm during the polar day and polar night. Winter season (polar night) was the most adverse for the main group of patients in regard to their 24-h BP profile, which was characterized by the maximum degree of circadian rhythm flattening and the predominance of high-frequency oscillations in the spectrum.

Conclusions. The development of circadian and seasonal desynchronosis of the HR and BP rhythms in hypertensive patients in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic was caused not only by the labour characteristics and the climatic factors, but also by the natural light rhythmicity in the high latitude.

Keywords: arterial hypertension, 24-h blood pressure rhythm, rhythm of natural light, the Far North.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk NRMС (protocol No. 69. from 07.02.2010).

For citation: Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Simonyan A.A., Poshinov F.A. The role of natural light rhythm in the development of desynchronosis in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):91–100. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100>.

Введение

Особенности течения артериальной гипертензии (АГ) в высоких широтах связаны с сочетанным стрессующим влиянием неблагоприятных климатических и хронобиологических факторов, особенностями природной освещенности, а также характером и условиями труда [1]. Циркадные ритмы являются одним из факторов, оказывающих влияние на работу сердечно-сосудистой системы. Состояние, характеризующееся нарушением сочетанности ритмов, называется десинхронозом [2]. По данным наших предыдущих исследований, развитию и прогрессированию АГ может способствовать объединение метаболических и функциональных нарушений суточной хроноструктуры показателей гемодинамики, имеющих внутренние патогенетические связи [3]. Выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма северного региона, особенно демонстративная в зимний и летний периоды, может способствовать десинхронизации биологических ритмов [4] и являться одной из причин развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний у пришлого населения Севера. Данная проблема недостаточно изучена ввиду большой удаленности северных территорий от медицинских центров. В нашей работе осуществлена возможность анализа параметров ритмики артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), проведенного непосредственно в условиях заполярного региона. Основной целью исследования стало изучение десинхронизирующего влияния сезонной фотопериодики Крайнего Севера на основные хронобиологические параметры ритмов АД и ЧСС у больных АГ.

Материал и методы

Исследование проведено в период с 2010 по 2012 гг. на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68° с. ш.) в

соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики Российской Федерации (2005, «Good Clinical Practice», Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. В северной группе обследованы 373 больных АГ 1–2-й степени повышения АД, мужчин, работающих в режиме вахтового труда, в группе сравнения – 144 пациента с таким же диагнозом, проживающих в умеренной климатической зоне (Тюмень, 57° с. ш.). Всем пациентам на «чистом» фоне (или через три дня отмены гипотензивных препаратов) проводилось 3-кратное измерение клинического АД и суточное мониторирование АД (СМАД). У 93 случайно выбранных лиц северной группы и 64 пациентов тюменской группы с помощью СМАД исследованы суточный профиль АД (СПСАД и СПДАД), суточный индекс (СИ), циркадный индекс (ЦИ); хронобиологические показатели: процентный вклад (ПВ), амплитуда ритма (АР), акрофаза ритма (АФР) и МЕЗОР ритма (МЗР). Одним из базовых анализов параметров циркадного ритма является аппроксимация исходных данных синусоидальной функцией с заданным периодом (как правило, 24 ч), если временной ряд не является длительным (многодневным) и не предполагается дрейфа циркадного периода. Для статистической валидации ритма применен тест H_0 гипотезы – отсутствие ритма (нулевая амплитуда). *P*-значение из теста нулевой амплитуды, процентный вклад ритма, или доля общей дисперсии, учитываемой установленной моделью, средний уровень (МЕЗОР), амплитуда и 95% доверительные пределы, акрофаза и 95% доверительные пределы рассчитывались с использованием имеющегося программного обеспечения [5].

Северная и тюменская группы были сопоставимы по возрасту, величинам офисных САД и ДАД и длительности течения АГ, по данным анамнеза как в целом, так и в зависимости от сезонов года (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика групп в зависимости от сезона года

Table 1. Characteristics of patient groups depending on a season of the year

Сезон Season	Группа Group	N (чел.) (males)	АД офисное (мм рт. ст.) SBP/DBP (mm Hg)	Северный стаж (лет) Length of employment in the Far North (years)	Длительность АГ (лет) Duration of hypertension (years)	Возраст (лет) Age (years)
Зима Winter	Север Far North	26	153 (145; 162)/100 (85; 106)	13 (9; 16)	3 (1; 7)	48 (45; 52)
	Тюмень Tyumen	21	150 (140; 155)/98 (90; 105)	–	7 (4; 11)	47 (40; 49)
	<i>p'</i>		0,4378/0,8017	–	0,2647	0,1432
Весна Spring	Север Far North	21	156 (150; 160)/98 (92; 104)	11 (7; 14)	5 (2; 8)	48 (44; 54)
	Тюмень Tyumen	23	150 (140; 160)/100 (90; 102)	–	5 (3; 10)	45 (41; 49)
	<i>p'</i>		0,0716/0,1208	–	0,1041	0,2647
Лето Summer	Север Far North	34	150 (144; 165)/97 (92; 102)	13 (9; 15)	4 (2; 9)	49 (45; 52)
	Тюмень Tyumen	16	150 (140; 160)/94 (90; 102)	–	3 (2; 5)	44 (43; 50)
	<i>p'</i>		0,7099/0,1287	–	0,1048	0,1092

Окончание табл. 1
 End of table 1

Сезон Season	Группа Group	N (чел.) (males)	АД офисное (мм рт. ст.) SBP/DBP (mm Hg)	Северный стаж (лет) Length of employment in the Far North (years)	Длительность АГ (лет) Duration of hypertension (years)	Возраст (лет) Age (years)
Осень Autumn	Север Far North	12	153 (140; 160)/95 (92; 104)	13 (8; 15)	4 (1; 9)	49 (44; 53)
	Тюмень Tyumen	4	146 (145; 160)/97 (87; 100)	–	2 (1; 4)	45 (42; 51)
	<i>p'</i>		0,0533/0,7120	–	0,3101	0,1368
Итого Total	Север Far North	373	157,5 ± 13,7/ 106,7 ± 8,8*	11,2 ± 3,8*	7,4 ± 5,0*	46,0 ± 6,0*
	Тюмень Tyumen	144	153,9 ± 5,2/ 100,3 ± 7,6*	–	7,4 ± 6,4*	45,2 ± 7,5*
	<i>p</i>		0,3222/0,0640	–	0,7333	0,4450

Примечание: * – нормальное распределение признака: данные представлены в виде $M \pm SD$; *p* – уровень статистической значимости различий между северной и тюменской группами (Student's *t*-test); *p'* – уровень статистической значимости различий между северной и тюменской группами (Mann–Whitney U Test).

Note: * – normal distribution of trait: data presented as $M \pm SD$; *p* – level of statistical significance of differences between Far North and Tyumen groups (Student's *t*-test); *p'* – level of statistical significance of differences between the Far North and Tyumen groups (Mann–Whitney U Test).

Средний стаж работы у лиц северной группы составил от 4,7 до 15,7 лет в режиме вахтования «месяц работы – месяц отдыха» (94,2%). Верификация диагноза АГ по стадиям, степени повышения АД и стратификация больных по группам риска проведена на основании рекомендаций ВНОК (2010). Исследуемые были разбиты на четыре независимые группы в зависимости от сезона года, в период которого они были обследованы. В высоких широтах весенний, летний и осенние сезоны года разделить практически невозможно, поэтому, согласно показателям Главной геофизической обсерватории, мы ориентировались на продолжительность светлого времени суток, соответствующих 68^о с. ш. полярному дню (май, июнь, июль, август) и полярной ночи (ноябрь, декабрь, январь, февраль), а также средним месяцам весны (март–апрель) и осени (сентябрь–октябрь), по продолжительности светлого времени суток совпадающих в сравниваемых регионах. Используемое оборудование – суточный монитор АД производства ВРЛАВ (Россия).

Для статистического анализа результатов использовались STATISTICA (StatSoft, версии 8.0 (США), SPSS 17.0 (США), MS Excel 2003. Наличие нормального распределения количественных данных проверялось тестом Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где *M* – среднее значение показателя, *SD* – стандартное отклонение, в иных случаях – в виде медианы и интерквартильного размаха *Me* (25%; 75%). Относительные величины представлены в виде % (*n/M*) при *M* > 20 или в абсолютных числах (*n*). При сравнении нормально распределенных количественных показателей двух независимых групп применялся параметрический метод (*t*-критерий Стьюдента для независимых групп), в иных случаях – непараметрический метод (*U*-критерий Манна – Уитни). При сравнении частот при *n* < 5 применялся точный критерий Фишера, при *n* > 5 – критерий χ^2 .

При сравнении трех и более групп в зависимости от распределения данных использован однофакторный дисперсионный анализ (Anova) или непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и апостериорные сравнения с поправкой Бонферрони.

Результаты

Как видно из данных рис. 1, сезонные изменения ЧСС в средней полосе были малозначительны в отличие от северной группы пациентов с АГ. В этой группе видно четкое уплощение ритма ЧСС, начиная с летнего (полярный день) и заканчивая осенним периодами.

По данным хронобиологического анализа ЧСС (табл. 2), в северной группе имело место статистически значимое уменьшение процентного вклада (ПВ) в осенний и зимний периоды ($p = 0,0459$) и увеличение ПВ до 21 (10; 36)% с незначимым увеличением амплитуды суточного ритма ЧСС в весенний период (когда снова начался ритм природной освещенности день–ночь). В тюменской группе имел место сдвиг акрофаз на вечерние часы (19–21 ч) в летне-осенний периоды ($p = 0,0315$). В целом, северная и тюменская группа значимо различались по значениям ПВ, МЕЗОРа и амплитуде 24-часового ритма, характеризуя плоский (ослабленный) суточный ритм ЧСС у северян.

Интересная картина суточных изменений САД в зависимости от сезона года наблюдалась в северной группе пациентов с АГ (рис. 2).

Если у тюменских пациентов суточный ритм САД имел в любой сезон ведущую 24-часовую составляющую спектра ритма, то у пациентов северной группы в весенний и в осенний периоды на первый план выступала 12-часовая и более высокочастотная периодика. В пользу этого свидетельствуют значимые статистические межгрупповые различия по ПВ и амплитуде суточного ритма САД (табл. 3).

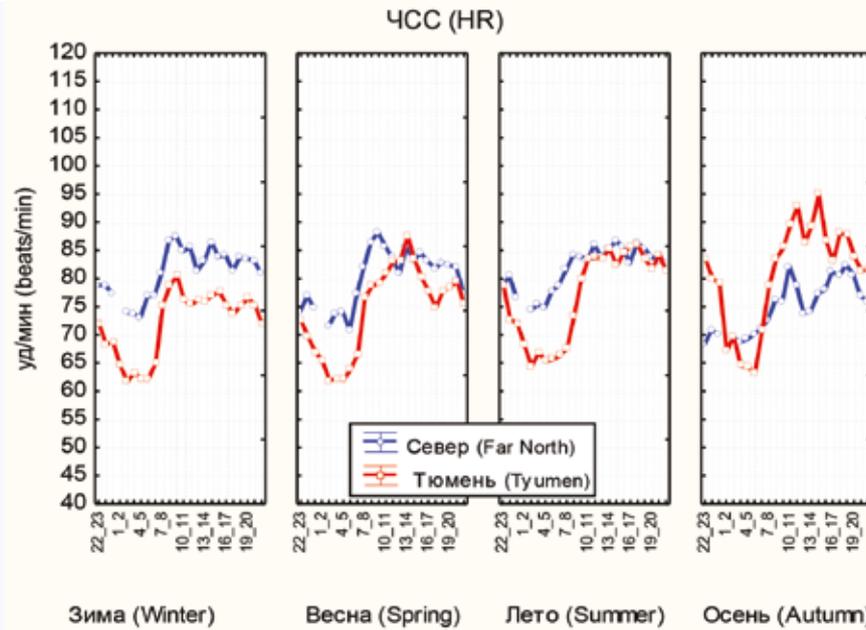


Рис. 1. Среднесуточные кривые ЧСС у пациентов с АГ северной и тюменской групп в зависимости от сезона года
Fig. 1. Average 24-h heart rate curves in patients with hypertension in the Far North and Tyumen groups depending on the season

Таблица 2. Основные хронобиологические показатели суточных ритмов частоты сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией северной и тюменской групп в зависимости от сезона

Table 2. The main chronobiological parameters of heart rate circadian rhythms in patients with hypertension stage II in the Far North and Tyumen groups depending on the season

Группы Groups	Сезон года Season	N (чел.) (males)	ПВ (%) percentage contribution PC%	МЕЗОП (мм рт. ст.) MESOR (mm Hg)	Амплитуда (мм рт. ст.) Amplitude (mm Hg)	Акрофаза (градусы) Acrophase (degrees)
1	Зима Winter	21	25 (22; 36)	71 (69; 75)	8 (5; 10)	-222 (-238; -191)
	Весна Spring	23	43 (24; 52)	72 (68; 83)	13 (9; 14)	-209 (-248; -190)
	Лето Summer	16	29 (24; 46)	74 (71; 83)	10 (7; 14)	-246 (-259; -232)
	Осень Autumn	4	44 (34; 54)	81 (76; 84)	12 (8; 16)	-244 (-287; -221)
	p'		0,1352	0,1639	0,0628	0,0315
2	Зима Winter	26	12 (8; 18)	80 (74; 84)	7 (5; 10)	-217 (-238; -190)
	Весна Spring	21	21 (10; 36)	79 (76; 84)	12 (4; 19)	-208 (-231; -185)
	Лето Summer	34	14 (5; 25)	80 (73; 84)	7 (4; 10)	-216 (-242; -191)
	Осень Autumn	12	11 (6; 15)	77 (70; 84)	7 (5; 10)	-217 (-238; -197)
	p'		0,0459	0,4157	0,5490	0,5166
1	64	$35,7 \pm 17,5^*$	$74,8 \pm 7,9^*$	$10,3 \pm 4,5^*$	$-216,3 \pm 52,2^*$	
2	93	$19,7 \pm 11,5^*$	$77,8 \pm 9,1^*$	$7,4 \pm 3,9^*$	$-212,5 \pm 50,8^*$	
	p	< 0,00001	0,0141	< 0,00001	0,5866	

Примечание: здесь и далее в таблицах 3, 4, 5; 1-я – группа «Тюмень»; 2-я – группа «Север». * – нормальное распределение признака: p – уровень статистической значимости различий между северной и тюменской группами (Student's t-test); p' – уровень значимости непараметрического однофакторного дисперсионного анализа: H – критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis one-way analysis of variance). Фактор: сезон года. Выделены уровни статистической значимости менее 0,05.

Note: here and further in tables 3, 4, and 5; 1 – Tyumen group; 2 – Far North group; * – normal distribution of the trait: p – level of statistical significance of differences between the Far North and Tyumen groups (Student's t-test); p' – level of significance of nonparametric univariate analysis of variance: H – criterion of Kruskal – Wallis one-way analysis of variance. Factor: season of the year. The levels of statistical significance less than 0.05 are marked.

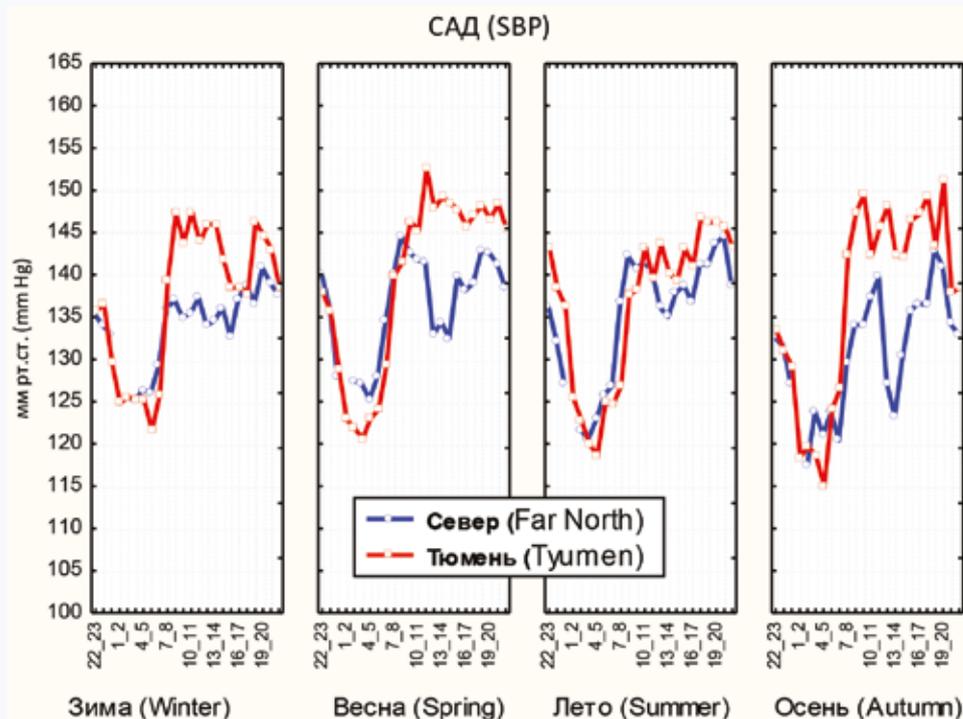


Рис.2. Среднесуточные кривые САД у пациентов с АГ северной и тюменской групп в зависимости от сезона года
 Fig. 2. Average 24-h systolic blood pressure curves in patients with hypertension in the Far North and Tyumen groups depending on the season

Таблица 3. Основные хронобиологические показатели суточных ритмов систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией северной и тюменской групп в зависимости от сезона

Table 3. The main chronobiological parameters of 24-h rhythms of systolic blood pressure in patients with hypertension in the Far North and Tyumen groups depending on the season

Группа Group	Сезон года Season	N (чел.) (males)	ПВ (%) Percentage contribution PC%	МЕЗОП (мм рт. ст.) MESOR (mm Hg)	Амплитуда (мм рт. ст.) Amplitude (mm Hg)	Акрофаза (градусы) Acrophase (degrees)
1	Зима Winter	21	32 (10; 40)	155 (149; 166)	11 (7; 15)	-200 (-254; -194)
	Весна Spring	23	32 (23; 43)	155 (145; 165)	13 (11; 20)	-222 (-237; -196)
	Лето Summer	16	37 (25; 50)	157 (140; 160)	13 (9; 17)	-246 (-264; -219)
	Осень Autumn	4	40 (32; 49)	152 (147; 155)	14 (11; 15)	-213 (-229; -212)
		r' r'	0,6320	0,5450	0,8680	0,0431
2	Зима Winter	26	11 (7; 15)	147 (142; 153)	6 (5; 12)	-224 (-266; -186)
	Весна Spring	21	26 (7; 26)	147 (143; 158)	15 (6; 11)	-236 (-255; -182)
	Лето Summer	34	16 (7; 29)	157 (142; 160)	8 (5; 11)	-244 (-267; -205)
	Осень Autumn	12	15 (7; 32)	148 (145; 161)	8 (5; 10)	-228 (-261; -188)
		r'	0,0396	0,2178	0,0452	0,3845
1	64	33,3 ± 16,5	158,3 ± 10,8	12,9 ± 5,4	-220,1 ± 55,3	
2	93	19,9 ± 15,4	148,6 ± 8,8	8,8 ± 4,7	-220,0 ± 71,5	
		p	< 0,0001	0,0480	< 0,0001	0,9940

Самый «плоский» суточный ритм наблюдался у северян в зимний период «полярной ночи», характеризуясь самым низким ПВ-11 (7; 15)% и самой низкой амплитудой суточного ритма – 6 (5; 12) мм рт. ст., когда периодичность смены дневного света и ночной темноты приближалась к уровню средней климатической полосы. Интересен факт значимо более высоких значений МЕЗОРов САД у пациентов тюменской группы, за исключением летнего периода, в который значения МЕЗОРов САД у пациентов тюменской и северной групп совпадали.

По положению акрофаз ритмы САД не различались, хотя визуально достаточно четко виден сдвиг на более поздние часы в зимний и осенние периоды. В тюменской группе сезонность мало влияла на хронобиологиче-

ские показатели, хотя в зимний период тоже прослеживалась тенденция стремления к 12-часовой периодике (см. рис. 2).

Суточные ритмы ДАД повторяли суточную динамику САД (см. табл. 4). В группе северян ПВ и амплитуды суточных ритмов были наиболее низкими в зимний период – 9 (5; 10)% и 6 (3; 8) мм рт. ст. соответственно и максимально высокими в весенний период – 20 (9; 30)% и 13 (5; 19) мм рт. ст. В тюменской же группе хронобиологические параметры суточных ритмов ДАД мало отличались в зависимости от сезона и в целом были значимо выше, чем у северян, за исключением МЕЗОРов, которые были значимо выше у пациентов северной группы.

Таблица 4. Основные хронобиологические показатели суточных ритмов диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией северной и тюменской групп в зависимости от сезона

Table 4. The main chronobiological parameters of 24-h rhythms of diastolic blood pressure in patients with hypertension in the Northern and Tyumen groups depending on the season

Группа Group	Сезон года Season	N (чел.) (males)	ПВ (%) Percentage contribution PC%	МЕЗОР (мм рт. ст.) MESOR (mm Hg)	Амплитуда (мм рт. ст.) Amplitude (mm Hg)	Акрофаза (градусы) Acrophase (degrees)
1	Зима Winter	21	22 (11; 38)	88 (80; 96)	8 (6; 11)	-204 (-247; -173)
	Весна Spring	23	33 (18; 43)	92 (85; 95)	12 (8; 15)	-215 (-236; -185)
	Лето Summer	16	27 (21; 52)	86 (83; 96)	11 (7; 14)	-243 (-256; -215)
	Осень Autumn	4	44 (29; 46)	93 (82; 104)	10 (8; 13)	-204 (-236; -202)
<i>p'</i>			0,3686	0,7015	0,3540	0,0468
2	Зима Winter	26	9 (5; 10)	91 (87; 97)	6 (3; 8)	-227 (-260; -191)
	Весна Spring	21	20 (9; 30)	92 (87; 95)	13 (5; 19)	-224 (-252; -201)
	Лето Summer	34	12 (7; 26)	91 (87; 96)	7 (4; 9)	-230 (-255; -195)
	Осень Autumn	12	16 (6; 30)	93 (88; 98)	9 (7; 11)	-214 (-247; -179)
<i>p'</i>			0,0295	0,2200	0,0435	0,4237
1	64	31,2 ± 17,5*	89,9 ± 8,9*	10,5 ± 4,4*	-214 ± 58,7*	
2	93	18,7 ± 15,4*	92,7 ± 7,9*	6,7 ± 3,7*	-217,8 ± 63,5*	
<i>p</i>			< 0,0001	0,0134	< 0,0001	0,6579

Имело место достаточно выраженное смещение акрофаз суточных ритмов САД и ДАД на утренние часы в летний период (относительно зимы и весны) у жителей умеренного климата. Очевидно, длительный период темного времени суток в зимние месяцы оказывает значительное влияние на осцилляторы организма и в средней полосе.

Значения суточных индексов систолического и диастолического АД (СИСАД и СИДАД) в зависимости от сезона в северной группах пациентов имели циклический характер (табл. 5) с минимальными значениями в зимний период и максимальными в весенний. В тюменской группе СИСАД и СИДАД были более стабильны и мало зависели от сезона. ЦИ ЧСС, наоборот, не имел никакой

сезонной циклическости и практически в течение года приближался к уровню ригидного ритма. В тюменской группе ЦИ ЧСС был в пределах популяционной нормы и имел незначимо выраженную сезонную циклическость с максимумом в весенне-летний и минимумом – в осенний периоды.

Как видно из данных таблицы 6, в весенний и летний периоды в тюменской группе пациентов значимо чаще определялись частоты СПСАД и СПДАД «over dipper», в зимний – «dipper». В северной группе весной была значимо выше частота СПСАД и СПДАД «non dipper».

В осенний период значимых различий в распределении СПСАД и СПДАД не получено.

Таблица 5. Значения суточных индексов систолического и диастолического артериального давления в зависимости от сезона года в северной и тюменской группах

Table 5. Values of 24-h indices of systolic and diastolic blood pressure and heart rate depending on the season in the Far North and Tyumen groups

Группы Groups	Сезон Season	N (чел.) (males)	СИСАД 24-h indices of SBP	СИДАД 24-h indices of DBP	ЦИ ЧСС 24-h indices of HR
1	Зима Winter	21	15 (9; 17)	16 (11; 22)	1,19 (1,15; 1,28)
	Весна Spring	23	15 (13; 20)	18 (14; 25)	1,26 (1,20; 1,33)
	Лето Summer	16	15 (10; 17)	16 (13; 22)	1,24 (1,19; 1,30)
	Осень Autumn	4	14 (12; 19)	18 (14; 26)	1,12 (1,04; 1,36)
p'			0,4251	0,5959	0,3204
2	Зима Winter	26	5 (3; 8)	6 (4; 11)	1,13 (1,07; 1,20)
	Весна Spring	21	13 (7; 15)	12 (6; 14)	1,14 (1,07; 1,21)
	Лето Summer	34	8 (4; 12)	10 (5; 14)	1,13 (1,06; 1,21)
	Осень Autumn	12	8 (4; 11)	9 (4; 14)	1,14 (1,10; 1,22)
p'			0,0346	0,0407	0,7112
1	64		14,1 ± 6,1*	17,7 ± 7,6*	1,14 ± 0,10*
2	93		7,8 ± 6,3*	9,0 ± 7,2*	1,23 ± 0,13*
p			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Таблица 6. Сезонное распределение частот суточного профиля систолического и диастолического артериального давления у северных и тюменских пациентов с артериальной гипертензией

Table 6. Seasonal distribution of the frequencies of 24-h systolic and diastolic blood pressure profiles in the Far North and Tyumen patients with hypertension

СП АД BPP	Группы Groups	Зима (21/26) Winter (21/26)		Весна (23/21) Spring (23/21)		Лето (16/34) Summer (16/34)		Осень (4/12) Autumn (4/12)	
		САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Dp	1	13	9	13	13	10	8	3	2
	2	4	8	6	8	18	17	3	1
	p	0,0452*	0,5586	0,2383	0,4685	0,7401	0,7229	0,3341*	0,2219*
NDp	1	6	4	3	1	3	1	0	0
	2	10	13	12	11	14	12	4	6
	p	0,4202	0,1553*	0,0377*	0,0078*	0,4106*	0,1590*	0,5377*	0,5407*
ODp	1	1	7	7	9	2	6	1	2
	2	0	1	0	0	1	2	1	2
	p	0,4583*	0,0511*	0,0326*	0,0079*	0,2634*	0,0437*	0,4902*	0,5492*
NP	1	1	1	0	0	1	1	0	0
	2	4	4	3	2	1	3	2	3
	p	0,3884*	0,3884*	0,2340*	0,4889*	0,5513*	0,6255*	0,5948*	0,4696*

Примечание: СПАД – суточный профиль АД; Dp – dipper; NDp – non dipper; ODp – over dipper; NP – night peaker. 1 – группа «Тюмень»; 2 – группа «Север». p – (непараметрическая статистика, χ^2 – квадрат, «*» – точный критерий Фишера (если $n < 5$). Оценка различий между северной и тюменской группами. Выделены уровни p менее 0,05.

Note: BPP – 24-h blood pressure profile; Dp – dipper; NDp – non-dipper; ODp – over-dipper; NP – night peaker. 1 – Tyumen group; 2 – Far North group. p – nonparametric statistics, Chi-squared test; * – Fisher's exact test (if $n < 5$). Estimation of differences between the Far North and Tyumen groups. p levels less than 0.05 are marked.

Обсуждение

Биоритмы человека связаны с природными ритмами. Из всех внешних факторов, запускающих биоритмы человека, важнейшим считается свет и, в первую очередь, природная освещенность [6–8]. Вместе с тем только свет не является универсальным триггером циркадных биоритмов. Имеет значение нарушение синхронизации ритмов организма и датчиков времени (внешний десинхроноз), когда организм вступает в стадию внутреннего десинхроноза и развития заболеваний [9], так как «дозы света», получаемые человеком за определённое время (прежде всего сутки, сезон года), значительно различаются в разных широтах [10]. Наше исследование показало, что независимо от сезона в условиях северной вахты суточные ритмы ЧСС и АД у больных АГ выражено отличались от больных Тюмени в виде потери 24-часовой составляющей, низкого плоского профиля спектра, что характеризует несомненное влияние климатических условий и особенностей фотопериодизма. В условиях Крайнего Севера отсутствие ритма природной освещенности в пе-

риоды полярной ночи и полярного дня у больных АГ формирует плоский тип кривой суточного ритма АД и ЧСС.

Вместе с тем в условиях умеренного климата сезонные изменения ЧСС были малозначительны в отличие от северной группы пациентов с АГ, где имело место уплощение ритма ЧСС, начиная с летнего периода (период полярного дня). Наиболее неблагоприятным для суточного профиля АД у больных АГ в условиях северной вахты является зимний период (период полярной ночи), характеризующийся максимальной степенью уплощения суточных ритмов и преобладанием высокочастотных колебаний в спектре. Наши данные совпадают с мнением авторов, исследовавших ритмы АД в Ханты-Мансийском автономном округе [11].

Таким образом, формирование десинхроноза в суточных и сезонных ритмах АД и ЧСС у больных АГ в условиях заполярной вахты обусловлено не только характером труда и климатическими факторами, но и особенностями ритмики природной освещенности северных широт.

Литература

1. Хаснулин В.В., Воевода М.И., Хаснулин П.В., Артамонова О.Г. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы. *Экология человека*. 2016;3:43-51.
2. Застрожин М.С., Чибисов С.М., Агарвал Р.К. Хроноструктура биоритмов при многосуточном мониторинге АД и ЧСС. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2011;13(1):52-53.
3. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Шипицына Н.В., Губин Д.Г., Пошинов Ф.А. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):500-513. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.
4. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Багрецова Т.В., Бирюков И.С. Фотопериодизм и изменения биоэлектрической активности головного мозга у школьников арктической зоны. *Физиология человека*. 2016;42(2):16-26. DOI: 10.7868/S0131164616020065.
5. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor. Biol. Med. Model.* 2014;11:16. DOI: 10.1186/1742-4682-11-16.

References

1. Hasnulin V.V., Voevoda M.I., Hasnulin P.V., Artamonova O.G. Modern view on the problem of arterial hypertension in the polar and Arctic regions. Literature review. *Human Ecology*. 2016;3:43-51 (In Russ.).
2. Zastrozhin M.S., Chibisov S.M., Agarval R.K. The chronostructure of biorhythms with 24-hour monitoring of blood PRESSURE and heart rate. *Electronic Scientific and Educational Bulletin of Health and Education in the XXI Century*. 2011;13(1):52-53 (In Russ.).
3. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Shipicyna N.V., Gubin D.G., Poshinov F.A. Clinical and pathogenetic features of blood pressure chronostructure in the conditions of the Arctic watch. *Arterial Hypertension*. 2015;21(5):500-513 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.
4. Gribanov A.V., Dzhos Ju.S., Bagrecova T.V., Birjukov I.S. Photoperiodism and changes in the bioelectric activity of the brain in students of the Arctic zone. *Human Physiology*. 2016;42(2):16-26 (In Russ.). DOI: 10.7868/S0131164616020065.
5. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor. Biol. Med. Model.* 2014;11:16. DOI: 10.1186/1742-4682-11-16.
6. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. Light

6. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210(4475):1267–1269. DOI: 10.1126/science.7434030.
7. Czeisler C.A., Allan J.S., Strogatz S.H., Ronda J.M., Freitag W.O., Richardson G.S. et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*. 1986;233(4764):667–671. DOI: 10.1126/science.3726555.
8. Horowitz T.S., Cade B.E., Wolfe J.M., Czeisler C.A. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2001;281(2):E384–E391. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.2.E384.
9. Анисимова В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук*. 2008;39(4):40–65.
10. Cole R.J., Kripke D.F., Wisbey J. Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J. Biol. Rhythms*. 1995;10(4):324–334. DOI: 10.1177/074873049501000406.
11. Гапон Л.И., Михайлова И.М., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г. Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе. *Вестник артериологии*. 2003;31:32-36.

6. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210(4475):1267–1269. DOI: 10.1126/science.7434030.
7. Czeisler C.A., Allan J.S., Strogatz S.H., Ronda J.M., Freitag W.O., Richardson G.S. et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*. 1986;233(4764):667–671. DOI: 10.1126/science.3726555.
8. Horowitz T.S., Cade B.E., Wolfe J.M., Czeisler C.A. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2001;281(2):E384–E391. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.2.E384.
9. Анисимова В.Н. The pineal gland, biorhythms and aging of an organism. *Successes of Physiological Sciences*. 2008;39(4):40–65 (In Russ.).
10. Cole R.J., Kripke D.F., Wisbey J. Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J. Biol. Rhythms*. 1995;10(4):324–334. DOI: 10.1177/074873049501000406.
11. Gapon L.I., Mihajlova I.M., Shurkevich N.P., Gubin D.G. Chronostructure blood pressure and heart rate depending on the seasonal rhythm in patients with arterial hypertension in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. *Journal of Arrhythmology*. 2003;31(4):32-36 (In Russ.).



Информация о вкладе авторов

Ветошкин А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ интерпретация данных, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Шуркевич Н.П. – разработка концепции, анализ интерпретация данных, проверка интеллектуального содержания.

Гапон Л.И. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Губин Д.Г. – анализ и интерпретация данных.

Симонян А.А. – разработка концепции, анализ данных.

Пошинов Ф.А. – разработка концепции.

Сведения об авторах

Ветошкин Александр Семенович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; врач функциональной и ультразвуковой диагностики, Филиал «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»; ЯНАО, г. Новый Уренгой, пос. Ямбург. ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Шуркевич Нина Петровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3038-6445.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Губин Денис Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2028-1033.

E-mail: dgubin@mail.ru.

Симонян Ани Арсеновна, врач-ординатор, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Пошинов Федор Александрович, канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей категории, Филиал «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург», ЯНАО, г. Новый Уренгой, пос. Ямбург.

E-mail: F.Poshinov@ygd.gazprom.ru.

 **Шуркевич Нина Петровна**, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Information on author contributions

Vetoshkin A.S. – development of concept and design of the study, data analysis and interpretation, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

Shurkevich N.P. – concept development, data analysis and interpretation, and revision of important intellectual content of the manuscript.

Gapon L.I. – final approval of the manuscript for publication.

Gubin D.G. – data analysis and interpretation.

Simonyan A.A. – concept development and data analysis.

Poshinov F.A. – concept development.

Information about the authors

Alexandr S. Vetoshkin, Dr. of Sci. (Med.), Functional and Ultrasound Diagnostics Physician, Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO, Yamal-Nenets Autonomous District, Novyi Urengoy, town of Yamburg, Russia; Senior Research Scientist, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Nina P. Shurkevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3038-6445.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Ludmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Denis G. Gubin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Biology Department, Tyumen State Medical University; Senior Research Scientist, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2028-1033.

E-mail: dgubin@mail.ru.

Ani A. Simonyan, Resident Physician, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Fedor A. Poshinov, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Physician of Superior Merit, Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO, Yamal-Nenets Autonomous District, Novyi Urengoy, town of Yamburg.

E-mail: F.Poshinov@ygd.gazprom.ru.

 **Nina P. Shurkevich**, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Поступила 24.04.2019
Received April 24, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111>
УДК 616.12-008.331.1-021.3:612.143]-06:616.1]-053.81

Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией

О.Н. Антропова¹, С.Б. Силкина^{1,2}, И.В. Осипова¹, Т.Л. Смышляева²,
И.А. Батанина³

¹ Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40

² Диагностический центр Алтайского края, 656000, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Комсомольский, 75а

³ Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД», 656000, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, ул. Молодежная, 20

Аннотация

Актуальность. Тенденция к «омоложению» и бессимптомность течения артериальной гипертензии (АГ), значительная распространенность высокого нормального артериального давления (ВНАД) среди лиц молодого возраста являются предикторами избыточной преждевременной смертности населения. При работе с пациентами молодого возраста, имеющими ВНАД или АГ, неотъемлемой задачей является коррекция поведенческих факторов риска (ФР) и снижение кардиоваскулярного риска. В настоящее время недостаточно данных о распространенности ФР среди лиц молодого возраста, отсутствуют современные данные об их динамике и вариабельности. Кроме того, оценка абсолютного риска фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста затруднена из-за возрастных ограничений рискометра SCORE.

Цель: оценить частоту кардиоваскулярных ФР у лиц молодого возраста с ВНАД или АГ.

Материал и методы. Выполнено одномоментное поперечное исследование, в которое включены 112 человек с ВНАД или АГ в возрасте 25–44 лет. Набор пациентов осуществлялся в рамках амбулаторного поликлинического приема КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», на базе терапевтического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул». Пациентам проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное исследование и анкетирование.

Результаты. Наиболее частым ФР среди молодых с ВНАД или АГ был избыточный вес и ожирение $65,6 \pm 8,6\%$. Частота висцерального ожирения составила $24,7 \pm 7,8\%$, частота курения $30,1 \pm 8,24\%$ (у мужчин $41,5\%$, у женщин $3,6\%$; $p = 0,0001$). Ранний наследственный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выявлен у $57,0 \pm 8,9\%$, гиперхолестеринемия – у $50,5 \pm 8,9\%$, гипергликемия – у $30 \pm 8,2\%$, гиперурикемия – у $42,6 \pm 8,8\%$ пациентов. Гиперурикемия чаще встречалась у мужчин (71%), чем у женщин (12%), $p < 0,01$. Помимо изучения основных кардиоваскулярных факторов, в статье приведены сведения по частоте пищевых ФР, различных видов низкой физической активности (ФА), имеются данные по частоте тревоги и депрессии у молодых с ВНАД и АГ.

Заключение. У мужчин определена большая частота избыточной массы тела, курения, гиперурикемии, но меньшая частота раннего сердечно-сосудистого анамнеза по сравнению с женщинами. У лиц молодого возраста с ВНАД и АГ имелась сопоставимая встречаемость основных кардиоваскулярных и поведенческих ФР, за исключением большей частоты дислипидемии и гиперурикемии при АГ. Однако у мужчин с ВНАД чаще по сравнению с женщинами выявлялись гиперурикемия, низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), чрезмерное потребление соли. В группе лиц с АГ гендерные различия характеризовались большей частотой избыточной массы тела, гиперурикемии и курения у мужчин.

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, высокое нормальное артериальное давление, артериальная гипертензия, молодой возраст.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Силкина Светлана Борисовна, e-mail: s.shel@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Смышляева Т.Л., Батанина И.А. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):101–111. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111 .

Cardiovascular risk factors in younger adults with high-normal blood pressure and essential hypertension

Oksana N. Antropova¹, Svetlana B. Silkina^{1,2}, Irina V. Osipova¹,
Tatyana L. Smyshlyaeva², Irina V. Batanina³

¹ Altai State Medical University,
40, Lenin ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

² Diagnostic Center of the Altai Krai,
75a, Komsomolskiy pr., Barnaul, 656038, Russian Federation

³ Departmental Hospital at the Station of Barnaul JSC “Russian Railways”,
20, Molodezhnaya str., Barnaul, 656038, Russian Federation

Abstract

A decreasing trend in the onset age of essential hypertension, asymptomatic course of the disease, and a high prevalence of high-normal blood pressure (pre-hypertension) among young people are predictors of excessive premature mortality. When working with young patients with pre-hypertension or hypertension, the correction of behavioral risk factors and reduction of cardiovascular risk are critical tasks to drive mortality down within the young population. However, there is a lack of knowledge about the prevalence of risk factors among young people. Updated information on the dynamics and variability of risk factors is largely absent. Besides, the assessment of the absolute risk of fatal cardiovascular events in young people is challenging because of the age-related limitations of SCORE riskometer.

Objective. To assess the frequencies of cardiovascular risk factors in young people with pre-hypertension or hypertension.

Material and Methods. A cross-sectional study included 112 people with pre-hypertension or hypertension aged 25 to 44 years. Patients underwent clinical, laboratory, and instrumental examinations and questionnaire survey.

Results. The most common risk factor among young people with pre-hypertension or hypertension was overweight or obesity (65.6 ± 8.6%). The frequency of visceral obesity was 24.7 ± 7.8%. The frequency of smoking was 30.10 ± 8.24%, 41.5% and 3.6% in men and women, respectively ($p = 0.0001$). Hereditary history of early cardiovascular diseases was found in 57.0 ± 8.9%. The rates of hypercholesterolemia, hyperglycemia, and hyperuricemia were 50.5 ± 8.9%, 30 ± 8.2%, and 42.6 ± 8.8%, respectively. Hyperuricemia was more common in men (71%) than in women (12%), $p < 0.01$. In addition to reporting the main cardiovascular factors, the article presents data on the frequencies of nutritional risk factors, various types of low physical activity, and data on the frequency of anxiety and depression in young people with pre-hypertension and hypertension.

Conclusions. Higher rates of overweight, smoking, and hyperuricemia, but lower rates of early cardiovascular history were found in men compared with women. Young people with pre-hypertension and hypertension had comparable incidence rates of major cardiovascular and behavioral risk factors, with the exception of more frequent dyslipidemia and hyperuricemia in the presence of hypertension. However, hyperuricemia, low high-density lipoprotein cholesterol, and excessive salt intake were detected more often in men with pre-hypertension than in women. In the group of hypertensive individuals, gender differences were characterized by higher frequencies of overweight, hyperuricemia, and smoking among men.

Keywords:	cardiovascular risk factors, high-normal blood pressure, arterial hypertension, young adults.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Smyshlyaeva T.L., Batanina I.V. Cardiovascular risk factors in younger adults with high-normal blood pressure and essential hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):101–111. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111 .

Введение

На протяжении десятилетий артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным и прогностически неблагоприятным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Распространенность АГ у нас в России составляет 44%, в возрасте 25–34 года показатель составляет 18,8%, а среди лиц 35–44 лет он возрастает до 34,1% [4]. В нашей стране показатель заболеваемости по болезням, характеризующимся повышенным артериальным давлением (АД), вырос с 616,7 на 100 000 населения в 2013 г. до 966,3 на 100 000 человек в 2017 г. [1]. Рост заболеваемости АГ ассоциирован с большей частотой ожирения и ростом распространенности модифицируемых факторов риска (ФР), которые являются поведенческими (курение, недостаточная физическая активность ФА, нездоровое питание, стресс). Данных о распространенности кардиоваскулярных ФР, их динамике и вариабельности среди лиц молодого возраста недостаточно. Кроме того, оценка абсолютного десятилетнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий у этой категории затруднена (ввиду возрастных ограничений рискоскометра SCORE).

Стоит отметить возрастающий интерес к проблеме высокого нормального артериального давления (ВНАД). По результатам метаанализа, доказан вклад ВНАД в развитие ССЗ, в том числе и АГ [7, 8], что определяет стратегию активного первичного профилактического воздействия. В Американских рекомендациях по лечению АГ впервые значения АД 130/80–149/99 мм рт. ст. оцениваются как АГ I стадии, рассматривается начало медикаментозной терапии при кардиоваскулярном риске более 10% [9]. В европейских и отечественных рекомендациях вопросы раннего назначения медикаментозной терапии, особенно в случае молодых пациентов с ВНАД без имеющихся ССЗ, остаются открытыми для обсуждения.

Таким образом, тенденция к «омоложению» АГ, ее высокая распространенность среди лиц молодого возраста, бессимптомность течения и клиническая неоднородность заболевания определяют избыточную преждевременную смертность населения, ухудшая демографическую ситуацию в стране, приводят к значительному экономическому ущербу. Мероприятия, направленные на оценку поведенческих ФР у лиц молодого возраста с ВНАД или АГ, позволят оценить прогноз и полностью необходимые профилактические мероприятия.

Цель: оценить частоту кардиоваскулярных ФР у лиц молодого возраста с ВНАД и нелеченной АГ.

Материал и методы

Выполнено одномоментное поперечное исследование, в которое включены 112 человек с ВНАД или АГ в возрасте 25–44 лет. Набор пациентов осуществлялся в рамках амбулаторного поликлинического приема КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», на базе терапевтического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул». Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные

клинические состояния, сахарный диабет (типы 1 или 2), нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, наследственно-дегенеративные заболевания, онкологические заболевания, послеоперационный период.

Общеклиническое обследование было проведено всем пациентам. Офисная оценка АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась на обеих руках автоматическим тонометром OMRON M2 Basic с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт. ст. (ESH, 2002), согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018). Всем пациентам проводился самоконтроль АД, измерялась окружность талии (ОТ); индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: вес (кг)/рост (m^2). За избыточный вес принимались показатели ИМТ в пределах 25–29 кг/ m^2 , за ожирение 30 кг/ m^2 и более, за абдоминальное ожирение (АО) показатели ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Путем использования авторской анкеты проводилась оценка статуса курения, принципов правильного питания, уровня физической активности (ФА), эмоционального состояния. Положительный статус курения определялся в случае регулярного или нерегулярного курения любых табачных изделий (сигареты промышленного производства, самокрутки, сигары), а также курение кальяна и средств парогенерирования (электронные сигареты, вейперы). За нерациональное питание принималось нарушение соотношения основных составляющих рациона в виде преобладания жиров и углеводов на фоне недостаточного употребления (менее 400 г/сут.) овощей, фруктов, зелени. Оценка употребления поваренной соли проводилась в процессе анкетирования, был определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) с использованием модифицированной методики R. Henkin (1964), набора оригинальных запатентованных тест-полосок, каждая из которых имеет нанесение раствора хлорида натрия. Оценку уровней ПВЧПС проводили по следующим критериям: низкому ПВЧПС соответствуют значения менее 0,16%, среднему 0,16%, высокому 0,32% и более.

Эмоциональный статус определялся анкетированием двумя способами: субъективной оценкой подверженности стрессу, эмоциональному напряжению, дополнительно анализировалось наличие тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS). Критериями наличия тревоги или депрессии являлась сумма набранных баллов: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии); 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Уровень глюкозы сыворотки крови, тест нарушения толерантности к глюкозе (по показаниям), липидограмма выполнялись ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы Human (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛЛ-20». Дислипидемия определялась по уровню общего холестерина (ОХС)

более 4,9 ммоль/л, по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, по уровню триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л. Для оценки нарушения углеводного обмена применялись критерии гипергликемии – натощак 5,6–6,9 ммоль/л, для нарушения толерантности к углеводам (НТУ) критерии гликемии, после приема 75 г глюкозы через 2 ч – более 7,8–11,0 ммоль/л. Гиперурикемия диагностировалась при повышении мочевой кислоты в сыворотке крови более 339,2 мкмоль/л.

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010. Данные представлены в виде частоты встречаемости (%). Учитывая тот факт, что анкетирование и ряд лабораторных исследований по техническим причинам всем пациентам выполнить не удалось, объемы выборок отличаются. Для каждого показателя частоты встречаемости признака рассчитана стандартная ошибка доли, для средних показателей – стандартное отклонение. Сравнение номинальных признаков независимых выборок про-

водили посредством двустороннего анализа долей при помощи программы STATISTICA 10.0 Trial (Statsoft Inc.). Нулевую статистическую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

В зависимости от показателей офисного АД и АД при самоконтроле пациенты были распределены на следующие группы: первая группа включала лиц с ВНАД (при АД 120/80–139/89 мм рт. ст.), вторая с АГ (при АД 140/90 мм рт. ст. и более).

Результаты

В соответствии с критериями включения всего были обследованы 112 человек, из них 81 мужчина и 31 женщина. Средний возраст обследуемых составил $34,7 \pm 3,2$ лет. Средние показатели офисного АД у пациентов с ВНАД составили для систолического АД $132 \pm 10,4$ мм рт. ст., для диастолического АД – $85 \pm 8,5$ мм рт. ст. Средние показатели офисного АД у пациентов с АГ составили для систолического АД $143 \pm 14,7$ мм рт. ст., для диастолического АД – $90,8 \pm 10,9$ мм рт. ст. По результатам исследования установлено, что наиболее частым ФР среди молодых с ВНАД и АГ был избыточный вес и ожирение $64,6 \pm 8,6\%$ (табл. 1).

Таблица 1. Частота кардиоваскулярных факторов риска у обследованных пациентов, %
Table 1. The frequency of cardiovascular risk factors in examined patients, %

Факторы риска Risk factors	Общая группа General group		
	Всего Total (<i>n</i> = 112)	Мужчины Men (<i>n</i> = 81)	Женщины Women (<i>n</i> = 31)
Избыточный вес и ожирение Overweight and obesity	$64,6 \pm 8,6$	$70,9 \pm 9,7^*$	$48,4 \pm 16,7$
Избыточный вес Overweight	$34,6 \pm 8,5$	$40,5 \pm 10,4^*$	$19,4 \pm 13,2$
Ожирение Obesity	$30 \pm 8,3$	$30,4 \pm 9,9$	$29,0 \pm 15,1$
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	$24,7 \pm 7,8$	$22,4 \pm 8,8$	$31,0 \pm 15,4$
Курение Smoking	$30,1 \pm 8,2$	$41,5 \pm 10,5^{**}$	$3,6 \pm 1,2$
Ранний семейный анамнез Family history of early heart disease	$57,3 \pm 9,0$	$49,1 \pm 10,7$	$80,6 \pm 13,1^*$

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по показателями в соответствующих группах.

Note: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ – significant differences in the parameters between the groups.

Мужчин с избыточным весом было в два раза больше, чем женщин, $p = 0,04$. Частота ожирения среди мужчин и женщин не имела значимых различий, $p = 0,91$. АО инициирует ряд метаболических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ССЗ [8]. В нашем исследовании частота висцерального ожирения составила $24,7 \pm 7,8\%$, значимых различий по частоте встречаемости АО среди мужчин и женщин не выявлено, $p = 0,32$. Частота курения среди обследованных составила $30,1 \pm 8,2\%$, в среднем индекс курения человека (ИКЧ)

равен 10. Среди мужчин частота курения составила $41,5 \pm 10,5\%$, среди женщин – $3,6 \pm 1,2\%$ ($p = 0,0001$). Ранний наследственный анамнез ССЗ был выявлен у $57,0 \pm 8,9\%$, отягощенная наследственность по одной линии у $57,3 \pm 9\%$, по обеим линиям у $6,1 \pm 4,3\%$ пациентов. Ранний наследственный анамнез по ССЗ у женщин встречался чаще ($80,6 \pm 13,1\%$) по сравнению с мужчинами ($49,1 \pm 10,7\%$), $p = 0,0007$.

Нами изучена частота метаболических нарушений (табл. 2). Гиперхолестеринемия выявлена у $50,5 \pm 8,9\%$

пациентов. Наиболее часто встречалось повышение ХС ЛПНП ($45,7 \pm 9,0\%$). Повышение ТГ диагностировано у $38,9 \pm 8,8\%$, снижение ХС ЛПВП у $21,2 \pm 7,3\%$ обследованных. Гендерные различия в липидном профиле определены не были. Гипергликемия выявлена у

$30,0 \pm 8,2\%$, гиперурикемия у $42,6 \pm 8,8\%$ пациентов. Частота гипергликемии у мужчин и женщин не имела значимых различий. Гиперурикемия чаще встречалась у мужчин ($71,0 \pm 9,9\%$), чем у женщин ($11,5 \pm 4,6$), $p < 0,01$.

Таблица 2. Частота метаболических нарушений у обследованных пациентов, %
Table 2. The frequency of metabolic abnormalities in examined patients, %

Факторы риска Risk factors	Общая группа General group		
	Всего Total (n = 107)	Мужчины Men (n = 78)	Женщины Women (n = 29)
Повышение ОХС High cholesterol	$50,5 \pm 8,9$	$55,7 \pm 10,6$	$36,7 \pm 16,1$
Повышение ЛПНП High LDL cholesterol	$45,7 \pm 9,0$	$46,7 \pm 10,6$	$44,8 \pm 16,6$
Повышение ТГ High triglycerides	$38,9 \pm 8,8$	$42,3 \pm 10,6$	$30 \pm 15,3$
Снижение ЛПВП Low HDL cholesterol	$21,2 \pm 7,3$	$25,3 \pm 9,6$	$10,3 \pm 4,3$
Гипергликемия Hyperglycemia	$30 \pm 8,2$	$29,5 \pm 9,8$	$31,0 \pm 15,4$
Повышение мочевой кислоты High uric acid	$42,6 \pm 8,6$	$71,4 \pm 9,9^{**}$	$11,5 \pm 4,6$

Результаты нашего анкетирования отражают высокую частоту пищевых факторов (табл. 3).

Таблица 3. Частота алиментарных факторов у обследованных пациентов, %

Table 3. The frequency of nutritional factors in the examined patients, %

Алиментарные факторы риска Nutritional factors	Общая группа General group		
	Всего Total (n = 31)	Мужчины Men (n = 22)	Женщины Women (n = 9)
Избыток животных жиров в рационе Excess animal fat consumption	$64,5 \pm 8,6$	$63,6 \pm 10,3$	$66,7 \pm 15,71$
Избыток легкоусвояемых углеводов в рационе Excess low-digestible carbohydrates consumption	$54,5 \pm 9,0$	$50,0 \pm 10,7$	$66,7 \pm 15,71$
Недостаточное употребление фруктов, овощей Inadequate fruit and vegetable consumption	$64,5 \pm 8,6$	$63,6 \pm 10,3$	$66,7 \pm 15,7$
Чрезмерное употребление соли Excess salt intake	$48,4 \pm 9,0$	$54,6 \pm 10,3$	$33,3 \pm 15,7$
Высокий вкусовой порог чувствительности к соли High salt taste threshold	$16,7 \pm 6,7$	$25,0 \pm 9,2^*$	0

У $64,5 \pm 8,6\%$ пациентов отмечено преобладание потребления насыщенных жиров, у $54,5 \pm 9\%$ склонность к избыточному употреблению легко усваиваемых углеводов в ежедневном рационе. Более чем у половины опрошенных ($64,5 \pm 8,6\%$) избыточное употребление продуктов с богатым содержанием насыщенных жиров и углеводов сопровождается недостаточным употреблением свежих овощей, фруктов, зелени. Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости пищевых факторов не получены в ходе анкетирования, $p > 0,05$.

Склонность к чрезмерному употреблению соли, высокий порог чувствительности к соли ассоциированы с высоким риском развития АГ. В нашем исследовании у половины обследованных выявлено злоупотребление поваренной солью. Высокий ПВЧПС был зарегистрирован у $16,7 \pm 6,7\%$ пациентов, причем чаще он встречался у мужчин, $p < 0,05$.

Согласно результатам, у $77,4 \pm 7,5\%$ пациентов трудовая деятельность характеризуется пребыванием в положении сидя более 5 ч («сидячая работа»). Отсутствие умеренных физических нагрузок (150 мин в неделю) отмечено у $45,2 \pm 8,9\%$ обследуемых. Отсутствие интенсивных физических нагрузок зарегистрировано у $77,4 \pm 7,5\%$ пациентов. Выявленная частота гиподинамии не имела статистически значимых различий в зависимости от пола (табл. 4). При оценке психологического статуса определен субклинический уровень тревоги у $16,0 \pm 6,6\%$, клинически выраженный уровень тревоги у $6,5 \pm 4,4\%$, субклинический уровень депрессии у $3,2 \pm 3,2\%$, клинически выраженного уровня депрессии зарегистрировано не было.

Таблица 4. Частота гиподинамии у обследованных пациентов, %
Table 4. The frequency of physical inactivity in examined patients, %

Факторы риска Risk factors	Общая группа General group		
	Всего Total (n = 31)	Мужчины Men (n = 22)	Женщины Women (n = 9)
Нахождение в положении сидя более 5 ч в день Sedentary job	77,4 ± 7,5	72,7 ± 9,5	88,9 ± 10,5
Отсутствие умеренных физических нагрузок Lack of moderate-intensity activity	45,2 ± 8,9	40,9 ± 10,5	55,6 ± 16,6
Отсутствие интенсивных физических нагрузок Lack of vigorous-intensity physical activity	77,4 ± 7,5	77,3 ± 8,9	73,3 ± 13,9

Субклинический уровень тревоги встречался у $8,2 \pm 8,2\%$ мужчин и у $11,1 \pm 10,5\%$ женщин. Клинического уровня тревоги, субклинического/клинического уровня депрессии у женщин выявлено не было. Изменения эмоциональной сферы в виде повышенного уровня тревожности и наличие депрессии чаще определялись у мужчин, $p < 0,05$. При оценке времени, уделяемого на сон, установлено, что $25,8 \pm 7,9\%$ пациентов спят менее 8 ч в сутки, значимых различий между мужчинами и женщинами по изучаемому фактору не наблюдалось.

Группа с ВНАД включала 47 человек, средний возраст обследуемых составил $33,1 \pm 7,5$ лет, группа с АГ 65 человек, средний возраст $36,4 \pm 6,6$ лет.

Избыточный вес и ожирение встречались у половины пациентов с ВНАД, при этом доля избыточного веса составила $32,6 \pm 12,1\%$, а ожирения $23,9 \pm 11,0\%$. Среди пациентов с АГ подавляющее большинство имели избыточный вес или ожирение, при этом доли избыточного веса и ожирения были сопоставимы. Статистически значимых различий по данному ФР между группами с ВНАД и АГ зарегистрировано не было. АО установлено у $23,9 \pm 11,0\%$ обследованных с ВНАД и у $25,4 \pm 10,9\%$ пациентов с АГ, $p = 0,90$.

В группе с ВНАД курение выявлено у $23,3 \pm 10,9\%$, средний ИКЧ равен 7,5. У пациентов с АГ данный ФР определялся у $36,0 \pm 12\%$ пациентов, $p = 0,14$. Ранний наследственный анамнез отмечался у $47,1 \pm 12,9\%$ пациентов с ВНАД и у $64,6 \pm 12,0\%$ пациентов с АГ, $p = 0,07$ (табл. 5).

Повышение ОХС крови выявлено у трети пациентов с ВНАД и у большинства пациентов с АГ, $p = 0,002$; повышение ХС ЛПНП у $36,4 \pm 12,4\%$ пациентов с ВНАД и у $50,8 \pm 12,5\%$ пациентов с АГ, $p = 0,12$; снижение ХС ЛПВП у $25,0 \pm 11,2\%$ пациентов с ВНАД, и у $18,3 \pm 7,4\%$ пациентов с АГ, $p = 0,37$; повышение ТГ в сыворотке крови диагностировано у $22,2 \pm 10,7\%$ пациентов с ВНАД и у половины пациентов с АГ, $p = 0,002$.

Таблица 5. Частота кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией, %

Table 5. Frequency of cardiovascular risk factors in patients with high-normal blood pressure (HNBP) and with hypertension, %

Факторы риска Risk factors	Пациенты с ВНАД Patients with HNBP (n = 47)	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n = 65)
Избыточный вес и ожирение Overweight and obesity	56,5 ± 12,8	70,3 ± 11,4
Избыточный вес Overweight	32,6 ± 12,1	35,9 ± 12,0
Ожирение Obesity	23,9 ± 11,0	34,4 ± 11,9
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	23,9 ± 11,0	25,4 ± 10,9
Курение Smoking	23,3 ± 10,9	36,0 ± 12,0
Ранний семейный анамнез Family history of early heart disease	47,1 ± 12,9	64,6 ± 12,0

В группе с ВНАД гипергликемия натощак установлена у $26,1 \pm 11,3\%$ обследованных, у пациентов с АГ повышение глюкозы крови встречалось у $32,8 \pm 11,74\%$, $p = 0,49$. Повышение мочевой кислоты диагностировано у трети обследованных с ВНАД и АГ, $p = 0,02$.

Таблица 6. Частота метаболических нарушений у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией, %

Table 6. The frequency of metabolic disorders in patients with high-normal blood pressure (HNBP) and with hypertension, %

Факторы риска Risk factors	Пациенты с ВНАД Patients with HNBP (n = 47)	Пациенты с АГ Patients with AH (n = 65)
Повышение общего холестерина High cholesterol	33,3 ± 12,2	65,2 ± 12,1*
Повышение липопротеидов низкой плотности High LDL cholesterol	36,4 ± 12,4	50,8 ± 12,5
Повышение триглицеридов High triglycerides	25,0 ± 11,2	18,3 ± 7,4
Снижение липопротеидов высокой плотности Low HDL cholesterol	22,2 ± 10,7	50,8 ± 12,5*
Гипергликемия Hyperglycemia	26,1 ± 11,3	32,8 ± 11,7
Повышение мочевой кислоты High uric acid	32,1 ± 12,1	53,6 ± 12,5*

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по показателями в соответствующих группах.

Note: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ – significant differences in the parameters between the groups.

Избыточное употребление насыщенных жиров выявлено более чем у половины пациентов с ВНАД и АГ, $p = 0,64$, преобладание продуктов, содержащих легко усваиваемые сахара, у $66,7 \pm 12,2\%$ лиц с ВНАД и у $43,8 \pm 12,4\%$ пациентов с АГ, $p = 0,19$. Высокий процент недостаточного употребления свежих овощей, фруктов, зелени зафиксирован в обеих группах и составил $66,7 \pm 12,2\%$ и $62,5 \pm 12,1\%$ соответственно, $p = 0,86$. Злоупотребление поваренной солью в рационе отметили треть пациентов с ВНАД и большинство пациентов с АГ, $p = 0,11$. Высокий ПВЧПС выявлен у $20,0 \pm 10,3\%$ пациентов с ВНАД и у $11,1 \pm 7,9\%$ пациентов с АГ (табл. 7).

Таблица 7. Частота алиментарных факторов у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией, %

Table 7. The frequency of nutritional factors in patients with high-normal blood pressure (HNBP) and with hypertension, %

Алиментарные факторы риска Nutritional factors	Пациенты с ВНАД Patients with HNBP (n = 47)	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n = 65)
Избыток животных жиров в рационе Excess animal fat consumption	60,0 ± 12,6	68,6 ± 19,3
Избыток легкоусвояемых углеводов в рационе Excess low-digestible carbohydrates consumption	66,7 ± 12,2	43,8 ± 12,4
Недостаточное употребление фруктов, овощей Inadequate fruit and vegetable consumption	66,7 ± 12,2	62,5 ± 12,1
Чрезмерное употребление соли Excess salt intake	33,3 ± 12,2	62,5 ± 12,1
Высокий вкусовой порог чувствительности к соли High salt taste threshold	20,0 ± 10,3	11,1 ± 7,9

У пациентов с ВНАД «сидячая работа» отмечалась у $93,3 \pm 6,44\%$, у пациентов с АГ в $62,5 \pm 12,1\%$ случаев, $p = 0,04$. Отсутствие умеренных физических нагрузок в обеих группах регистрировалось почти у половины обследованных, $p = 0,86$. Отсутствие интенсивных нагрузок выявлено у подавляющего большинства пациентов в группах с ВНАД и АГ, $p = 0,50$ (табл. 8).

Субклинический уровень тревоги зарегистрирован у $20,0 \pm 10,3\%$ пациентов с ВНАД и у $12,5 \pm 8,3\%$ пациентов с АГ, клинический уровень тревоги в группе с ВНАД составил $6,7 \pm 6,05\%$, в группе с АГ – $6,3\%$. Субклинической и клинически выраженной депрессии не выявлено среди пациентов с ВНАД. В группе с АГ диагностирован единичный случай субклинически выраженной депрессии, что составило $6,25\%$ от всех пациентов с АГ. В группе с ВНАД $26,7 \pm 11,4\%$, в группе с АГ $25,0 \pm 10,8\%$ пациентов отметили, что уделяют недостаточно времени на сон.

Таблица 8. Частота гиподинамии среди обследованных пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией, %

Table 8. Frequency of hypodynamia in patients with high-normal blood pressure (HNBP) and with hypertension, %

Факторы риска Risk factors	Пациенты с ВНАД Patients with HNBP (n = 47)	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n = 65)
Нахождение в положении сидя более 5 ч в день Sedentary job	93,3 ± 6,4*	62,5 ± 12,1
Отсутствие умеренных физических нагрузок Lack of moderate-intensity activity	46,7 ± 12,8	43,8 ± 12,4
Отсутствие интенсивных физических нагрузок Lack of vigorous-intensity physical activity	73,3 ± 11,4	81,3 ± 9,8

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по показателями в соответствующих группах.

Note: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ – significant differences in the parameters between the groups.

Нами изучены гендерные особенности ФР в группах с ВНАД и АГ. В группе с ВНАД снижение ЛПВП в сыворотке крови отмечалось только у мужчин ($40,0 \pm 16,4\%$), среди женщин данных нарушений выявлено не было, $p < 0,05$. Также в группе с ВНАД у мужчин повышение уровня мочевой кислоты регистрировалось чаще, чем у женщин ($66,7 \pm 15,7$ против $6,3 \pm 9,9\%$), $p < 0,05$. Частота курения у мужчин с ВНАД составила $35,7 \pm 15,9\%$, среди женщин с ВНАД курения выявлено не было. По данным анкетирования, $55,6 \pm 16,6\%$ мужчин отметили чрезмерное употребление соли в рационе, среди женщин с ВНАД таких случаев зафиксировано не было, $p < 0,05$. По остальным факторам статистически значимые различия между мужчинами и женщинами в группе с ВНАД отсутствовали.

В группе с АГ гендерные различия наблюдались в отношении следующих ФР: избыточный вес (чаще встречался у мужчин, 42 против $14,3\%$, $p = 0,05$); высокий порог чувствительности к соли (определен у 14% мужчин, у женщин данный показатель не выявлен, $p < 0,05$); повышение уровня мочевой кислоты ($75,0$ против $20,0\%$, $p = 0,002$), курение отмечалось у $46,0\%$ мужчин и у $7,7\%$ женщин с АГ, $p < 0,05$. Ранний семейный анамнез у женщин встречался чаще, чем у мужчин ($84,6$ против $57,4\%$, $p = 0,04$). У женщин с АГ чаще отмечалось злоупотребление солью в рационе (100 против $53,9\%$, $p < 0,05$) и преобладание простых углеводов в суточном рационе ($66,7$ против $38,5\%$, $p < 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании доля мужчин с ВНАД или АГ составила $72,3\%$, доля женщин $27,7\%$. В многоцентровом наблюдательном исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов

риска в регионах Российской Федерации) продемонстрировано, что в молодом возрасте распространенность АГ выше среди мужчин, а в более зрелом возрасте гипертония начинает преобладать среди женщин [10]. Вероятнее всего, у женщин молодого возраста более низкая распространенность сердечно-сосудистой патологии связана с механизмами эндогенного действия эстрогенов на α - и β -эстрогеновые рецепторы сердечно-сосудистой системы. При действии эстрогенов осуществляется индукция синтазы окиси азота, который обладает сосудорасширяющим, антиагрегационным и антипролиферативным действием; ингибируется активность ангиотензинпревращающего фермента и сосудосуживающее действие катехоламинов. Кардиопротективный эффект эстрогенов реализуется через ингибирование перекисного окисления липидов, предупреждая повреждение эндотелия и инициирование процессов атерогенеза [11].

Модифицируемые кардиоваскулярные ФР распространены в экономически развитых странах, но, согласно данным ВОЗ, значимый социально-экономический ущерб данные ФР приносят в странах с низким уровнем дохода [12]. В нашем исследовании отмечается высокий показатель частоты кардиоваскулярных ФР среди лиц в возрасте 25–44 лет. Лидирующую позицию в структуре модифицируемых ФР занимает повышение ИМТ (избыточный вес и ожирение выявлены у 64,6% обследуемых). Частота ожирения у лиц с ВНАД составила 29,9%, с АГ – 34,4%, что согласуется с данными крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (у обследованных с ВНАД – 28%, с АГ – 41%). По данным этого же проекта по изучению ФР на территории Российской Федерации, АО чаще встречалось среди молодых женщин с АГ. Несмотря на разницу в методологической оценке АО и отсутствие статистически значимых различий, в нашем исследовании отмечается такая же тенденция к наибольшей частоте АО среди женщин с АГ в сравнении с мужчинами.

Изменения в липидном спектре и гипергликемия вторые по частоте основные кардиоваскулярные ФР у лиц молодого возраста. Максимальная распространенность гиперхолестеринемии и повышенного уровня ХС ЛПНП наблюдается среди мужчин молодого возраста, гипергликемия натощак более характерна для женщин [6, 15]. В нашем исследовании прослеживаются аналогичные гендерные отличия в отношении частоты метаболических отклонений: изменения в липидном спектре более характерны для мужчин, а гипергликемия натощак чаще выявляется у женщин (несмотря на отсутствие статистически значимых различий по гипергликемии). Следует отметить, что частота ФР сопоставима у лиц с АГ и ВНАД, получены статистически значимые различия по дислипидемии, чаще встречающейся при АГ.

В России наибольшая распространенность курения выявлена среди мужчин в возрасте 25–34 лет – 33,2% [13]. В нашем исследовании частота курения составила 30,1%, данный ФР преобладал среди мужчин, что согласуется не только с отечественными эпидемиологически-

ми данными, но и с зарубежными источниками [16]. К числу «новых» ФР в настоящее время относится гиперурикемия. Исследование NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) показало взаимосвязь между гиперурикемией и повышенной сердечно-сосудистой смертностью [17]. Распространенность бессимптомной гиперурикемии во всем мире в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Так, бессимптомное увеличение уровня мочевой кислоты, по разным данным, имеют от 5–8% до 11,7–35,1% населения в общей популяции. Высокая частота гиперурикемии более характерна для мужчин и для людей с более высокими цифрами АД. Данная закономерность продемонстрирована в ряде отечественных и зарубежных исследований [18]. В нашем исследовании частота гиперурикемии у мужчин значительно превышала аналогичный показатель у женщин практически в семь раз. Помимо этого, отмечалась более высокая частота гиперурикемии у пациентов, имеющих АГ.

Низкая ФА — значимый ФР сердечно-сосудистой патологии. Высокий процент низкой ФА более характерен для жителей мегаполисов [16]. В нашем исследовании низкая ФА имела высокий процент частоты и оказалась выше популяционного уровня гиподинамии [16]. Данное наблюдение, вероятно, обусловлено особенностями организации рабочего процесса людей трудоспособного возраста, «офисной» занятостью, низкой мотивацией к повышению уровня физической культуры. Распространенность гиподинамии в России за последние годы увеличилась и оказалась выше, чем в ряде стран Европы, немаловажное значение имеет факт превалирования гиподинамии среди людей молодого трудоспособного возраста [19].

В рамках нашего исследования установлена частота показателя недостаточного употребления свежих овощей и фруктов 35,5%, что сопоставимо с общероссийским показателем распространенности этого фактора [16]. Различий в частоте между мужчинами и женщинами установлено не было, данный показатель незначительно варьировал в группах пациентов с ВНАД и АГ. Недостаточное употребление свежих овощей и фруктов в рационе, вероятно, связано с сезонным дефицитом этих продуктов ввиду климатогеографических особенностей Алтайского края (регион рискованного земледелия с преобладанием количества дней в году с низкими температурами). К тому же Алтайский край имеет низкие показатели доходов населения при высоких ценах на ввозимые фрукты и овощи, что также неблагоприятно сказывается на доступности данной категории продуктов.

К поведенческим факторам питания относят избыточное употребление поваренной соли. Данные зарубежной и отечественной литературы убедительно доказывают связь избыточного употребления соли (>5 г/сут.) с риском развития ССЗ, неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [5]. Треть пациентов в нашем исследовании отметили избыточное употребление соли в рационе. Данный показатель оказался несколько ниже популяци-

онного [13], у мужчин он был выше, чем у женщин, в группе пациентов с АГ имел большее значение, чем в группе пациентов с ВНАД, несмотря на отсутствие статистически значимых различий. Стоит отметить, что высокий показатель злоупотребления поваренной солью у мужчин совпадал с более высоким порогом вкусовой чувствительности, однако из-за небольшого числа наблюдений статистически оценить взаимосвязь между двумя этими параметрами не представляется возможным.

В настоящее время АГ относят к генетически детерминированным заболеваниям с полигенным менделевским типом наследования. Дебют АГ в возрасте 25–44 лет зачастую обусловлен наличием генов с сильным влиянием, которые при современном развитии техники секвенирования и анализа генома можно установить с высокой достоверностью. В нашем исследовании получены высокие цифры в отношении раннего семейного анамнеза в сравнении с популяционными данными. Вероятнее всего, это связано с субъективными факторами при осуществлении данного исследования, пациенты,

особенно женщины, были лучше осведомлены о семейном анамнезе, поскольку они более ответственно отнеслись к проводимому анкетированию.

Заключение

Выполненное исследование позволило оценить частоту ФР у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ. У мужчин определена большая частота избыточной массы тела, курения, гиперурикемии, но меньшая частота раннего сердечно-сосудистого анамнеза по сравнению с женщинами.

У лиц молодого возраста с ВНАД и АГ имелась сопоставимая встречаемость основных кардиоваскулярных и поведенческих ФР, за исключением большей частоты дислипидемии и гиперурикемии при АГ. Однако у мужчин с ВНАД чаще, чем у женщин выявлялись гиперурикемия, низкий ХС ЛПВП, чрезмерное потребление соли. В группе лиц с АГ гендерные различия характеризовались большей частотой избыточной массы тела, гиперурикемии и курения у мужчин.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]: Заболеваемость населения социально значимыми болезнями. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
2. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник. *Здравоохранение России*. 2013;13:257–264.
3. Health Estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Ерина А.М., Ротарь О.П., Орлов А.В., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
5. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации Российского кардиологического общества, Национального общества профилактической кардиологии, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. М.; 2017:289.
6. Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Яровая Е.Б., Шальнова С.А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6–11.
7. Guo X., Zhang X., Guo L., Li Z., Zheng L., Yu S. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013;15(6):703–716. DOI: 10.1007/s11906-013-0403-y.
8. Huang Y., Wang S., Cai X., Mai W., Hu Y., Tang H. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2013;11:177. DOI: 10.1186/1741-7015-11-177.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Himmelfarb Ch.D. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
10. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение, контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
11. Шимановский Н.Л. Комплексное влияние женских половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: польза и риск. *Международный медицинский журнал*. 2007;3:51–55.
12. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015:70.
13. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
14. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
15. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12.
16. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42–52.
17. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283:2404–2410. DOI: 10.1001/jama.283.18.2404.
18. Орлова Е.В. Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать. *Трудный пациент*. 2018;10(16):16–23. DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10015.
19. WHO. Global health observatory data repository. 2011. URL: <http://apps.who.int/ghodata/> (accessed March 23, 2012).
20. Berntson J., Patel J.S., Stewart J.C. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by life-

time depressive disorder. *J. Psychosom. Res.* 2017;99:149–154. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.008.

21. Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S., Cupples M.E., McGee H., Hofer S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Reha-

bilitation of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22(10):1290–1306. DOI: 10.1177/2047487314543075.

22. Погосова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2010;5(85):98–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-5-98-102.

References

1. Incidence of the population with socially significant diseases. [Internet]. Moscow: Federal State Statistics Service (Russian Federation). URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare.
2. Oganov R.G. Cardiovascular diseases at the beginning of the XXI century: medical, social, demographic aspects and ways of prevention. Federal directory. *Healthcare Russia.* 2013;13:257–264 (In Russ.).
3. Health Estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
4. Erina A.M., Rotar O.P., Orlov A.V., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (based on the ESSE-RF study). *Arterial Hypertension.* 2017;23(3):243–252 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
5. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations of the Russian Cardiological Society, National Society of Preventive Cardiology, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow; 2017:289.
6. Efremova Yu.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Iarovaia E.B., Shalnova S.A. et al. Risk factors for cardiovascular diseases in individuals with high normal blood pressure in the Russian Federation (according to an epidemiological study of ESSE-RF). *Systemic Hypertension.* 2017;14(1):6–11 (In Russ.).
7. Guo X., Zhang X., Guo L., Li Z., Zheng L., Yu S. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013;15(6):703–716. DOI: 10.1007/s11906-013-0403-y.
8. Huang Y., Wang S., Cai X., Mai W., Hu Y., Tang H. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2013;11:177. DOI: 10.1186/1741-7015-11-177.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Himmelfarb Ch.D. et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APHA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
10. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deyev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment, control. Based on research materials ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4–14 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
11. Shimanovsky N.L. The combined effect of female sex steroid hormones on the cardiovascular system: the benefits and risks. *International Medical Journal.* 2007;3:51–55 (In Russ.).
12. Global health risk factors. Mortality and burden of disease due to some major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2015:70.
13. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
14. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Triller A.V., Muromtseva G.A. et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Obesity in the Russian population – prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):123–130 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
15. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Spring E.B., Konradi A.O. et al. on behalf of study participants. The prevalence of risk factors for the development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology.* 2014;10:4–12 (In Russ.).
16. Balanova Yu.A., Terminal A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonov T.M. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. *Preventive Medicine.* 2014;5:42–52 (In Russ.).
17. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA.* 2000;283:2404–2410. DOI: 10.1001/jama.283.18.2404.
18. Orlova E.V. Hyperuricemia in therapeutic practice – to treat or to observe. *Difficult Patient.* 2018;10 (16):16–23 (In Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10015.
19. WHO. Global health observatory data repository. 2011. URL: <http://apps.who.int/ghodata>.
20. Berntson J., Patel J.S., Stewart J.C. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by lifetime depressive disorder. *J. Psychosom. Res.* 2017;99:149–154. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.008.
21. Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S., Cupples M.E., McGee H., Hofer S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22(10):1290–1306. DOI: 10.1177/2047487314543075.
22. Pogosova N.V., Koltunov I.E., Yufereva Y.M. Anxiety disorders in cardiology practice: current evidence on the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(5):98–102 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2010-5-98-102.

Информация о вкладе авторов

Антропова О.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Силкина С.Б. – разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Осипова И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Смышляева Т.Л. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Батанина И.А. – получение, анализ и интерпретация данных.

Information on author contributions

Antropova O.N. – development of study concept and design, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Silkina S.B. – development of study concept and design; generation, analysis, and interpretation of data; and verification of essential intellectual content.

Osipova I.V. – verification of essential intellectual content.

Smyshlyayeva T.L. – verification of essential intellectual content.

Batanina I.A. – generation, analysis, and interpretation of data.

Сведения об авторах

Антропова Оксана Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6233-7202.

E-mail: antropovaon@mail.ru.

Силкина Светлана Борисовна, очный аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт, Диагностический центр Алтайского края. ORCID 0000-0001-8282-2574.

E-mail: s.shel@mail.ru.

Осипова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6845-6173.

E-mail: i.v.osipova@gmail.com.

Смышляева Татьяна Леонидовна, заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, Диагностический центр Алтайского края. ORCID 0000-0002-6467-0121.

E-mail: tsmyshlyaeva@dcak.ru.

Батанина Ирина Александровна, заведующий клинико-диагностической лабораторией, врач, Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД». ORCID 0000-0002-6305-0684.

 **Силкина Светлана Борисовна**, e-mail: s.shel@mail.ru.

Information about the authors

Oksana N. Antropova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University. ORCID 0000-0002-6233-7202.

E-mail: antropovaon@mail.ru.

Svetlana B. Silkina, Graduate Student, Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University; General Physician, Diagnostic Center of the Altai Territory. ORCID 0000-0001-8282-2574.

E-mail: s.shel@mail.ru.

Irina V. Osipova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University. ORCID 0000-0002-6845-6173.

E-mail: i.v.osipova@gmail.com.

Tatyana L. Smyshlyeva, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Regional Diagnostic Center of the Altai Territory, Barnaul. ORCID 0000-0002-6467-0121.

E-mail: tsmyshlyaeva@dcak.ru.

Irina A. Batanina, Physician, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Departmental Clinical Hospital at the Barnaul Station of the Open Joint Stock Company "Russian Railways", Barnaul. ORCID 0000-0002-6305-0684.

 **Svetlana B. Silkina**, e-mail: s.shel@mail.ru.

Поступила 04.06.2019
Received June 04, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-008.852

Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией

О.А. Трубачева¹, И.В. Петрова², И.В. Кологривова^{1,2}, А.М. Гусакова¹,
О.Л. Шнайдер¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания все чаще ассоциированы с такими патологиями, как нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Такое сочетание вызывает целый ряд отрицательных явлений в организме, увеличивая вероятность возникновения риска тромботических осложнений, негативно сказываясь на общем прогнозе заболеваний. Тромбоциты тесно связаны с началом и распространением тромбоза.

Цель работы: изучить особенности коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (НТУ) или с СД 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и возможность реализации эффекта через цАМФ-зависимую сигнальную систему.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 37 пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в возрасте 40–65 лет и 20 здоровых добровольцев. В сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом выполняли количественное определение показателей углеводного обмена (глюкозы и гликозилированного гемоглобина). Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом на двухканальном лазерном анализаторе, определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов под влиянием индуктора коллагена. Внутриклеточную концентрацию цАМФ тромбоцитов увеличивали прединкубацией в течение 30 мин: с форсколином (Sigma) стимулятором аденилатциклазы и 3-изобутил-1-метилксантина (Sigma) ингибитором фосфодиэстеразы 3 и 5 в конечных концентрациях 100 мкМ.

Результаты. Получено повышение коллаген-индуцированной агрегации и увеличение размера агрегатов у пациентов с НТУ в сочетании с АГ. Выявлены корреляционные связи между уровнем гликозилированного гемоглобина, степенью агрегации и размером агрегатов тромбоцитов у пациентов двух групп, а у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АГ – размера агрегатов со стажем заболевания.

Заключение. Полученные результаты указывают на дисрегуляцию цАМФ-опосредованной сигнальной системы, связанную с хронической гипергликемией у исследуемых групп пациентов.

Ключевые слова:	тромбоцит, агрегация, агрегат, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 139 от 18.11.2015).

✉ Трубачева Оксана Александровна, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Для цитирования:

Трубачева О.А., Петрова И.В., Кологривова И.В., Гусакова А.М., Шнайдер О.Л. Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):112–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>.

Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension

Oxana A. Trubacheva¹, Irina V. Petrova², Irina V. Kologrivova¹,
Anna M. Gusakova¹, Olga L. Schneider¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are increasingly associated with pathologies, such as impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus (T2DM). This combination causes several negative phenomena in the body, increasing the likelihood of thrombotic complications and negatively affecting the overall prognosis of the diseases. Platelets are closely related to the onset and spread of thrombosis.

Objective. To study collagen-induced platelet aggregation and to elucidate the mechanism of action through the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent signaling system in patients with impaired carbohydrate tolerance or T2DM in combination with hypertension.

Material and Methods. A cross-sectional study was conducted. The study included 37 patients with hypertension and metabolic disorders aged 40–65 years and 20 healthy volunteers. Serum parameters of carbohydrate metabolism (glucose and glycosylated hemoglobin) were quantitatively determined by the immunoturbidimetric method. Platelet aggregation activity was investigated by turbidimetry with a two-channel laser analyzer. The degree and the rate of platelet aggregation in platelet-rich plasma were determined based on the curves of light transmission and platelet aggregate mean size in the presence of collagen. Intracellular concentrations of cAMP in platelets were increased by preincubation with adenylate cyclase activator, Forskolin (Sigma), and phosphodiesterase type 3 and 5 inhibitor, 3-isobutyl-1-methylxanthine (Sigma), at final concentrations of 100 µm for 30 min.

Results. An increase in collagen-induced platelet aggregation and size increase of platelet aggregates were observed in patients with impaired carbohydrate tolerance in combination with hypertension. The correlation relationships were detected between the level of glycosylated hemoglobin, degree of platelet aggregation, and size of platelet aggregates in patients of two groups. The correlation relationships were also detected between the size of platelet aggregates and the duration of the disease in patients with type 2 diabetes in combination with hypertension.

Conclusions. The obtained results suggest a dysregulation in the cAMP-mediated signaling system associated with chronic hyperglycemia in study patients.

Keywords: platelets, aggregation, aggregate, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hypertension.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMCC (protocol No 139 from 18.11.2015).

For citation: Trubacheva O.A., Petrova I.V., Kologrivova I.V., Gusakova A.M., Schneider O.L. Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):112–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>.

Сердечно-сосудистые заболевания, занимающие первое место среди причин смертности в России, часто ассоциированы с такими патологиями обмена веществ, как нарушение толерантности к углеводам (НТУ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Известно, что такое сочетание вызывает целый ряд отрицательных явлений в организме, значимо увеличивая вероятность возникновения риска тромботических осложнений, негативно сказываясь на общем прогнозе заболеваний [1–3]. Некоторые авторы рассматривают тромбоциты как источник активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаления [4–6], что приводит к осложнениям в виде микро- и макроангиопатий с уменьшением продолжительности жизни пациентов с метаболическими нарушениями в сочетании с АГ. Вышеизложенные обстоятельства создают потребность в изучении агрегации тромбоцитов у пациентов с НТУ или СД 2-го типа в сочетании с АГ и выявлении возможных механизмов развития осложнений для улучшения прогноза заболевания.

Цель исследования: изучить особенности коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с НТУ или СД 2-го типа в сочетании с АГ и возможность реализации эффекта через цАМФ-зависимую сигнальную систему.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 37 пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в возрасте 40–65 лет и 20 здоровых добровольцев. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, пациенты с СД 2-го типа стандартную сахароснижающую терапию. Агрегационную активность суспензии тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна в модификации З.А. Габбасова на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл. Внутриклеточную концентрацию цАМФ тромбоцитов увеличивали прединкубацией в течение 30 мин: с форсколином (Sigma) – стимулятором аденилатциклазы и 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX) (Sigma) ингибитором фосфодиэстеразы 3 и 5 в конечных концентрациях 100 мкМ. Оценивали степень агрегации по кривой светопропускания в %, размер агрегатов по кривой среднего размера агрегатов в условных единицах. Для каждого образца крови пациента оценивали экспериментальные значения светопропускания, что приводило к индивидуальной калибровке прибора, где богатая тромбоцитами плазма принималась за 0%, а бедная тромбоцитами плазма – за 100% агрегации у данного пациента. В сыворотке крови определяли количественные показатели углеводного обмена глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}). Анализ данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 for Windows фирмы Statsoft. Результаты агрегации

представлены в виде M (min-max), где M – среднее значение показателя, а клинические показатели – в виде $M \pm$ стандартное отклонение. При попарном сравнении выборок применяли U -критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, а для зависимых выборок T -критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study groups

Показатели Parameters	Здоровые доноры ($n = 20$) Healthy donors	Пациенты с НТУ и АГ ($n = 22$) Patients with impaired glucose tolerance and hypertension	Пациенты с СД 2-го типа и АГ ($n = 15$) Patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension
Стаж АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, лет Duration of hyper- tension in combina- tion with metabolic disorders, year	–	3 ± 1	9 ± 3
Артериальное давление систоли- ческое/диастоличе- ское, мм рт. ст. Systolic/diastolic pressure, mmHg	$125/80 \pm 2$	$135 \pm 8/93 \pm 5^*$	$156 \pm 7/97 \pm 6^*$
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	$24 \pm 0,1$	$29 \pm 2^*$	$30 \pm 2^*$
Гликозилированный гемоглобин (HbA _{1C}), % Glycosylated hemoglobin (HbA _{1C}), %	$4,1 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,6^*$	$8,5 \pm 1,2^{*\#}$
Глюкоза (натощак), ммоль/л Glucose (fasting), mmol/L	$4,3 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,3^*$	$9,89 \pm 0,6^{*\#}$

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями здоровых доноров, # – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями между группами пациентов.

Note: * – $p \leq 0.05$ as compared with the corresponding values of healthy donors, # – $p \leq 0.05$ for comparisons between patient groups.

Результаты и обсуждение

В исследовании обнаружено повышение показателей давления, уровня глюкозы, HbA_{1C} в группах пациентов по сравнению с группой здоровых доноров. Группы больных значительно различались по уровню глюкозы и HbA_{1C} (см. табл. 1).

Высокий уровень глюкозы повышает реактивность тромбоцитов и приводит к стимуляции агрегации за счет повышенной осмоляльности клетки [1, 7]. При СД реак-

тивность тромбоцитов связывают с повышенным уровнем тромбоксана, который облегчает тромбоцитарную агрегацию [7, 8]. Несмотря на интенсивное изучение, механизм, лежащий в основе взаимосвязи между гипергликемией и гиперактивностью тромбоцитов, остается неясным.

Установлено, что степень агрегации тромбоцитов существенно повышена у пациентов с НТУ и АГ по сравнению со здоровыми (табл. 2). Размер агрегатов значимо увеличен в обеих группах пациентов по сравнению со здоровыми. В исследовании у пациентов с НТУ наблю-

даются гиперреактивные тромбоциты с повышенной реакцией даже на незначительные раздражители и быстрым разрушением, что стимулирует высвобождение незрелых гиперреактивных тромбоцитов [8–10]. Также тромбоциты у пациентов циркулируют в условиях гипергликемии, за счет чего происходит гликозилирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением их адгезивных свойств [1, 4, 11, 12]. Увеличение размеров агрегатов является неблагоприятным признаком, так как агрегаты практически не деформируются, что вызывает нарушение транскапиллярного обмена [3].

Таблица 2. Показатели агрегации тромбоцитов исследуемых групп

Table 2. Indicators of platelet aggregation in the study groups

	Здоровые доноры (n = 20) Healthy donors		Пациенты с НТУ и АГ (n = 22) Patients with ICT and hypertension		Пациенты с СД 2-го типа и АГ (n = 15) Patients with T2DM and hypertension	
	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %
Коллаген Collagen	6,1 (5,26,9)	46,2 (38,852,7)	11,3* (10,812)	60,5* (57,8–62,5)	12,2* (12,012,5)	42,6 (41,843,4)
Коллаген, форсколин Collagen, Forskolin	2,7\$ (2,23,1)	7,3\$ (4,89,1)	2,5*\$ (2,23,3)	1,45*\$ (1,4–2,2)	8,9*# (8,08,4)	23,5*\$ (20,5–26,4)
Коллаген + ИВМХ Collagen + IBMX	5,9 (5,76,1)	13,6 \$ (10,716,0)	1,8*\$ (1,71,8)	1,6*\$ (1,5–2,7)	1,8*# \$ (1,72,0)	2,7*# \$ (2,5–2,8)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями у здоровых доноров, # – по сравнению со значениями у пациентов с НТУ и АГ, \$ – по сравнению со значениями в отсутствие форсколина или ИВМХ, АГ – артериальная гипертензия, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, СД – сахарный диабет, у.е. – условные единицы.

Note: * – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with the corresponding values in healthy donors; # – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with patients with impaired glucose tolerance and hypertension; \$ – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with the corresponding values in the absence of forskolin or IBMX; AH – arterial hypertension; ICT – impaired carbohydrate tolerance; T2DM – type 2 diabetes mellitus; c.u. – conventional units.

Проведенный корреляционный анализ показал связь между уровнем HbA_{1c} у пациентов с НТУ и АГ со степенью агрегации и размером агрегатов тромбоцитов ($r = 0,71$ и $r = 0,86$ соответственно, $p \leq 0,05$), у пациентов с СД 2-го типа и АГ со степенью агрегации, размером агрегатов ($r = 0,53$ и $r = 0,61$ соответственно, $p \leq 0,05$) и стажем заболевания СД ($r = 0,51$; $p \leq 0,05$). Полученные нами данные о взаимосвязи повышенного уровня гликозилированного гемоглобина с повышением агрегации тромбоцитов согласуются с результатами исследования [11], проведенного на большой когорте пациентов с СД; в нашем исследовании выявлена корреляционная связь и на преддиабетической стадии. Кроме того, определена взаимосвязь повышенного уровня гликозилированного гемоглобина с размером агрегатов у пациентов.

Установлено, что в присутствии форсколина происходит снижение агрегации тромбоцитов и уменьшение размеров агрегатов у пациентов с НТУ и АГ и у здоровых добровольцев. У пациентов с СД 2-го типа и АГ также вы-

явлено снижение агрегации, однако степень агрегации снизилась менее выражено, чем в других группах, а размер агрегатов не изменился по сравнению с результатом в отсутствие форсколина и остался повышенным по сравнению с параметром у здоровых доноров и пациентов с НТУ в присутствии форсколина. В исследовании С. Livingstone [13] показано, что при СД 2-го типа происходит снижение активации аденилатциклазы простагландином E1. В работе [8] отмечается, что нарушение функции аденилатциклазы при СД может быть связано с инсулинорезистентностью, однако механизм до конца не установлен и еще менее изучен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. При инкубации тромбоцитов с ИВМХ степень агрегации снижалась во всех группах, причем более выраженное снижение агрегации и уменьшение размеров агрегатов отмечалось в обеих группах пациентов (см. табл. 2).

Повышение агрегационной активности тромбоцитов, отмечаемое при нарушениях углеводного обмена, ассоциированных с АГ, прежде всего, связано с хрони-

ческой гипергликемией. Это обстоятельство приводит и к дисрегуляции цАМФ-опосредованной сигнальной системы, обнаруженной в проведенном исследовании. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с метаболическими нарушениями существует высокий риск тромботических осложнений, возможно,

связанный с гиперактивацией фосфодиэстеразы, что подтверждается более значимым снижением агрегации у пациентов обеих групп посредством ингибирования фосфодиэстеразы. Данные исследования могут помочь в разработке новых методов регуляции агрегации тромбоцитов и образования тромбов.

Литература / References

1. Бондаренко И.З., Ширина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированного с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? Сахарный диабет. 2013;3:58–63. Bondarenko I.Z. Shirshina I.A. mechanisms of thrombosis associated with diabetes mellitus: what determines the prognosis of intervention? *Diabetes*. 2013;3:58–63.
2. Kahn N.N., Bauman W.A., Hatcher V.B., Sinha A.K. Inhibition of platelet aggregation and the stimulation of prostacyclin synthesis by insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 1993;265(6):2160–2167.
3. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R., Giusti B., Valente S., Giglioli C. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay. *Circulation*. 2009;119(2):237–242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
4. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476–1485. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1476.
5. Cambien B., Bergmeier W., Saffaripour S. Antithrombotic activity of TNF- α . *J. Clin. Invest.* 2003;112(10):1589–1596. DOI: 10.1172/JCI19284.
6. Collet J.-P., Cuisset T., Rangé G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bed-side monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(22):P2100–2109. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.
7. Sudic D., Razmara M., Forslund M., Ji Q., Hjemdahl P., Li N. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br. J. Haematol.* 2006;133(3):315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x.
8. Kakourou N., Rade J.J., Kourliouros A., Resar J.R. Platelet function in patients with diabetes mellitus from a theoretical to a practical perspective. *International Journal of Endocrinology*. 2011. DOI: 10.1155/2011/742719.
9. Hunter R.W., Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7(12):2123–2130. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x.
10. Keating F.K., Sobel B.E., Schneider D.J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2003;92(11):1362–1365. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.033.
11. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):528–530. DOI: 10.2337/dc08-1942.
12. Tang W.H., Stitham J., Gleim S., Di Febbo C., Porreca E., Fava C. et al. Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane. *J. Clin. Invest.* 2011;121(11):4462–4476. DOI: 10.1172/JCI59291.
13. Livingstone C., McLellan A.R., McGregor M., Wilson A., Connell J.M., Small M. et al. Altered G-protein expression and adenylate cyclase activity in platelets of non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) male subjects. *Biochim. Biophys. Acta*. 1991;1096(2):127–133. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90050-j.
14. Neergaard-Petersen S., Hvas A., Grove L.E., Larsen B.S., Gregersen S., Kristensen S.D. Influence of haemoglobin A1c levels on platelet aggregation and platelet turnover in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132629. DOI: 10.1371/journal.pone.0132629.

Информация о вкладе авторов

Трубачева О.А. – создание базы данных, набор материала, выполнение и интерпретация проведенных исследований, статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Петрова И.В. – написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Кологривова И.В. – статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Гусакова А.М. – статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Шнайдер О.Л. – опрос и подбор пациентов, проведение необходимого перечня обследований, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Trubacheva O.A. – database creation, collection of material, study completion, data interpretation, statistical processing of data, writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Petrova I.V. – writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Kologrivova I.V. – statistical processing, writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Gusakova A.M. – statistical analysis, writing the text of the article, final approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Schneider O.L. – survey and selection of patients, performing the necessary examinations, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Сведения об авторах

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Information about the authors

Oxana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Шнайдер Ольга Леонидовна, врач-кардиолог, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: Shnaider@cardio-tomsk.ru.

 **Трубачева Оксана Александровна**, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Irina V. Petrova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm). Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Olga L. Schneider, Cardiologist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: Shnaider@cardio-tomsk.ru.

 **Oxana A. Trubacheva**, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Поступила 22.08.2019
Received August 22, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-08:616.136.7-089-072.1

Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп,
В.А. Личикаки, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, Т.Е. Суслова, А.М. Гусакова,
А.Е. Баев, М.А. Манукян, Э.К. Бухарова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Провоспалительные биомаркеры и продуцируемые адипоцитами адипокины вовлечены в регуляцию артериального давления (АД), атерогенез и имеют связь с симпатической нервной системой (СНС). Пациенты с сочетанием резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и сахарного диабета (СД) характеризуются высокой степенью симпатической активности, адипокиновым дисбалансом и провоспалительным статусом. Симпатическая ренальная денервация (РД) сопровождается снижением тонуса СНС.

Цель исследования: оценить отдаленное влияние РД на адипокиновый профиль (лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6 ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Материал и методы. В проспективном интервенционном исследовании (рег. № на сайте ClinicalTrial.gov NCT02667912 и NCT01499810) приняли участие 43 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Средний возраст пациентов $60,8 \pm 8,8$ лет; из них 17 мужчин (40%); HbA1c $6,7 \pm 1,4\%$; АД-24ч (систолическое/диастолическое САД/ДАД) $156,8/81,6 \pm 16,7/12,5$ мм рт. ст. Всем больным проводили физикальное обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторные тесты (высокочувствительный СРБ вЧСРБ), ФНО-α, адипонектин, лептин, резистин, ИЛ-6). Пациентам было предписано не менять режим терапии на протяжении всего исследования. Годовой период наблюдения закончили 40 больных.

Результаты. Через год после вмешательства было отмечено статистически значимое снижение АД, уровня ФНО-α и вЧСРБ. Кроме того, имело место повышение уровней адипонектина и лептина. Изменение уровня ФНО-α было связано со снижением вариабельности САД, тогда как изменение уровней СРБ, адипонектина и лептина не зависело от степени антигипертензивного эффекта. ИМТ, ОТ. Уровни резистина и ИЛ-6 после вмешательства не изменились.

Выводы. Данное исследование продемонстрировало возможности симпатической РД улучшать адипокиновый профиль и снижать активность субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Увеличение адипонектина и лептина, а также снижение ФНО-α и СРБ могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических и нейрогормональных эффектов.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, адипокины, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, лептин, адипонектин, С-реактивный белок, резистин, ренальная денервация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010 г.).

Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Для цитирования:

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А., Бухарова Э.К. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):118–127. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>.

The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Stanislav E. Pekarskiy,
Tatyana M. Ripp, Valerya A. Lichikaki, Ekaterina S. Sitkova, Irina V. Zyubanov,
Tatyana E. Suslova, Anna M. Gusakova, Andrey E. Baev, Musheg A. Manukyan,
Elmira K. Buhkarova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Pro-inflammatory biomarkers and adipokines are involved in the regulation of blood pressure (BP) and atherogenesis and are also associated with the sympathetic nervous system. Patients with resistant hypertension (RHTN) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are characterized by high sympathetic activity, adipokine imbalance, and pro-inflammatory activity. Moreover, renal denervation (RDN) is accompanied by a decrease in sympathetic tone.

Aim. To evaluate the effect of RDN on the adipokine profile and the levels of pro-inflammatory markers in patients with RHTN associated with T2DM.

Material and Methods. Forty-three patients with RHTN associated with T2DM were included in the single-arm prospective interventional study. Detailed protocols are available on ClinicalTrials.gov, numbers NCT01499810 and NCT02667912. The measurements of body mass index (BMI), waist circumference (WC), office BP, 24-hour ambulatory BP, lab tests (serum concentrations of hsCRP, TNF- α , adiponectin, leptin, resistin, and IL-6) were performed at baseline and at 6- and 12-month follow-ups. The one-year follow-up period of observation was completed with 40 patients.

Results. Significant and consistent reductions of BP, TNF- α , and hsCRP were observed 12 months after RDN. Additionally, there were substantial increases in both adiponectin and leptin levels. The change in TNF- α was directly related to the reduction in variability of systolic BP, whereas the changes in hsCRP, adiponectin and leptin levels had no relations with BP reduction. The BMI, WC, and resistin and IL-6 levels did not change after RDN.

Conclusions. This study demonstrated the ability of RDN to improve the adipokine profile and to reduce the activity of subclinical inflammation in patients with RHTN associated with T2DM. Increased adiponectin and leptin as well as reduced TNF- α and hsCRP production may contribute to BP reduction *via* metabolic and neuro-hormonal pathways.

Keywords:

resistant hypertension, diabetes mellitus, hsCRP, adipokines, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, adiponectin, leptin, resistin, renal denervation.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 60 from 02/03/2010).

For citation:

Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zyubanov I.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Baev A.E., Manukyan M.A., Buhkarova E.K. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):118–127. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>.

Актуальность

Артериальной гипертонией (АГ) страдает каждый третий взрослый в европейской популяции, и с возрастом её частота повышается. АГ является ведущим модифицируемым кардиоваскулярным фактором риска, приводящим к инсульту, инфаркту, почечной и сердечной недостаточности [1].

Патогенез большинства случаев АГ у взрослых по-прежнему остаётся недостаточно изученным. Вместе с тем открытие биологических эффектов цитокинов и адипокинов расширило понимание патофизиологических механизмов повышения артериального давления (АД) [2, 3]. Установлено, что хроническое низкоинтенсивное воспаление и адипокиновый дисбаланс играют значимую роль в развитии АГ, гипертензивного поражения органов-мишеней и атеросклероза, при этом механизмы их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему продолжают служить предметом научных исследований [4]. К настоящему времени определено, что висцеральный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций. Это сопровождается изменением метаболической активности жировой ткани [5, 6] с гиперпродукцией адипокинов. Адипокины принимают непосредственное участие в механизмах повышения АД, атерогенезе, развитии и поддержании низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (в том числе за счет усиления синтеза в печени С-реактивного белка СРБ) и протромбогенного состояния [5, 6]. Закономерно, что при ожирении распространенность АГ составляет более 60%. При этом нарушение метаболической активности жировой ткани у больных СД гораздо более выражено, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [7], что может быть обусловлено высокой частотой ожирения, достигающей 80% [8]. Более того, нарушение адипокинового профиля и реализация его гипертензивного действия могут быть ответственны за то, что от 50 до 80% больных СД страдают АГ [9].

Несмотря на впечатляющий рынок антигипертензивных средств, достижение целевого уровня АД во всем мире остается достаточно низким. Так, по данным российской реальной клинической практики, АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне фармакотерапии достигается в среднем в 34,8% случаев, а при сочетании АГ с СД лишь 4,2% случаев [10]. Особые трудности в лечении возникают у больных с резистентностью к фармакотерапии, факторами риска которой являются ожирение и СД [11]. В патогенезе развития резистентной АГ (РАГ) при ожирении и СД существенное значение имеют гиперпродукция адипокинов [3] и провоспалительных цитокинов с повышением жесткости магистральных артерий [12], активация симпатoadреналовой системы [13]. При этом больные с сочетанием РАГ и СД 2-го типа относятся к категории наиболее высокого сердечно-сосудистого риска [11], что может быть обусловлено максимально выраженной сте-

пенью адипокинового дисбаланса [3], провоспалительной [7] и симпатической активности [14].

Секреция адипокинов и провоспалительных маркеров регулируется симпатической нервной системой (СНС) [13], модуляция которой теоретически может позволить скорректировать эти нарушения и замедлить органые повреждения. Ренальная денервация (РД) относится к новому методу лечения РАГ, сопровождающемуся снижением АД, подавлением симпатической активности, рядом плейотропных эффектов [15–16]. Вместе с тем исследования по оценке возможности данного вмешательства в коррекции адипокинового дисбаланса и провоспалительного статуса у больных РАГ носят единичный характер [18, 19]. Еще менее изучены эффекты РД в отношении уровня циркулирующих адипокинов и провоспалительный статус у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что РД может оказывать благоприятное влияние на адипокиновый профиль и снижать активность хронического субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Цель работы: оценить отдаленное влияние симпатической РД на адипокиновый профиль и маркеры субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, через год после вмешательства.

Материал и методы

Исходно обследованы 47 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, из них 43 человека соответствовали критериям включения и смогли принять участие в проспективном интервенционном исследовании.

Исследование проведено по решению ученого совета НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, одобрено комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол одобрения № 60 от 02.03.2010 г.). Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур. В соответствии с законодательством Российской Федерации все персональные данные пациентов остаются строго конфиденциальными.

Исходно, а также через 6 и 12 мес. после вмешательства осуществляли общеклинические исследования с расчетом индекса массы тела (ИМТ), замерами окружности талии (ОТ), измерением офисного АД (на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя), амбулаторным мониторингом АД с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Hungary), проведением лабораторных тестов.

Уровни адипонектина, лептина и резистина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами Mediagnost (Германия); концентрацию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) плазмы крови – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для измерения высокочувствительного С-реактивного

белка (вчСРБ) использовали ИФА, наборы Biomerica (Германия). Для лабораторных тестов образцы крови брали стандартным способом из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания. Кровь забирала в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования (10 мин при 1000 об./мин) отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней адипокинов и вчСРБ образцы хранили при температуре 20 °С.

Критериями РАГ считали сохранение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. на фоне терапии тремя и более антигипертензивными препаратами в оптимальных дозах, включая диуретик, при условии соблюдения комплекса немедикаментозных мероприятий, а также при исключении симптоматического характера АГ, гипертонии «белого халата» и низкой приверженности к терапии, которую оценивали по данным опроса. Кроме того, анализировали сопутствующую терапию, способную влиять на уровень АД (прием нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов). Критериями исключения были уровень $\text{HbA1c} > 10\%$, беременность, $\text{pСКФ} < 45$ мл/мин/1,73 м², перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса ФК (NYHA); выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания. Критериями абдоминального ожирения считали $\text{OT} \geq 102$ см у мужчин и $\text{OT} \geq 88$ см у женщин.

В анализ включены данные 40 больных, наблюдавшихся в течение 12 мес. Три пациента выбыли из исследования (один больной отказался от участия в исследовании, два пациента умерли от несердечно-сосудистых причин). Больные принимали в среднем $4,2 \pm 0,9$ антигипертензивных препарата. Терапию диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС (ингибиторы АПФ/сартаны) получали все пациенты, 32 больных (74%) принимали бета-блокаторы, 31 пациент (72%) – антагонисты кальция, у 15 человек (35%) в составе терапии присутствовал верошпирон. Коррекция гипергликемии у трех больных проводилась диетическими мероприятиями. Сахароснижающая терапия у 40 пациентов (93%) включала метформин, 11 пациентов (26%) прием метформина комбинировали с другими пероральными гипогликемическими средствами, 12 человек (28%) – с инсулинотерапией. Все пациенты принимали статины, им было предписано не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Симпатическую РД у 27 больных выполняли катетерами Symplicity Flex 4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic), среднее количество аблаций составило $13 \pm 1,8$ на одного пациента. У 16 пациентов использовали стандартную систему для электрофизиологических вмешательств катетер MarinR 5F с генератором АТАКР-II (от 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевой электрода 50–60 °С). Согласно протоколу, для исключения ранних послеоперационных осложнений у всех больных про-

водили контрольную ангиографию почечных артерий. Выполненные исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Для статистического анализа данных использовали пакет программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, категориальные переменные – количественно и в процентном отношении. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка. Оценку однородности генеральных дисперсий выполняли тестом Левена. Анализ проведен на основе принципа по протоколу (*per protocol*). Для выявления различий непрерывных переменных (от исходных до последующих) использовали парные t-тесты. Для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона). Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

В таблице 1 отражены основные характеристики исследуемой группы.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 43$)
Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 43$)

Показатели Parameters	$M \pm SD, n$ (%)
Возраст, лет Age, years	$60,6 \pm 8,8$
Мужской пол, Male gender, n (%)	17 (40)
ИБС, CAD, n (%)	25 (58)
Офисное АД, мм рт. ст. Office BP, mmHg	$169,7/89,1 \pm 19,2/15,2$
24ч-АД, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	$156,8/81,6 \pm 16,7/12,5$
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	$66,7 \pm 11,4$
pСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² GFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	$7,7 \pm 19,4$
Базальная гликемия, ммоль/л Baseline glycemia, mmol/L	$8,6 \pm 2,5$
HbA1c , %	$6,7 \pm 1,4$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$34,8 \pm 12,7$
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	33 (77)
Абдоминальное ожирение, n (%) Abdominal obesity, n (%)	35 (81)
Окружность талии, см (женщины/ мужчины) Waist circumference, cm (female/male)	$109,4 \pm 14,3/108,9 \pm 18,6$
Количество антигипертензивных препаратов, n Number of antihypertensive drugs, n	$4,2 \pm 0,9$
Продолжительность АГ, лет Duration of AH, years	$23,3/9,8$

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	<i>M</i> + <i>SD</i> , <i>n</i> (%)
Продолжительность СД, лет Duration of DM, years	8,0 ± 5,5

Примечание: *n* – число больных, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

Note: *n* – the number of patients, CAD – coronary heart disease, BP – blood pressure, HR – heart rate, GFR – glomerular filtration rate, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, DM – diabetes mellitus.

Исходно пациенты имели высокую частоту как общего, так и абдоминального ожирения (см. табл. 1), средний уровень офисного АД был 169,7/89,1 мм рт. ст. на фоне приема 3–5 антигипертензивных препаратов.

РД сопровождалась значимым снижением АД. Офисное АД (САД/ДАД) через год снизилось в среднем на 23,6/14,2 мм рт. ст., $p = 0,0000/0,00001$, среднесуточное на 12,4/6,9 мм рт. ст. ($p = 0,0001/0,00002$). У 19 больных (50%) было достигнуто целевое САД (<140 мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений (ЧСС), вес пациентов и ОТ значимо не изменились.

По результатам лабораторных тестов через полгода после РД значимых изменений уровней адипокинов и вЧСРБ зарегистрировано не было. Вместе с тем через год наблюдения имело место существенное снижение уровня ФНО- α , степень которого была связана со снижением вариабельности САД в ночной период ($R = 0,49$; $p = 0,008$), а также уменьшение концентрации вЧСРБ (табл. 2).

Таблица 2. Уровень цитокинов и адипокинов исходно и через год после ренальной денервации ($n = 40$)

Table 2. Levels of cytokines and adipokines at baseline and 12 months after renal denervation ($n = 40$)

Показатели Parameters	Исходно Baseline	12 мес. после ренальной денервации 12 months after renal denervation	<i>p</i>
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	6,8 ± 3,1	6,2 ± 3,1	0,004
Адипонектин, мг/дл Adiponectin, mg/dL	6,4 ± 3,8	7,4 ± 4,5	0,03
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	39,4 ± 24,5	54,2 ± 32,9	0,0001
Резистин, нг/мл Resistin, ng/mL	5,0 ± 1,6	5,1 ± 1,9	0,7
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	4,7 ± 4,6	5,1 ± 4,7	0,6
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/L	4,6 ± 3,8	3,1 ± 2,3	0,02

Примечание: *n* – число больных, ФНО – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Note: *n* – the number of patients, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, IL-6 – interleukin 6, hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein.

Было отмечено значимое повышение содержания в крови адипонектина и лептина. Не было выявлено связи изменения этих адипокинов со степенью антигипертензивного эффекта. Средние значения резистина и ИЛ-6 после РД не изменились.

Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность РД у больных РАГ в сочетании с СД, среди которых целевой уровень АД удалось достигнуть у каждого второго пациента. Полученные результаты, безусловно, являются клинически важными, поскольку главной задачей антигипертензивного лечения является достижение целевых значений АД. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, посвященных РД [15–17].

При сочетании РАГ с СД и ожирением, помимо основной цели антигипертензивной терапии, очень важной задачей является реализация дополнительных благоприятных эффектов такого лечения в отношении других кардиоваскулярных и метаболических факторов риска. Наличие противовоспалительных эффектов РД относится к одним из активно изучаемых вопросов, учитывая значимую роль хронического субклинического воспаления в поражении органов-мишеней [2]. Согласно нашим данным, у больных РАГ в сочетании с СД через год после РД имело место существенное уменьшение СРБ. В ряде исследований также неоднократно выявлялось снижение уровня воспалительных маркеров после РД [18, 19]. Вместе с тем, учитывая способность СРБ повышать экспрессию рецепторов АТ1 в мышечном слое сосудистой стенки [13], уменьшение продукции этого цитокина могло косвенно способствовать снижению АД после РД. Поскольку в настоящее время все шире обсуждается стратегия таргетного воздействия на воспаление с целью снижения кардиоваскулярного риска, полученные нами данные представляются чрезвычайно важными.

По результатам нашей работы было отмечено существенное снижение уровня ФНО, которое не зависело от выраженности антигипертензивного эффекта. ФНО- α известен как цитокин, синтезируемый не только макрофагами, но и жировыми клетками, что позволило отнести его к адипокинам [6]. Согласно современным данным, ФНО- α , помимо провоспалительной активности, способен стимулировать транскрипцию ренина в клетках юкта-гломерулярного аппарата почек, а также повышать чувствительность рецепторов к ангиотензину II, что сопровождается симпатической гиперактивацией и возрастанием уровня АД [6]. Кроме того, ФНО- α может активировать нейровоспаление, что повышает тонус СНС на уровне головного мозга, и также приводит к повышению АД [21]. При этом активация центров симпатической активности в головном мозге возможна путем прямой диффузии ФНО- α из циркулирующей крови через плохо сформированный гематоэнцефалический барьер либо в результате повышенной локальной продукции этого цитокина микроглией [21]. Ингибирование или удаление микроглии в эксперименте уменьшало

продукцию ФНО- α и нейровоспаление, ослабляло симпатическое возбуждение и сопровождалось снижением АД [21]. Документированное нами уменьшение уровня ФНО- α может быть в некоторой степени ответственным за реализацию антигипертензивного эффекта вмешательства. С другой стороны, поскольку продукция ФНО- α регулируется активностью α 2- и β -рецепторов, локализованных на норадренергических нервных окончаниях, снижение степени симпатической гиперактивации жировой ткани может быть одним из механизмов подавления секреции этого цитокина. Кроме того, как известно, ФНО- α повышает синтез СРБ [13], поэтому продукция ФНО- α могла дополнительно приводить к снижению уровня СРБ и уменьшению его негативных эффектов.

Выявленное нами повышение уровня адипонектина также можно отнести к положительным эффектам РД, поскольку в противоположность большинству других адипокинов он положительно влияет на чувствительность к инсулину и контроль гликемии, а также обладает антиатерогенным и противовоспалительными эффектами [3, 6]. Более того, адипонектин уменьшает повреждение сосудистого эндотелия и стимулирует продукцию оксида азота (NO) [6]. Низкое содержание адипонектина ассоциируется с повышением сосудистой жесткости, развитием гипертрофии левого желудочка и АГ [4, 12]. Поскольку адипонектин влияет на кардиоваскулярные факторы риска, повышение его уровня может быть самостоятельной стратегической целью лечения и кардиоваскулярной профилактики. Принимая во внимание тот факт, что альдостерон ингибирует продукцию адипонектина [6], подавление активности РААС может служить одним из путей повышения уровня этого адипокина после РД. Полученные результаты согласуются, в частности, с ранее опубликованными данными о росте адипонектина после РД, представленными M. Schlaich и соавт. [18], а также N. Eikelis и соавт. [19]. Вполне закономерно, что повышение адипонектина, по нашим данным, не зависело от степени антигипертензивного ответа на вмешательство, что свидетельствует о самостоятельном благоприятном эффекте РД на уровень адипонектина.

Учитывая вполне ожидаемую высокую частоту ожирения у пациентов в нашем исследовании (77% случаев общего ожирения и 81% абдоминального ожирения), полученные нами результаты вполне согласуются с литературными данными [8]. Установленное влияние РД на продуцируемые жировой тканью адипокины при отсутствии уменьшения её объёмов можно считать важным итогом нашей работы. Таким образом, наши данные свидетельствуют о независимом адипокин-модулирующем эффекте вмешательства.

Интересным представляется документированное нами увеличение циркулирующего лептина после РД. Наши результаты противоречат данным N. Eilelis и соавт. [19], которые не выявили изменений этого адипокина через 3 мес. после РД. Это может быть связано с коротким сроком наблюдения, тогда как в нашем исследовании этот эффект развивался лишь через год после вмешательства. Предположительно, повышение уровня

лептина могло происходить по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение тонуса СНС, поскольку между СНС и лептином существуют сложные регуляторные связи. Так, согласно современным представлениям, лептин стимулирует активацию СНС, а повышение уровня катехоламинов, в свою очередь, подавляет продукцию лептина [6], поэтому снижение тонуса СНС может приводить к уменьшению подавляющих влияний катехоламинов на продукцию лептина и увеличению его уровня в крови. Известно, что лептин в норме регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат и обладает анорексигенным действием [6]. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неконтролируемому потреблению пищи и ожирению. При этом лептин усиливает активность симпатических нервов в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах, что ускоряет кatabолические процессы, стимулирует расход энергии, а в норме может быть дополнительным механизмом снижения гликемии и массы тела. Однако надо признать, что патофизиологические эффекты лептина к настоящему времени остаются по-прежнему малоизученными, и влияние лептина на сердечно-сосудистую систему, уровень АД и углеводный обмен весьма неоднозначно, особенно при развитии резистентности к лептину [6]. Так, было установлено, что введение лептина мышам с нормальной массой тела и ожирением по-разному влияло на уровень АД. И если в первом случае это сопровождалось ростом АД, то при ожирении оно, напротив, приводило к снижению САД и массы тела по сравнению с контролем [6]. Лептин способен повышать продукцию NO, вызывать вазодилатацию и улучшать чувствительность к инсулину [22]. Примечательно, что в остром эксперименте введение лептина усиливало натрийурез и снижало АД, что подтверждает преобладание вазодилатации над симпатостимулирующим эффектом лептина [22]. Обсуждается, что в основе диуретического эффекта эндогенного NO лежит ингибирование реабсорбции натрия в большинстве канальцевых сегментов вследствие уменьшения активности Na/K-АТФ-азы. Однако связано ли это с прямым воздействием на лептиновые рецепторы либо обусловлено индукцией высвобождения оксида NO, остаётся неизвестным. Интересно, что краткосрочный лептин-индуцированный натрийуретический эффект лептина был ослаблен у тучных крыс и даже отсутствовал у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Это говорит об определенном уровне периферической резистентности к лептину, вероятно, в результате нескольких факторов, в том числе вследствие «даун-регуляции» лептиновых рецепторов почек, вызванной гиперлептинемией либо реализацией антинатрийуретических механизмов гиперсимпатикотонии, которая, возможно, преодолевала опосредованный лептином натрийурез. В подтверждение этого D. Villarreal и соавт. обнаружили восстановление экскреции натрия в ответ на острое введение лептина после РД у крыс линии SHR [20]. Вместе с тем установлено, что хроническая гиперлептинемия, напротив, снижает натрийурез и почечную азотэксекрецию

НО, что обусловлено лептинорезистентностью и вторичной активацией почечной симпатической активности [22]. Имеются публикации о том, что повышение лептина может повышать АД [24], что также связано с повышением тонуса СНС. Таким образом, действие лептина на АД представляет собой яркий пример избирательной резистентности: вызванное гиперлептинемией повышение АД и сердечно-сосудистые/почечные симпатические реакции сохраняются, несмотря на полное ослабление аноректического, НО-стимулирующего и диуретического действий лептина. Клинические последствия обнаруженного нами феномена повышения уровня лептина на фоне супрессии активности СНС, безусловно, интересны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Что касается уровней резистина и ИЛ-6, то после РД мы не выявили изменения содержания в крови указанных цитокинов. Возможно, это было связано с тем, что большинство пациентов исходно имели нормальные значения резистина, поскольку принимали статины, которые, как известно, снижают уровень этого адипокина [19]. Вопросы же, касающиеся ИЛ-6, еще более сложны. Есть данные о том, что повышение его уровня может быть предиктором развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, развития инсулинорезистентности на уровне печеночных и жировых клеток, однако в нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы [6, 13]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует выделение глюкозы в печени и угнетает продукцию гликогена в печени и миоцитах. Такой механизм при фи-

зической нагрузке обеспечивает высвобождение энергетических резервов – глюкозы, жирных кислот, а также усиливает их утилизацию. Все это свидетельствует о способности ИЛ-6 к саморегуляции, а отсутствие его изменения после РД в нашем исследовании подтверждает сложность происходящих процессов, что может быть предметом будущих исследований.

Ограничением нашего исследования был небольшой объем выборки, что не позволило сравнить влияние разных методик РД на адипокины и провоспалительные маркеры. Изучение этого вопроса приобретает особую актуальность, поскольку получены данные о том, что анатомически оптимизированная дистальная методика имеет более выраженный антигипертензивный эффект, чем стандартная РД [25]. Кроме того, предметом дальнейшего исследования является изучение клинической значимости повышения уровня лептина после РД, а также его динамики в более поздние сроки наблюдения.

Выводы

Данное исследование продемонстрировало возможности симпатической РД улучшать адипокиновый профиль и снижать активность субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Увеличение адипонектина и лептина, а также снижение ФНО- α и СРБ могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических и нейрогормональных эффектов. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение клинических последствий повышения лептина.

Литература

1. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21–33. DOI: 10.1084/JEM.20171773.
3. Faria A.P., Modolo R., Fontana V., Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(10):754–759. DOI: 10.1111/jch.12399.
4. Sabbatini A.R., Faria A.P., Barbaro N.R., Gordo W.M., Modolo R.G.P., Pinho C. et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2014;28:388–392. DOI: 10.1038/jhh.2013.118.
5. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
6. Виктор Шварц. Адипокины и инсулинорезистентность. Виктор Шварц в медицинской науке. 2016. <http://viktor-schwarz.j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.
7. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;11:578–581.
8. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(30):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Rajkovic N., Zamaklar M., Lalic K. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11:4049–4065. DOI: 10.3390/ijerph110404049.
10. Недогада С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):100–109. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-100-109.
11. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
12. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(1):7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
13. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *The Journal of Physiology*. 2012;590(8):1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036.
14. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097–3101.
15. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(2):29–35. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
16. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Колунин Г.В., Жержова А.Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации

почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2017;14(2):41–44. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.41-44.

17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al.; the Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
18. Schlaich M., Hering D., Marusic P., Walton A., Lambert E., Krum H. et al. OS 28-02 Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2016;34(1):e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
19. Eikelis N., Hering D., Marusic P., Duval J., Hammond L.J., Walton A.S. et al. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:369. DOI: 10.3389/fphys.2017.00369.
20. Lang D., Nahler A., Lambert T., Grund M., Kammler J., Kellermair J. et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016;18:1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.

References

1. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21–33. DOI: 10.1084/jem.20171773.
3. Faria A.P., Modolo R., Fontana V., Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(10):754–759.
4. Sabbatini A.R., Faria A.P., Barbaro N.R., Gordo W.M., Modolo R.G.P., Pinho C. et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2014;28:388–392. DOI:10.1038/jhh.2013.118.
5. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):7–12 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
6. Viktor Shvarc. Adipokines and insulin resistance. Viktor Shvarc in medicine science. 2016 (In Russ.). <http://viktor-schwarz-j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.
7. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Vinnickaya I.V., Trubacheva O.A. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;11:578–581 (In Russ.).
8. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(30):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Rajkovic N., Zamaklar M., Lalic K. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11:4049–4065. DOI: 10.3390/ijerph110404049.
10. Nedogoda S.V., Sabanov A.V. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):100–109 (In Russ.).
11. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
12. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity:

- the role of leptin and adiponectin. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):7–11 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
13. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *Physiol*. 2012;590(8):1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036.
14. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097–3101.
15. Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Semke G.V., Ripp T.M., Fal'kovskaja A.Ju., Sitkova E.S. et al. Use of modern medical technologies for diagnostic and treatment of hypertensive patients. *The Siberian Medical Journal*. 2016;30(2):29–35 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
16. Gapon L.I., Mikova E.V., Savel'eva N.Ju., Kolunin G.V., Zherzhova A.Ju. Clinical efficiency of sympathetic renal denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension within annual prospective observation. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):41–44 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.41-44.
17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al.; the Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
18. Schlaich M., Hering D., Marusic P., Walton A., Lambert E., Krum H. et al. OS 28-02 Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(1):e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
19. Eikelis N., Hering D., Marusic P., Duval J., Hammond L.J., Walton A.S. et al. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:369. DOI: 10.3389/fphys.2017.00369.
20. Lang D., Nahler A., Lambert T., Grund M., Kammler J., Kellermair J. et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016;18:1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.
21. Korim W.S., Elsaafien K., Basser J.R., Setiadi A., May C.N., Yao S.T. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc. Res*. 2019;115(6):1092–1101. DOI: 10.1093/cvr/cvy268.
22. Beftowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2006;24(5):789–801. DOI: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66.
23. Villarreal D., Reams G., Freeman R.H. Effects of renal denervation on the sodium excretory actions of leptin in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2000;58:989–994.

24. De Haro Moraes C., Figueiredo V.N., Faria A.P.C., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Quinaglia T. et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2013;7:225–230. DOI: 10.1038/jhh.2012.29.
25. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

24. Moraes C.de H., Figueiredo V.N., Faria A.P.C., Barbaro N.R., Sabatini A.R., Quinaglia T. et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2013;7:225–230. DOI: 10.1038/jhh.2012.29.
25. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens.* 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; получение, анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Мордовин В.Ф. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Пекарский С.Е. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Рипп Т.М. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Личикаки В.А. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Ситкова Е. С. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Зюбанова И. В. – получение клинических, инструментальных и лабораторных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Суслова Т. Е. – разработка концепции биохимических аспектов исследования, получение лабораторных данных; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Гусакова А. М. – разработка концепции биохимических аспектов исследования, получение лабораторных данных; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Баев А. Е. – разработка концепции технических аспектов исследования; выполнение ренальной денервации; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Манукян М. А. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Бухарова Э. К. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-ис-

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. – development of a general concept and research design; organization of research; acquisition, analysis and interpretation of data; verification of critical intellectual content; final approval of the content for publication.

Mordovin V.F. – development of a general concept and research design; organization of research; verification of critical intellectual content; final approval of the content for publication.

Pekarsky S.E. – development of a general concept and research design; organization of research; final approval of the content for publication.

Ripp T.M. – development of a general concept and research design; organization of research; final approval of the content for publication.

Lichikaki V.A. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Sitkova E. S. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Zyubanova I. V. – obtaining clinical, instrumental and laboratory data; final approval of the content for publication.

Suslova T. E. – development of the concept of biochemical aspects of the study; obtaining laboratory data; final approval of the content for publication.

Gusakova A. M. – development of the concept of biochemical aspects of the study; obtaining laboratory data, analysis and interpretation of data; final approval of the content for publication.

Baev A. E. – development of the concept of technical aspects of the study; performing renal denervation; analysis and interpretation of data; final approval of the content for publication.

Manukyan M. A. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Bukharova E. K. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

довательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, ординатор отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Бухарова Эльмира Касымовна, ординатор отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8798-1531.

E-mail: elmira@cardio-tomsk.ru.

 **Фальковская Алла Юрьевна**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Valerya A. Lichikaki, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ekaterina S. Sitkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zybanova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Tatyana E. Suslova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Anna M. Gusakova M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Andrey E. Baev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Resident Physician, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Elmira K. Buhkarova, Resident Physician, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8798-1531.

E-mail: elmira@cardio-tomsk.ru.

 **Alla Yu. Falkovskaya**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-128-135>

УДК 616.12-008.331.1-085.015.46:616.136.7-089-072.1-06:616.124.2-007.61-003-055

Гендерные особенности регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

Е.С. Ситкова, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Пекарский, Т.Р. Рябова, А.Ю. Фальковская, В.А. Личикаки, И.В. Зюбанова, А.Е. Баев, О.В. Мочула, В.Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: изучить гендерные особенности регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) после ренальной денервации (РДН).

Материал и методы. Восемьдесят четырем пациентам (50% мужчин) с резистентной артериальной гипертонией (РАГ) после подписания информированного согласия выполнена РДН. Исходно, через 6 и 12 мес. произведено измерение «офисного» артериального давления (АД) и эхокардиография (ЭхоКГ) с изучением толщины стенок ЛЖ, массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), а также магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с включением в анализ ММ ЛЖ.

Результаты. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, уровню АД, количеству принимаемых антигипертензивных препаратов и произведенных радиочастотных воздействий при РДН. ММ ЛЖ была выше у мужчин ввиду анатомических особенностей. ГЛЖ по ЭхоКГ встречалась у женщин чаще (90%), чем у мужчин (76%), $\chi^2 = 0,079$. При сопоставимой и значимой динамике АД регресс толщины межжелудочковой перегородки (на 4,4%, $p = 0,039$) и ММ ЛЖ (на 9,5%, $p = 0,044$) выявлен через 1 год у мужчин по данным ЭхоКГ и МРТ с сокращением ММ ЛЖ через 6 мес. на 11,9% ($p = 0,039$) и на 22,9% через 12 мес. ($p = 0,026$). У женщин значимых изменений отмечено не было. Выраженность регресса ГЛЖ не была связана с антигипертензивным эффектом РДН ни у мужчин, ни у женщин.

Заключение. Встречаемость ГЛЖ у женщин с РАГ составила 90% против 76% у мужчин. Через год после РДН у мужчин отмечен значимый регресс ГЛЖ при отсутствии изменений у женщин, не связанный с выраженностью снижения АД.

Ключевые слова:

гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кардиопротективная эффективность, гендерные особенности, ренальная денервация.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Соответствие принципам этики:

информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010 г.).

Для цитирования:

Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Баев А.Е., Мочула О.В., Усов В.Ю. Гендерные особенности регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):128–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-128-135>.

✉ Ситкова Екатерина Сергеевна, e-mail: chekrzhova@mail.ru.

Gender differences in left ventricular hypertrophy regression after renal denervation in patients with resistant hypertension

Ekaterina S. Sitkova, Viktor F. Mordovin, Tatyana M. Ripp, Stanislav E. Pekarskiy, Tamara R. Ryabova, Alla Yu. Falkovskaya, Valeria A. Lichikaki, Irina V. Zyubanova, Andrey E. Baev, Olga V. Mochula, Vladimir Yu. Usov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Purpose. To study the regression of left ventricular hypertrophy (LVH) in men and women with resistant hypertension (RH) after renal denervation (RDN).

Material and Methods. A total of 84 patients (50% men) with RH were enrolled in the study after signing informed consent. Renal denervation was performed in all patients. Initially and at 6 and 12 months after treatment, patients underwent careful examination. These analyses included office blood pressure (BP) measurement, transthoracic echocardiography (TTE) study with assessments of the left ventricular (LV) wall thickness and LV mass (LVM), and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging.

Results. Groups of men and women were comparable in regard to office BP, age, number of administered antihypertensive drugs, and the number of radiofrequency energy applications for RDN. The LVM in the male group was significantly higher than in women due to anatomy differences. According to echocardiography data, the rate of LVH was insignificantly higher in women: 90% in women versus 76% in men, $\chi^2 = 0.079$. In the presence of a significant and comparable BP reduction, significant regression in the values interventricular wall thickness (by 4.4%, $p=0.039$) and LVM (by 9.5%, $p=0.044$) was found in men one year after RDN according to data of echocardiography. According to CMR according to CMR, LVM decreased by 11.9% at six months ($p=0.039$) and by 22.9% at 12 months ($p=0.026$) after RDN. However, no significant changes in LVM were found in women. The extent of LVM regression did not depend on the antihypertensive effect of RDN in either group.

Conclusion. The frequency of LVH was insignificantly higher in women than in men: 90% in women versus 76% in men. One year after RDN, LVH significantly regressed in men, but not in women, and did not depend on degree of BP reduction.

Keywords:	resistant hypertension, renal denervation, left ventricular hypertrophy, gender specific, cardioprotective efficacy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 60 from 02.03.2010).
For citation:	Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Ryabova T.R., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Baev A.E., Mochula O.V., Usov V.Yu. Gender differences in left ventricular hypertrophy regression after renal denervation in patients with resistant hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):128–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-128-135 .

Введение

Крайне высокая встречаемость гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при артериальной гипертонии (АГ) сопряжена с повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. И хотя значение гендерной детерминанты имеет существенную вариабельность в определении прогноза в зависимости от возраста, наличие ГЛЖ является фактором, обуславливающим худший кар-

диоваскулярный прогноз у женщин, чем у мужчин [1]. Большая частота встречаемости ГЛЖ у женщин, в частности в постменопаузальном периоде, сопровождается развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, имеющей не меньшее влияние на прогноз, чем сердечная недостаточность со сниженной сократительной функцией [2, 3].

Возможности фармакотерапевтической коррекции ГЛЖ имеют обширную доказательную базу (LIFE, SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD). Однако даже использование высокоэффективных современных препаратов для лечения АГ не позволяет достичь регресса ремоделирования миокарда в 100% случаев [4].

Отдельного внимания наряду с возможностями фармакотерапии заслуживает метод ренальной денервации (РДН), позволяющий, по отдельным данным, реализовать стойкий кардиопротективный эффект лечения [5, 6]. Изучение предикторов эффективности РДН проводилось в основном в аспекте повышения основного, антигипертензивного эффекта лечения. Однако возможность кардиопротекции, доказано сопряженной со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности, является не менее значимым эффектом терапии. Ввиду доказанно большего влияния ГЛЖ на прогноз у женщин, большой интерес представляет сравнительный анализ возможностей РДН в коррекции выраженности ГЛЖ в зависимости от гендерной принадлежности. Стимулирует научный интерес в изучении этого вопроса и тот факт, что, несмотря на изученные особенности структурно-функциональных изменений миокарда в зависимости от пола [7], возраста, расовой принадлежности и модифицируемых факторов риска (LIFE, HYVET), подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистой патологии, в частности АГ (в том числе структурно-функциональных изменений сердца) [8], идентичны у мужчин и женщин, а данные о возможности коррекции кардиальных изменений с учетом пола при использовании РДН отсутствуют вовсе.

Цель: изучить гендерные особенности регресса ГЛЖ после РДН у пациентов с резистентной АГ (РАГ).

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с национальными и международными стандартами проведения клинических исследований (Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской ассоциации) при одобрении Комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Консультативный отбор производился

из популяции пациентов, направленных для обследования в НИИ кардиологии (Томск) с учетом резистентности АГ к амбулаторно подобранной многокомпонентной терапии в максимально переносимых терапевтических дозировках. Включение пациентов в исследование осуществлялось после анализа результатов расширенного клинико-инструментального обследования в соответствии с рекомендациями по исключению вторичных форм АГ и псевдорезистентности, а также подписания информированного согласия на участие.

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18–80 лет;
- артериальное давление (АД) $\geq 160/100$ мм рт. ст. при терапии в течение не менее 3 мес. тремя и более антигипертензивными препаратами с включением диуретика;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- суточное систолическое АД < 135 мм рт. ст.
- патология почечных артерий, технически несовместимая с выполнением РДН;
- тяжелая сопутствующая патология, сопряженная с высоким риском осложнений вмешательства;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (MDRD) < 30 мл/мин/м²;

В исследование включены 84 пациента с РАГ с равным соотношением представителей обоих полов. После подписания информированного согласия РДН была выполнена всем больным. Сравнительная характеристика мужчин и женщин представлена в таблице 1.

Через 6 мес. обследование прошли 77 пациентов. Из семи необследованных пять человек не вышли на контакт/отказались от дальнейшего наблюдения, один пациент погиб по причине, не связанной с основным заболеванием, один не прибыл на госпитализацию по причине отдаленности проживания. Итого годовой этап обследования завершили 69 пациентов (2 умерли, из них один от инсульта; 13 не вышли на контакт/отказались от дальнейшего наблюдения).

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of men and women

Показатели Parameters	Мужчины Men	Женщины Women	p
	(n = 42) M \pm SD, n (%)	(n = 42) M \pm SD, n (%)	
Возраст, годы Age, years	54,5 \pm 10,2	55,5 \pm 7,9	0,63
Офисное САД, мм рт. ст. Office SBP, mmHg	177,7 \pm 21,1	178,8 \pm 22,6	0,15
Офисное ДАД, мм рт. ст. Office DBP, mmHg	101,8 \pm 17,4	99,0 \pm 14,8	0,43
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	70,9 \pm 10,5	71,3 \pm 9,4	0,86
Количество антигипертензивных препаратов, n Number of antihypertensive drugs, n	4,0 \pm 1,1	3,9 \pm 0,9	0,51
Общее количество радиочастотных аппликаций, n A number of radiofrequency applications, n	12,9 \pm 2,5	12,6 \pm 2,7	0,67

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Мужчины Men (n = 42) M ± SD, n (%)	Женщины Women (n = 42) M ± SD, n (%)	p
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,4 ± 5,0	35,3 ± 6,2	0,002
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² eGFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	82,7 ± 21,8	82,7 ± 18,9	0,99
СД, n (%) DM, n (%)	16 (29,6%)	16 (29,6%)	ns
ИБС n (%) CAD, n (%)	17 (34%)	16 (29,6%)	0,88
ХСН n (%) HF, n (%)	20 (40%)	20 (40%)	ns

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; eGFR – glomerular filtration rate; DM – diabetes mellitus; CAD – coronary artery disease; HF – heart failure.

Пациентам, включенным в исследование и явившимся в центр через 6 и 12 мес. после РДН, выполнено:

1. Регистрация «офисного» АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

2. Эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате экспертного класса EnVisor C HD (фирма Philips) в М- и В-режимах трансторакальным доступом с изучением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) по формуле Devereux. ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ значениях индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) у женщин >95 г/м², а у мужчин >115 г/м² [9].

3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца дополнительно выполнена 35 больным по стандартному протоколу на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). Исследование проводилось с синхронизацией по дыханию и ЭКГ на конец диастолы в SSFP режиме в 2-камерной проекции по короткой оси ЛЖ и 4-камерной проекции по длинной оси ЛЖ (cine MRI). Изучению подвергалась ММ ЛЖ, рассчитанная по формуле R.V. Devereux и N. Reichek.

Группы, сформированные в соответствии с гендерной принадлежностью, были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, в том числе по структуре антигипертензивной терапии. Исключение составил индекс массы тела (ИМТ), который значительно преобладал у женщин. Важно, что 48 из 50 женщин находились в постменопаузальном периоде без заме-

стительной гормональной терапии. С учетом гендерной принадлежности толщина стенок ЛЖ и ММ ЛЖ была значительно больше у мужчин, что обусловлено анатомически.

Нормальность распределения выборки определялась при помощи теста Колмогорова Смирнова с поправкой Лилефорса. При нормальном законе распределения показателей анализ основывался на t-критерии Стьюдента, при ненормальном – на критерии Манна Уитни. В случае сравнительного анализа двух зависимых групп по аналогичному принципу прибегали к использованию параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрического метода (критерий знаков). Корреляционный анализ выполнен на основании непараметрического метода Спирмена. При сравнении переменных, принимающих дискретные значения, использовался χ^2 . Значимость различий верифицировалась при значении $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение и $Me [LQ;UQ]$, где Me – медиана, а LQ и UQ – 25% и 75% квантили соответственно.

Результаты

Регресс АД был статистически значимый в обеих группах, несколько лучший через 6 мес. у женщин, но сопоставимый к окончанию наблюдения с мужчинами при отсутствии изменений в структуре антигипертензивной терапии (табл. 2).

Таблица 2. Регресс «офисного» АД и ЧСС у мужчин и женщин после РДН

Table 2. Dynamics of office BP and HR after the renal denervation

Показатели Parameters	Мужчины Men M ± SD, p	Женщины Women M ± SD, p	p*
ΔОфисное САД 6 мес., мм рт. ст. ΔOffice SBP at 6 months, mmHg	20,4 ± 18,9, p < 0,0001	35,1 ± 27,7, p < 0,0001	0,02

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Мужчины Men $M \pm SD, p$	Женщины Women $M \pm SD, p$	p^*
Δ Офисное ДАД 6 мес., мм рт. ст. Δ Office DBP at 6 months, mmHg	$9,6 \pm 15,1, p < 0,0001$	$18,6 \pm 14,2, p < 0,0001$	0,02
Δ Офисное ЧСС 6 мес., уд./мин Δ Office HR at 6 months, bpm	$2,7 \pm 11,6, p = 0,025$	$3,9 \pm 10,7, p = 0,094$	0,86
Δ Офисное САД 12 мес., мм рт. ст. Δ Office SBP at 12 months, mmHg	$28,8 \pm 27,4, p < 0,0001$	$33,2 \pm 26,0, p < 0,0001$	0,54
Δ Офисное ДАД 12 мес., мм рт. ст. Δ Office DBP at 12 months, mmHg	$15,4 \pm 19,7, p < 0,0001$	$13,7 \pm 15,9, p < 0,0001$	0,73
Δ Офисное ЧСС 12 мес., уд./мин Δ Office HR at 12 months, bpm	$0,13 \pm 10,6, p = 0,32$	$2,4 \pm 12,0, p = 0,37$	0,47

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; p – уровень значимости различий при сравнении с исходными данными; p^* – уровень значимости различий при межгрупповом сравнительном анализе.

Note: SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; p – the level of significance of differences when compared with baseline; p^* – the level of significance of differences in the intergroup comparative analysis.

Встречаемость ГЛЖ в целой группе до РДН составила 83,3%, у 76% мужчин и 90% женщин ($\chi^2 = 0,079$). У мужчин отмечен статистически значимый регресс толщины МЖП ($15,8 \pm 2,6$ и $15,1 \pm 2,3$ мм, $p = 0,039$) и ММ ЛЖ ($331,4 \pm 89,5$ и $299,8 \pm 70,5$ г, $p = 0,044$) через 12 мес. после РДН при отсутствии регресса показателей у женщин (рис. 1, 2).

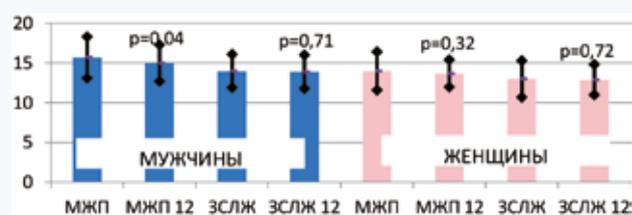


Рис. 1. Динамика толщины стенок ЛЖ у мужчин и женщин через 12 мес. после РДН
Fig. 1. Changes in wall thickness in men and women 12 months after renal denervation

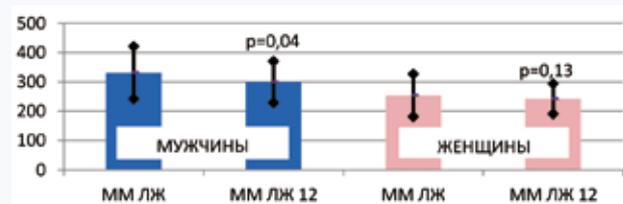


Рис. 2. Динамика ММ ЛЖ у мужчин и женщин через 12 мес. после РДН
Fig. 2. Changes in left ventricular mass in men and women 12 months after renal denervation

По результатам МРТ, выполненной у 35 пациентов, у мужчин уже через 6 мес. в сравнении с исходными данными регистрируется отчетливый регресс ММ ЛЖ ($295,7$ г [235; 350]; $260,4$ г [201,9; 325,1]; $p = 0,039$) с сохранением значимости различий и к 12 мес. после РДН ($295,7$ г [235; 350]; $228,0$ г [174,8; 275,9]; $p = 0,026$), в то время как у женщин значимой динамики показателей ни к 6, ни к 12 мес. после РДН отмечено не было ($p = 0,096$) (рис. 3).

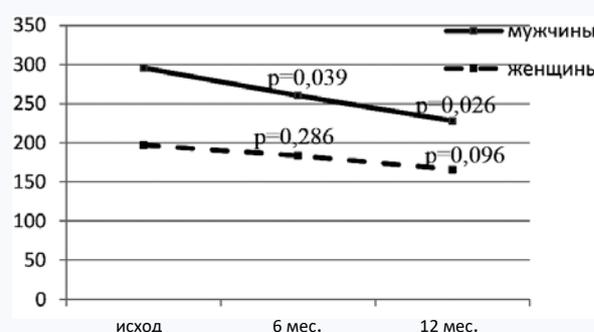


Рис. 3. Динамика ММ ЛЖ по данным МРТ сердца с контрастированием у мужчин и женщин
Fig. 3. Changes in left ventricular mass in men and women 12 months after renal denervation according to data of cardiac magnetic resonance imaging

Ни в одной из групп не отмечено связи регресса ГЛЖ с выраженностью снижения АД после РДН.

Учитывая значительные различия ИМТ в сравниваемых группах, выполнен корреляционный анализ для оценки влияния обсуждаемого фактора на полученные результаты у женщин. Таким образом, установлено, что в рамках изучаемой выборки величина ИМТ не коррелирует с выраженностью регресса ММ ЛЖ и МЖП ни в одной из групп.

Обсуждение

Встречаемость ГЛЖ растет с возрастом, что имеет большое значение для женщин менопаузального периода, особенно при отсутствии заместительной терапии эстрогенами. Доказано, что в постменопаузальном периоде частота ГЛЖ у женщин выше, что является фактором, имеющим большее влияние на смертность при отсутствии коронарной патологии, чем у мужчин (43,4 vs. 32,1%, $p < 0,01$) [10, 11]. И если риск больших кардиовас-

кулярных событий при отсутствии ГЛЖ у женщин статистически значимо ниже, чем у мужчин, то факт наличия ГЛЖ выравнивает шансы на развитие кардиоваскулярных осложнений [10].

Попытки изучения гендерассоциированных различий в патофизиологии исходов, эффектов при лечении показаны для многих кардиоваскулярных заболеваний [12]. В этом аспекте изучен ряд факторов, имеющих влияние у женщин на механизмы формирования кардиальной патологии, среди которых большая распространенность ожирения, снижение уровня эстрогенов, изменения сосудистой реактивности и нарушения липидного профиля как следствие постменопаузальных гормональных изменений, отличный от мужчин метаболизм получаемой фармакотерапии. Доказано, что миокард женщин более чувствителен к повышению АД и отвечает развитием ремоделирования реактивнее, чем у мужчин. Авторы этих исследовательских работ связывают данный факт с большей жесткостью аорты, что имеет значение в постменопаузальном периоде у женщин [13, 14].

Немаловажное значение в постменопаузальном периоде отводится эстрогенодефициту. Однако, несмотря на роль эстрогенов в реализации гендерассоциированных различий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, эстрогензаместительная терапия в постменопаузе у женщин пока не является рекомендованной для снижения сердечно-сосудистого риска ввиду противоречивых данных исследований [15]. Отдельные авторы реализацию кардиопротекторных эффектов женских половых гормонов связывают с изменением фенотипа тучных клеток или, вероятно, предотвращением их активации [16]. Изучена роль и андрогенов в реализации ремоделирования миокарда, что, по мнению авторов, играет большую роль в реализации гендерассоциированных различий, чем защитные свойства эстрогенов [17].

Высокая связь регресса ГЛЖ с сокращением числа кардиоваскулярных событий определяет этот показатель как важный критерий оценки эффективности терапии у пациентов с АГ, в том числе используемой РДН при отсутствии эффекта фармакотерапии. В рамках исследования LIFE в течение 5-летнего наблюдения показан лучший регресс ГЛЖ на фоне фармакотерапии у мужчин вне зависимости от степени снижения АД и исходных половых различий в выраженности ГЛЖ [18]. Применение метода РДН в нашем исследовании в реализации кардиопротективного эффекта у мужчин и женщин продемонстрировало тенденции, схожие с фармакотерапией в течение года наблюдения. И, несмотря на изученную связь ожирения с ГЛЖ [19], большая ее степень выраженности у женщин не повлияла на динамику ГЛЖ в этой группе по данным анализа.

Таким образом, женщины представляют группу особого риска кардиоваскулярных событий и требуют регулярного наблюдения при верификации ГЛЖ и поиска возможностей дополнительной ее коррекции. Вместе с тем для улучшения прогноза с учетом худшего по сравнению с мужчинами регресса ММ ЛЖ имеет значение строгий контроль за модифицируемыми факторами, имеющими доказанную связь с прогрессированием ремоделирования миокарда. Полученные результаты имеют важную прогностическую значимость для определения тактики первичной и вторичной профилактики, что может послужить основой к гендер-ориентированному подходу в диагностике и лечении кардиальной патологии.

Выводы

1. Встречаемость ГЛЖ среди мужчин с РАГ составила 76%, среди женщин – 90%.

2. Через год после РДН у мужчин отмечен значимый регресс ГЛЖ, не связанный с выраженностью снижения АД, при отсутствии изменений у женщин.

Литература / References

- Liao Y., Cooper R.S., Mensah G.A., McGee D.L. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995;92(4):805–810. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.805.
- Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Wang T.J. et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119:3070–3077. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
- Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B., Hay I., Ferruci L., Morell C.H. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(2):198–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.050.
- Вайдья Р. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у больных артериальной гипертензией при эффективной антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2004:20.
Vaid'ya R. Structural and functional changes of left ventricular in patients with arterial hypertension and effective antihypertensive treatment: Abstr. Dis. ... Cand. Med. Sci. Veliky Novgorod, 2004:20 (In Russ.).
- Ситкова Е.С., Мордовин В. Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Lichikaki V.A. et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):46–59 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
- De Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Branco P., Mesquita J., Carvalho M.S., Soares H. et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149855. DOI: 10.1371/journal.pone.0149855.
- Nio A.Q.X., Stöhr E.J., Shave R.E. Age-related differences in left ventricular structure and function between healthy men and women. *Climacteric*. 2017;20(5):476–483. DOI: 10.1080/13697137.2017.1356814.
- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., de Backer G. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003;24:987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M. et al. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European

- Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
10. Gerdts E., Izzo R., Mancusi C., Losi M.A., Manzi M.V., Canciello G. et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int. J. Cardiol.* 2018;258:257–261. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
 11. Muiesan M.L., Paini A., Aggiusti C., Bertacchini F., Rosei C.A., Salvetti M. Hypertension and organ damage in women. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2018;25(3):245–252. DOI: 10.1007/s40292-018-0265-0.
 12. Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E., Franconi F., Gerds E., Foryst-Ludwig A. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur. Heart J.* 2016;37(1):24–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv598.
 13. Kostkiewicz M., Tracz W., Olszowska M., Podolec P., Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int. J. Cardiol.* 1999;71:57–61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522565>.
 14. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993;72(3):310–313. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90678-6.
 15. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 16. Lu H., Meléndez G.C., Levick S.P., Janicki J.S. Prevention of adverse cardiac remodeling to volume overload in female rats is the result of an estrogen-altered mast cell phenotype. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;302(3):H811–817. DOI: 10.1152/ajpheart.00980.2011.
 17. Montalvo C., Villar A.V., Merino D., García R., Ares M., Llano M. et al. Androgens contribute to sex differences in myocardial remodeling under pressure overload by a mechanism involving TGF- β . *PLoS One.* 2012;7(4):e35635. DOI: 10.1371/journal.pone.0035635.
 18. Gerdts E., Okin P.M., de Simone G., Cramariuc D., Wachtell K., Boman K. et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension.* 2008;51(4):1109–1114. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.107474.
 19. Murdolo G., Angeli F., Reboldi G., Di Giacomo L., Aita A., Bartolini C. et al. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015;22(1):29–41. DOI: 10.1007/s40292-014-0068-x.

Информация о вкладе авторов

Ситкова Е.С. – написание статьи, набор материала, анализ данных.

Мордовин В.Ф. – разработка и концепция дизайна исследования, окончательное утверждение статьи к печати.

Рипп Т.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Пекарский С.Е. – анализ и обобщение данных литературы в обзоре, подбор литературных ссылок.

Рябова Т.Р. – ответственный исполнитель выполнения эхокардиографии.

Фальковская А.Ю. – набор материала, заполнение базы данных Личикаки В.А. – консультативный отбор пациентов для ренальной денервации

Зюбанова И.В. – набор материала, заполнение базы данных Баев А.Е. – выполнение ренальной денервации

Мочула О.В. – выполнение магнитно-резонансного исследования сердца.

Усов В.Ю. – ответственный исполнитель выполнения магнитно-резонансной томографии.

Сведения об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-ис-

Information on author contributions

Sitkova E.S. – writing the manuscript, accumulation of material, data analysis.

Mordovin V.F. – development and concept of study design, final approval of the article for publication.

Ripp T.M. – verification of important intellectual content.

Pekarskiy S.E. – analysis and synthesis of literature data and selection of literature references.

Ryabova T.R. – investigator responsible for echocardiography study.

Falkovskaya A.Yu. – accumulation of material, filling the database.

Lichikaki V.A. – consultative selection of patients for renal denervation.

Zyubanova I.V. – accumulation of material, filling the database.

Baev A.E. – performing renal denervation.

Mochula O.V. – performing cardiac magnetic resonance imaging.

Usov V.Yu. – investigator responsible for cardiac magnetic resonance imaging study.

Information about the authors

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Viktor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-4008-4021.

Email: pekarski@cardio-tomsk.ru.

довательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

Email: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

Email: manankovalera@mail.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник. отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

Мочула Ольга Витальевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7502-7502.

Email: mochula.olga@gmail.com.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7978-5514

Email: ussov1962@yandex.ru.

 **Ситкова Екатерина Сергеевна**, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

Tamara R. Ryabova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0001-6995-9875.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-8163-1618.

Olga V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0002-7502-7502.

E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Vladimir Yu. Usov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk. ORCID 0000-0001-7978-5514.

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

 **Ekaterina S. Sitkova**, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

Поступила 26.06.2019
Received June 26, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-136-142>
УДК 614.39

Актуальные проблемы программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

В.И. Перхов¹, О.В. Куделина²

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

²Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: обеспечение специалистов информацией о динамике нормативов Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также для принятия управленческих решений в сфере повышения эффективности здравоохранения.

Источники информации: данные Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, данные о нормативах медицинской помощи, содержащиеся в Программах государственных гарантий, утвержденных соответствующими постановлениями Правительства Российской Федерации, экспертные оценки, международные базы данных.

Результаты. Проведенное исследование показало, что расходы на оказание разных видов медицинской помощи по Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в 2019 г. в сравнении с предыдущим годом незначительно увеличились. При этом сумма финансового обеспечения бесплатного оказания видов медицинской помощи за счет государственных источников финансирования в 2019 г. составляет 1,98 трлн руб., а планируемый консолидированный бюджет здравоохранения должен составить в 2019 г. не менее 3,12 трлн руб. Таким образом, несмотря на распространенное мнение о дефицитности Программы, проведенные расчеты указывают, что на макроуровне нет дефицита финансирования Программы, включая базовую программу обязательного медицинского страхования (ОМС). Изложенные в статье материалы свидетельствуют о необходимости перемен в системе, характере, методах государственного управления и властной деятельности в сфере здравоохранения. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в существующем виде дезориентирует население и медицинских работников, вызывает негативную оценку качества и эффективности управления в отрасли. Авторы утверждают, что необходимо культивировать такой подход к организации оказания медицинской помощи, в котором главным объектом является пациент, а целью деятельности и главным экономическим критерием принятие или одобрение пациентом изменений в состоянии своего здоровья в результате полученной медицинской помощи. Этот подход подразумевает наиболее полное обеспечение прав человека в связи с медицинским воздействием, клиническую и экономическую целесообразность и безопасность лечебно-диагностического процесса.

Выводы. Отсутствие дефицита финансирования Программы в России сочетается с частными расходами на здравоохранение, сопоставимыми по объему с государственными затратами, обострением проблемы качества медицинской помощи.

Ключевые слова:	программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, обязательное медицинское страхование, финансирование медицинской помощи.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Для цитирования:	Перхов В.И., Куделина О.В. Актуальные проблемы программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):136–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-136-142 .

Куделина Ольга Владимировна, e-mail: koudelina@ngs.ru.

Current problems of the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens

Vladimir I. Perkhov¹, Olga V. Kudelina²

¹ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. The study aimed to provide the specialists with information on the dynamics of regulations of the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens and to facilitate managerial decision-making in increasing health care efficiency.

Information sources. Data from the Federal State Statistics Service of the Russian Federation, data on medical care regulatory requirements contained in the State Guarantee Programs approved by relevant resolutions of the Government of the Russian Federation, expert assessments, and international databases were used in this study.

Results. The study showed that the cost of providing different types of medical care according to the state guarantees of free medical care to the citizens in 2019 increased insignificantly in comparison with the previous year. At the same time, the amount of financial support for the free provision of types of medical care at the expense of public funding sources was 1.98 trillion rubles in 2019. In contrast, the planned consolidated healthcare budget should be no less than 3.12 trillion rubles in 2019. Therefore, despite the widespread opinion about the scarcity of the program, the calculations indicate that there is no funding shortage for the program at the macro level, including the basic program of compulsory health insurance (CHI). The materials presented in the article indicate the need for changes in the system, character, and methods of public administration and authority activities in the field of healthcare. The program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens in the current form disorients the population and medical workers and causes a negative assessment of the quality and effectiveness of healthcare management. The authors argue that it is necessary to cultivate such an approach to the organization of medical care, in which the main object is the patient. Meanwhile, the purpose of the activity and the main economic criterion is the adoption or approval of changes by the patient considering his/her health as a direct result of the medical care received. This approach implies the fullest enjoyment of human rights concerning health, clinical and economic feasibility, and the safety of diagnostic and treatment processes.

Conclusions. The absence of scarcity in the funding of the program in Russia is combined with private health expenditure of comparable volume with public spending as well as with the aggravation of health care quality problems.

Keywords:	program on state guarantees to deliver free medical care, compulsory health insurance, financing of medical care.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Perkhov V.I., Kudelina O.V. Current problems of the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):136–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-136-142 .

Введение

В настоящее время в России практически полностью сформировалась одноканальная модель финансирования гарантированной населению бесплатной медицинской помощи со многими частными страховыми медицинскими организациями, выполняющими функции плательщиков медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) [1–3].

Система ОМС является формой социальной защиты прав граждан и обеспечивается программами ОМС. Первая программа ОМС (базовая) появилась в России в

1992 г. в период системной дезинтеграции в народном хозяйстве и была сформирована в рамках существующего правового поля РСФСР [4, 5]. Тогда же была создана правовая основа ОМС в дополнение к бюджетной системе. Попытки внести в данную сферу значимые институциональные изменения, переход от доминирования государственной медицины к ее страховой модели не дали сразу ожидаемых результатов и только ухудшили общее состояние института здравоохранения [6]. Реальные затраты медицинских организаций оставались

выше, чем объемы их финансирования из государственных источников. Население продолжало из личных средств возмещать дефицит финансирования системы здравоохранения. С целью легализации и ограничения платных медицинских услуг в 1996 г. Правительство Российской Федерации утвердило «Правила предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями» [7]. Ожидалось, что одновременно с введением Правил произойдут изменения организационно-правовых форм учреждений, расширение их хозяйственной самостоятельности, уменьшение зоны компетенции хозяйственно-властных структур, однако эффект оказался обратным: государственные учреждения здравоохранения стали развивать практики взимания соплатежей с населения. В 1998 г. Программа ОМС стала составной частью «Программы бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи» (далее – Программа), утверждаемой ежегодно Правительством Российской Федерации. Вместе с тем на протяжении всего периода действия Программы и до настоящего времени сохраняется коллизия между всеохватностью государственных гарантий и развитием практик оплаты населением медицинской помощи, виды которой включены в государственные гарантии. Деятельность страховых медицинских организаций не смогла существенно повлиять на эффективность использования средств ОМС. Все изложенное определяет актуальность исследования и анализа показателей Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи с целью повышения эффективности здравоохранения.

Цель статьи: обеспечение специалистов (руководителей, разработчиков политики здравоохранения) информацией о динамике нормативов Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также для принятия управленческих решений в сфере повышения эффективности здравоохранения.

Источники информации. Информационной базой, обеспечивающей достоверность результатов исследования, являются данные Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, данные о нормативах медицинской помощи, содержащиеся в

Программах государственных гарантий, утвержденных соответствующими постановлениями Правительства Российской Федерации [8, 9], экспертные оценки, международные базы данных, а также материалы монографических исследований и периодической печати, в том числе размещенные в сети Интернет.

Результаты

Наличие объемных и финансовых подушевых нормативов позволяет рассчитать размер финансового обеспечения объемов медицинской помощи, которые в рамках Программы государственных гарантий подлежат предоставлению населению за счет средств бюджетов и ОМС (таблица).

Подушевой норматив объема медицинской помощи в 2019 г. в сравнении с 2018 г. на медицинскую помощь в амбулаторных условиях при обращении снизился как за счет средств ОМС, так и за счет бюджета (см. таблицу). Также снизился норматив объема специализированной медицинской помощи за счет бюджетных средств. Увеличился норматив на медицинскую помощь в амбулаторных условиях при посещении с профилактической целью за счет всех источников финансирования. На скорую и паллиативную медицинскую помощь, медицинскую помощь в амбулаторных условиях при оказании неотложной помощи, а также на медицинскую помощь в условиях дневного стационара объемный норматив не изменился.

Норматив затрат на единицу объема медицинской помощи в 2019 г. по сравнению с 2018 г. увеличился на все виды медицинской помощи, но не равномерно. Это отразилось на интенсивности роста объемов финансирования видов медицинской помощи. Наиболее интенсивно объем финансирования медицинской помощи вырос за счет средств ОМС в условиях дневных стационаров и в амбулаторных условиях при посещениях с профилактической целью (почти на 40%). Объемы финансирования других видов медицинской помощи увеличились не столь значительно на 4,04,8% (см. таблицу).

Изменения нормативов (рис. 1) повлияли на структурные характеристики расчётных размеров финансирования и объемов оказания разных видов медицинской помощи.

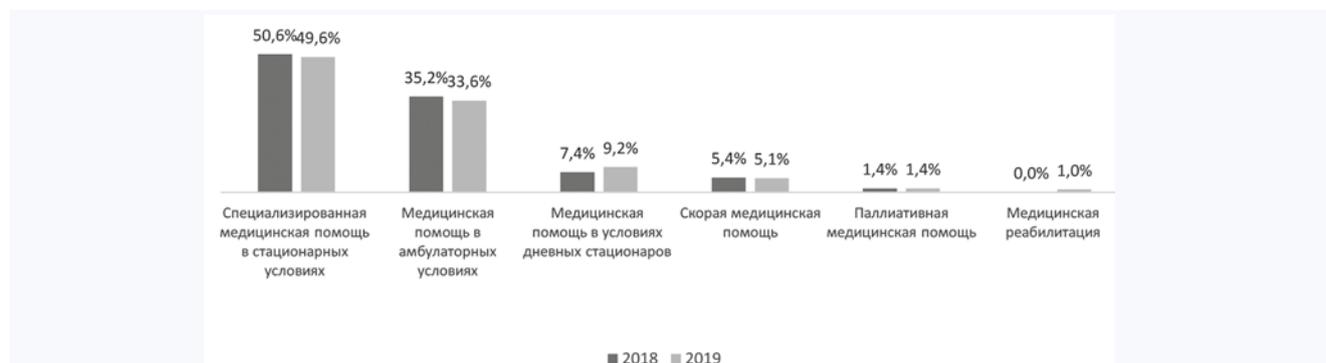


Рис. 1. Удельный вес плановых объемов финансирования видов медицинской помощи, предоставляемой по Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (средства ОМС и бюджета)

Fig.1. The proportion of planned budgeting for types of medical care provided under the program on state guarantees to deliver free medical care to the citizens (CHI and budget funds)

Таблица. Нормативы и расчет суммы финансового обеспечения Программы бесплатного оказания гражданам видов медицинской помощи в 2018 и 2019 гг. *
Table. Standards and calculation of the amount of financial support for the program of free provision of medical care to the citizens in 2018 and 2019.

Вид медицинской помощи / Types of medical care	Ед. измерения объема медицинской помощи / Unit mea- sure of medical care	Источник финансирования / Funding source	Подушевой норматив объема медицинской помощи / Capitation standard rate of medical care		Рост/убыль, % growth / decline, %		Норматив затрат на единицу объема медицинской помощи, руб. / Standard of expenditures on a unit of medical care, rubles		Рост/убыль, % growth / decline, %		Сумма финансового обеспечения Программы, млрд. руб. ** / Total sum of program funding, RUB bn		Рост/убыль, % growth / decline, %	
			2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019		
Скорая медицинская помощь / Emergency medical care	Вызов / Call	Средства ОМС / CHI funds	0,300	0,300	-	-	2224,6	2314	4,0	4,0	98011,2	101904,2	4,0	
Медицинская помощь в амбулаторных условиях / Outpatient care	Обращение с лечебной целью / Office visit Посещение для оказания неотложной мед. помощи / Visit to provide emer- gency medical care	Средства ОМС / CHI funds	1,980	1,770	-10,6	-	1267,7	1314,8	3,7	3,7	368624,6	341617,8	-7,3	
		Бюджетные средства / Budget funds	0,200	0,144	-28,0	-	1217,9	1277,3	4,9	4,9	35772,1	26999,9	-24,5	
Медицинская помощь в условиях дневных стационаров / Inpatient care	Посещение с профи- лактической целью / Preventive care visit	Средства ОМС / CHI funds	0,560	0,560	-	-	579,3	601,4	3,8	3,8	47642,5	49437,8	3,8	
		Бюджетные средства / Budget funds	2,350	2,880	22,6	4,3	452,5	473,8	4,7	4,7	144950,5	200306,5	38,2	
Специализированная медицинская помощь в стационарных условиях / Specialized inpatient care	Случай лечения / Treatment case	Средства ОМС / CHI funds	0,060	0,062	3,3	0,0	14619,5	19266,1	31,8	31,8	128820,9	175344,9	36,1	
		Бюджетные средства / Budget funds	0,004	0,004	0,0	0,0	12442,1	13045,5	4,8	4,8	7309,0	7660,0	4,8	
Паллиативная медицинская помощь / Palliative medical care	Случай госпитализации / Hospitalization case	Средства ОМС / CHI funds	0,172	0,174	1,2	-8,8	29910,7	32082,2	7,3	7,3	757077,8	821472,2	8,5	
		Бюджетные средства / Budget funds	0,016	0,015	-8,8	-	72081,3	75560,8	4,8	4,8	169373,4	161941,0	-4,4	
Медицинская реабилитация / Medical rehabilitation	Случай госпитализации / Hospitalization case	Средства ОМС / CHI funds	X	0,004	-	-	1929,9	2022,9	4,8	4,8	26075,1	27319,3	4,8	
Итого сумма финансового обеспечения Программы, в том числе: / Total sum of program funding														
Средства ОМС / CHI funds												1830174,9	1981556,9	8,3
Средства бюджета / Budget funds												1545127,5	1710432,9	10,7
												285047,3	271124,0	-4,9

Примечание: * – нормативы указаны в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг.», Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг.»; ** – расчеты исходят из числа застрахованных в 2018 г. – 146,85 млн человек, в 2019 г. – 146,79 млн человек.

Note: * – the standards are provided according to the resolution of the Government of the Russian Federation No. 1492 from December 8, 2017, about the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2018 and planned periods of 2019 and 2020; the resolution of the Government of the Russian Federation No. 1506 from December 10, 2018, about the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2019 and planned periods of 2020 and 2021; ** – estimations based on the number of insured persons in 2018 (146.85 million people) and in 2019 (146.79 million people).

Удельный вес плановых объемов финансирования медицинской помощи в условиях дневных стационаров увеличился в 2019 г. в сравнении с 2018 г. на 1,8 процентных пункта (см. рис. 1). При этом объем финансирования снизился в отношении медицинской помощи в стационарных условиях (на 1 процентный пункт), в амбулаторных условиях (на 1,6 процентных пункта), в условиях скорой медицинской помощи (на 0,2 процентных пункта). Доля расходов, планируемых на паллиативную медицинскую помощь, не изменилась. Впервые в 2019 г. в Программе выделены расходы на медицинскую реабилитацию, которые составили 1,0% от общих расходов на реализацию Программы.

Суммарные расходы на оказание видов медицинской помощи по Программе в 2019 г. в сравнении с предыдущим годом увеличились на 8,3% и составили 1981,6 млрд руб., причем рост обеспечен средствами ОМС, которые возросли по сравнению с 2018 г. на 10,7% (+165,3 млрд руб.), тогда как расходы бюджетов субъектов Российской Федерации, наоборот, снизились на 4,91% (–13,9 млрд руб.). В итоге в 2019 г. доля средств ОМС составила 86,3% от суммарного объема финансирования Программы, что на 2% больше, чем в 2018 г.

Обсуждение

Основная функция любой системы здравоохранения – сохранение, восстановление и укрепление здоровья людей прежде всего путем оказания разных видов медицинской помощи. Проведенное исследование показало, что расходы на оказание разных видов медицинской помощи по Программе в 2019 г. в сравнении с предыдущим годом незначительно увеличились. Сумма финансового обеспечения бесплатного оказания видов медицинской помощи за счет государственных источников финансирования в 2019 г. составляет 1,98 трлн руб., а планируемый консолидированный бюджет здравоохранения должен составить в 2019 г. не менее 3,12 трлн руб. [10]. Таким образом, несмотря на распространенное мнение о дефицитности Программы, проведенные расчеты указывают, что на макроуровне дефицита финансирования Программы, включая базовую программу ОМС, нет.

Росстат сообщает об оказании в 2017 г. платных медицинских услуг населению Российской Федерации на сумму 626,6 млрд руб., что составляет примерно 20% от объема консолидированного бюджета здравоохранения страны в этом же году [11]. Международные источники указывают на другие объемы частных расходов на здравоохранении в России. Согласно данным Global Health Expenditure Database (WHO), в России доля частных расходов на здравоохранение (включая добровольное медицинское страхование ДМС) в течение последних лет составляет около 40% от суммарных текущих расходов на здравоохранение, которые оцениваются в течение 2010–2016 гг. на уровне 5,0–5,3% от валового внутреннего продукта (ВВП) [12]. Согласно данным, размещенным на портале TrendEconomy.ru (международные статистические и финансово-экономические данные), личные сред-

ства граждан в России составляют в течение последних пяти лет почти половину всех расходов на здравоохранение. При этом в таких странах, как Германия, Норвегия, Франция, граждане участвуют в расходах на здравоохранение в размере не более чем 10–15% [13].

По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (2017) по исследованию оценок услуг, предоставляемых по полису ОМС, и состояния здравоохранения в целом, с требованием оплатить медицинские услуги или лекарственные препараты, которые должны предоставляться бесплатно, лично сталкивались 30% россиян [14]. По мнению 28% опрошенных, проблемы финансирования здравоохранения из государственных источников в необходимом объеме должны решаться в первую очередь. При этом 86% граждан признают, что получить качественную медицинскую помощь в нашей стране могут лишь те, у кого есть деньги. Это мнение разделяют респонденты всех групп вне зависимости от достатка или размера населенного пункта [14, 15].

Рост частных расходов сопровождается сокращением имущества государственной системы здравоохранения, ухудшением качества медицинской помощи. В период с 2015 по 2018 гг. коечный фонд круглосуточных стационаров сократился на 52,2 тыс. коек (с 1097,1 до 1054,5 тыс. в 2018 г.), а общебольничная летальность увеличилась с 1,71 до 1,80% [16]. Несмотря на сокращение числа случаев госпитализаций с 30,4 млн в 2015 г. до 29,8 в 2018 г., число умерших в стационарах растет. В целом по России в 2018 г. умерли при оказании больничной помощи на 31,0 тыс. человек больше, чем в предыдущем году. Изложенное позволяет утверждать, что сравнительно высокий удельный вес расходов населения на здравоохранение в России в сравнении с другими странами обусловлен причинами, которые связаны не только (возможно, и не столько) с дефицитом государственного финансирования Программы, сколько со стремлением людей получить за деньги более качественную медицинскую помощь.

При планировании финансовых показателей гарантированной медицинской помощи разработчики Программы запланировали в 2019 г. в сравнении с предыдущим годом снижение расходов на наиболее затратную медицинскую помощь, оказываемую в условиях круглосуточного стационара. При этом увеличение объемов финансирования коснулось только деятельности дневных стационаров. Объемы финансирования медицинской помощи в амбулаторных условиях запланировано снизить на 1,6 процентных пункта, что не укладывается в логику развития стационарозамещающих технологий.

Безусловно, необходимо упомянуть также одну из основных причин декларативности государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи – это низкая эффективность региональных систем здравоохранения, обусловленная неэффективностью управления [1, 17, 18].

Основная часть государственного финансирования медицинских организаций осуществляется через систему ОМС. Вместе с тем серьезная проблема заключается

в самой системе ОМС. Система ОМС в России – единственная часть системы государственного социального страхования, которая пользуется услугами частных финансовых посредников. Огромная часть государственных финансов проходит через счета частных страховых организаций, открытых в коммерческих банках. При этом Федеральный фонд ОМС выполняет фактически функции финансирования распределительного социального обеспечения, не являясь ни органом социального страхования, ни субъектом бюджетного планирования; он является единственным федеральным внебюджетным государственным фондом, имеющим двухуровневую структуру.

Несмотря на принятие в 2011 г. Федерального закона, расширяющего полномочия государственных медицинских организаций [19], руководители этих организаций остаются в жесткой зависимости от региональных властей, они вынуждены придавать приоритетное значение результатам взаимодействия с работниками вышестоящих органов отраслевого управления, а не клиническим результатам работы [20]. Вся система остается жестко зарегулирована, что не оставляет государственной медицинской организации возможности для маневра, не позволяет перейти от финансирования по статьям расходов к финансированию по целям, ради которых она создана.

Заключение

Государственные гарантии бесплатного оказания медицинской помощи остаются, пожалуй, самым неопределенным видом государственных гарантий, а расчет финансового обеспечения Программы этих гарантий остается крайне сложной проблемой. На наш взгляд,

сложность заключается в том, что не детализированный понятийный аппарат, в результате людям непонятно, что именно гарантирует Программа. Нет нормативных правовых актов, позволяющих планировать территориальную сеть медицинских организаций с учетом медико-демографических, географических и экономических характеристик регионов.

Система здравоохранения в России существует за счет соплатежей как государства, так и населения, поэтому остается открытым вопрос о том, являются ли платежи населения из личных средств за медицинские услуги в бюджетных медицинских учреждениях настолько вредными для системы, что с ними нужно бороться самыми радикальными способами, вплоть до запрета. В этой связи наиболее рациональными представляются меры, направленные на легализацию платежей граждан и обеспечение качества медицинской помощи.

В целом изложенные материалы свидетельствуют о необходимости перемен в системе здравоохранения, характере, методах государственного управления и властной деятельности в сфере государственных гарантий оказания медицинской помощи. В существующем формате Программа государственных гарантий медицинской помощи дезориентирует население и медицинских работников, вызывает негативную оценку качества государственного управления в отрасли. Необходимо культивировать такой подход к организации оказания медицинской помощи, в котором главным объектом является пациент, а целью деятельности и главным критерием принятие или одобрение пациентом изменений в состоянии своего здоровья в результате полученной медицинской помощи.

Литература

1. Российское здравоохранение в новых экономических условиях: вызовы и перспективы: доклад НИУ ВШЭ по проблемам развития системы здравоохранения; рук. авт. колл. С.В. Шишкин. М.: Издательский дом Высшей школы экономики; 2017:84.
2. Перхов В.И., Обухова О.В., Базарова И.Н., Горин С.Г. Организация и результаты мониторинга медико-экономических показателей высокотехнологичной медицинской помощи. *Менеджер здравоохранения*. 2016;1:8–13.
3. Гринкевич Л.С., Банин С.А. Одноканальное финансирование: из прошлого в будущее здравоохранения России. *Финансы и кредит*. 2016;33(705):2–20.
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 23 января 1992 г. № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР “О медицинском страховании граждан в РСФСР”».
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 23 января 1992 г. № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР “О медицинском страховании граждан в РСФСР”».
6. Габуева Л.А., Шипова В.М., Александрова О.Ю. Экономические основы российского здравоохранения. Институциональная модель; под общ. ред. Л.А. Габуевой. М.: Издательский дом «Дело» РАНХиГС; 2012:326.
7. Постановление Правительства РФ от 13 января 1996 г. № 27 «Об утверждении Правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями» (утратило силу).
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».
10. Отчетность по исполнению бюджетов. Консолидированный бюджет Российской Федерации и бюджетов государственных внебюджетных фондов. URL: <https://roskazna.ru/ispolnenie-byudzheto/> (28.07.2019).
11. Российский статистический ежегодник. 2018. М.: Росстат; 2018:694.
12. База данных ВОЗ Global Health Expenditure Database. URL: <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/ru> (28.07.2019).
13. Портал открытых данных TrendEconomy. URL: <http://trendeconomy.ru/> (28.07.2019).
14. Эффективность российского здравоохранения и система ОМС. Опрос ВЦИОМ, 2017. URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=8790> (28.07.2019).
15. «Противостояние логик»: врач, пациент и власть в условиях реформирования системы здравоохранения: сводный аналитический отчет. М.: Левада-центр; 2016:60.
16. База данных ЦНИИОВЗ. Сводные по России формы государственной статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2015–2018 гг. URL: <https://mednet.ru/> (28.07.2019).
17. Куделина О.В., Еремина С.Л. Эффективность регионального здравоохранения. *Экономика региона*. 2016;12(1):211–225. DOI: 10.17059/2016-1-16.
18. Еремина С.Л., Куделина О.В. Эффективность системы здравоохранения. Региональный аспект. *Общество и экономика*. 2014;4: 141–157.

19. Федеральный закон от 08.05.2010 № 83-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием правового положения государственных (муниципальных) учреждений».

20. Мирошникова Ю.В. Руководящие кадры здравоохранения и организационно-управленческие технологии подготовки резерва: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019:36.

References

1. Russian healthcare in the new economic environment: challenges and prospects: report of the HSE on the development of the healthcare system; hands; edit. S.V. Shishkin. Moscow: Publishing House of the Higher School of Economics; 2017:84 (In Russ.).
2. Perkhov V.I., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Gorin S.G. Organization and results of monitoring medical and economic indicators of high-tech medical care. *Health Manager*. 2016;1:8–13 (In Russ.).
3. Grinkevich L.S., Banin S.A. Single-channel financing: from the past to the future of Russian healthcare. *Finance and Credit*. 2016;33(705):2–20 (In Russ.).
4. Decree of the Government of the Russian Federation of January 23, 1992 No. 41 “On measures to implement the Law of the RSFSR” On medical insurance of citizens in the RSFSR” (In Russ.).
5. Decree of the Government of the Russian Federation of January 23, 1992 No. 41 “On measures to implement the Law of the RSFSR” On medical insurance of citizens in the RSFSR” (In Russ.).
6. Decree of the Government of the Russian Federation of January 23, 1992 No. 41 “On measures to implement the Law of the RSFSR” On medical insurance of citizens in the RSFSR” (In Russ.).
7. Gabueva L.A., Shipova V.M., Alexandrova O.Yu. The economic foundations of Russian health care. Institutional model; edit. L.A. Gabueva. Moscow: Publishing House “Delo” RANKhiGS; 2012:326 (In Russ.).
8. Decree of the Government of the Russian Federation of January 13, 1996 No. 27 “On the approval of the Rules for the provision of paid medical services to the population by medical institutions” (no longer valid) (In Russ.).
9. Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No. 1492 “On the State Guarantee Program for the free provision of medical care to citizens for 2018 and for the planning period of 2019 and 2020” (In Russ.).

10. Decree of the Government of the Russian Federation dated December 10, 2018 No. 1506 “On the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Assistance to Citizens for 2019 and for the Planning Period 2020 and 2021” (In Russ.). URL: <https://roskazna.ru/ispolnenie-byudzheto> (28.07.2019).
11. Russian statistical yearbook. 2018. Moscow: Rosstat; 2018:694 (In Russ.).
12. WHO Global Health Expenditure Database. URL: <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/ru> (07.28.2019) (In Russ.).
13. The portal of open data TrendEconomy. URL: <http://trendeconomy.ru/> (07.28.2019) (In Russ.).
14. The effectiveness of Russian health care and the compulsory health insurance system. VTsIOM; 2017. URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=8790> (07.28.2019) (In Russ.).
15. “Confrontation of logics”: a doctor, a patient and the authorities in the context of reforming the healthcare system: a consolidated analytical report. Moscow: Levada Center; 2016:60 (In Russ.).
16. Database TsNIIOBZ. Consolidated in Russia forms of state statistical reporting No. 30 “Information about the medical organization for 2015–2018”. URL: <https://mednet.ru/> (07.28.2019) (In Russ.).
17. Kudelina O.V., Eremina S.L. The effectiveness of regional health. *The Economy of the Region*. 2016;12(1):211–225. DOI: 10.17059 / 2016-1-16 (In Russ.).
18. Eremina S.L., Kudelina O.V. Health system performance. The regional aspect. *Society and Economics*. 2014;4:141–157 (In Russ.).
19. Federal Law of 08.05.2010 No. 83-ФЗ “On Amending Certain Legislative Acts of the Russian Federation in Connection with the Improvement of the Legal Status of State (Municipal) Institutions” (In Russ.).
20. Miroshnikova Yu.V. Leading cadres of health care and organizational and managerial technologies for training the reserve: Author. Dis. ... Dr. Med. Sciences. Moscow; 2019:36 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Перхов В.И. – разработка концепции исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Куделина О.В. – разработка дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, получение, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Перхов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. ORCID 0000-0002-4134-3371.

E-mail: perkhov@mednet.ru.

Куделина Ольга Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2921-3272.

E-mail: koudelina@ngs.ru.

Куделина Ольга Владимировна, e-mail: koudelina@ngs.ru.

Information on author contributions

Perkhov V.I. – development of research concept, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Kudelina O.V. – development of research design, revision of essential intellectual content, analysis and interpretation of data, and preparation of the text of the article.

Information about the authors

Vladimir I. Perkhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. ORCID 0000-0002-4134-3371.

E-mail: perkhov@mednet.ru.

Olga V. Kudelina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Care and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2921-3272.

E-mail: koudelina@ngs.ru.

Olga V. Kudelina, e-mail: koudelina@ngs.ru.

Поступила 10.10.2019

Received October 10, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-143-148>
УДК 616.1-039.4-07-053.8:314.14](470.324)

Анализ заболеваемости взрослого населения Воронежа болезнями системы кровообращения

Н.М. Колягина, Т.А. Бережнова, Я.В. Кулинцова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации,
394036, Российская Федерация, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Аннотация

Цель: проанализировать показатели заболеваемости взрослого населения отдельными болезнями системы кровообращения (БСК) на территории Воронежа.

Материал и методы. Основным источником информации для оценки уровня заболеваемости служили медико-статистические данные об обращаемости населения за медицинской помощью, отражаемые в форме государственной статистической отчетности медицинских организаций № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», за 2014–2018 гг. С целью возможности территориального сравнения уровней заболеваемости были рассчитаны относительные показатели на 1000 населения соответствующего возраста (взрослые). Динамика показателей оценивалась по темпу прироста заболеваемости в последний (2018 г.) год по отношению к году начала анализируемого периода (2014 г.) по интенсивным показателям заболеваемости.

Результаты. В структуре БСК в Воронеже лидируют болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, – 51,8%, цереброваскулярные болезни – 18,1%, ишемические болезни сердца – 16,8%. Результаты анализа показателей заболеваемости взрослого населения отдельными БСК на внутригородских территориях Воронежа показали значительные интервалы их значений. Установлено, что по отношению к 2014 г. отмечается рост заболеваемости взрослого населения Воронежа БСК: темпы прироста по числу случаев обращений за медицинской помощью составили 14,65%; с диагнозом, установленным впервые в жизни, – 14,05%.

Заключение. Знание информации о заболеваемости взрослого населения на отдельных внутригородских территориях позволяет аргументированно оптимизировать ресурсы городской системы здравоохранения для улучшения доступности и повышения качества оказания медицинской помощи взрослому населению с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на догоспитальном этапе.

Ключевые слова:	болезни системы кровообращения, взрослое население, заболеваемость, медицинская помощь.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Для цитирования:	Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости взрослого населения Воронежа болезнями системы кровообращения. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):143–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-143-148 .

The analysis of circulatory system morbidity in adult population in the city of Voronezh

Nataliya M. Kolyagina, Tatyana A. Berezhnova, Yana V. Kulintsova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Abstract

Aim. To analyze the incidence rates of certain cardiovascular diseases in the adult population of Voronezh.

✉ Кулинцова Яна Викторовна, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Material and Methods. The primary source of information for the assessment of incidence rates was medical-statistical data on healthcare encounters in the form of state statistics reports of medical organizations No. 12 “Information on the number of diseases recorded in patients living in the service area of the medical organization” for the 2014–2018 period. To provide an opportunity for territorial comparison of incidence rates, the relative indicators were calculated per 1000 population of the corresponding age (adults). The indicator dynamics were estimated by the rate of incidence increase in the last year (2018) relative to the first year of the period analyzed (2014) according to the intensive morbidity indicators for each age group.

Results. Diseases, characterized by high blood pressure (51.8%), including cerebrovascular diseases (18.1%) and ischemic heart disease (16.8%) were predominant in the structure of circulatory system diseases in the city of Voronezh. The incidence rate analysis of certain cardiovascular diseases in the adult population in the intra-city areas of Voronezh showed significant variations. The study demonstrated an increase in the incidence of circulatory system diseases in adults living in Voronezh relative to the corresponding value in 2014. The increase rate of medical care encounters was 14.65%, including the cases of diagnosis established for the first time in life (14.05%).

Conclusions. Knowledge of information on the incidence of diseases in adult population living in certain intra-city areas may allow to rationally optimize the resources of the urban healthcare system to improve the availability and quality of medical care for adults with cardiovascular diseases at the pre-hospital stage.

Keywords:	diseases of the circulatory system, adult population, morbidity, medical care, Voronezh.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Kulintsova Y.V. The analysis of circulatory system morbidity in adult population in the city of Voronezh. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):143–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-143-148 .

Введение

В настоящее время система, обеспечивающая доступность медицинской помощи, ее эффективность, объем и качество медицинских услуг, должна соответствовать современным требованиям и потребностям населения. В свою очередь, улучшение показателей общественного здоровья населения (снижение заболеваемости, инвалидности, смертности и увеличение продолжительности жизни) остается приоритетным направлением, стоящим перед здравоохранением [1–3].

Болезни системы кровообращения (БСК) на протяжении последних десятилетий занимают лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, в том числе и в России [4]. Ежегодно растут экономические потери вследствие не снижающихся показателей смертности (занимают первое место в структуре общей смертности 40,5%) населения от БСК, что обуславливает необходимость поиска новых путей совершенствования медицинской помощи, оказываемой пациентам кардиологического профиля [5].

Оптимизация ресурсов городской системы здравоохранения на основе информации о заболеваемости населения отдельных внутригородских территорий позволит на догоспитальном этапе улучшить доступность и повысить качество оказания медицинской помощи населению с БСК [6, 7].

Цель исследования: проанализировать показатели заболеваемости взрослого населения отдельными БСК на территории Воронежа.

Материал и методы

Основным источником информации для оценки уровня заболеваемости служили медико-статистические данные об обращаемости населения за медицинской помощью, отражаемые в форме государственной статистической отчетности медицинских организаций № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», за 2014–2018 гг. С целью возможности территориального сравнения уровней заболеваемости были рассчитаны относительные показатели на 1000 населения соответствующего возраста (взрослые). Динамика показателей оценивалась по темпу прироста заболеваемости (Тп, %) в последний (2018 г.) год по отношению к году начала анализируемого периода (2014 г.) в возрастной группе по интенсивным показателям заболеваемости.

На основе алгоритма регрессионного анализа построен временной тренд числа случаев болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, свидетельствующий о тенденции возрастания анализируемого показателя. Рассчитан коэффициент достоверности аппроксимации R^2 , показывающий степень соответствия трендовой модели исходным данным. Его значение может лежать в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе R^2 к 1, тем точнее модель описывает имеющиеся данные.

Ранжирование внутригородских территорий – зон обслуживания городских поликлиник по уровню заболеваемости населения БСК проведено в два этапа:

1) оценка однородности вариационного ряда показателей за 5 лет; 2) расчет среднего многолетнего уровня (M) заболеваемости, его среднего квадратического отклонения (σ) и определение границ интервалов по трем уровням (высокий, средний, низкий) с использованием специально разработанной для его реализации в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко компьютерной программы «Построение оценочных шкал для ранжирования показателей заболеваемости населения».

Результаты и обсуждение

БСК в структуре причин смертности населения городского округа Воронежа, несмотря на реализацию федеральных и региональных программ, направленных на повышение уровня кардиологической помощи и снижение смертности населения, продолжают занимать лидирующее место: по последним опубликованным данным, их доля в структуре общей смертности составляет 40,5% (рис. 1), а показатель смертности по данной причине в последние 5 лет (2014–2018 гг.) варьирует от 9,3 случаев на 1000 населения в возрастной группе 55–59 лет до 128,6 случаев на 1000 населения в возрасте 85 лет и более.

Проводя анализ общей заболеваемости взрослых по Воронежу, следует отметить, что сердечно-сосудистая патология устойчиво занимает четвертое ранговое место (от 11,1 до 12,5% в структуре общей заболеваемости за 2014–2018 гг.) после болезней органов дыхания, травм и отравлений, болезней мочеполовой системы.

Одним из значимых показателей, необходимых для совершенствования системы здравоохранения, повышения качества и доступности медицинской помощи, является уровень заболеваемости населения.



Рис. 1. Структура причин смертности населения городского округа Воронежа (2017 г.)

Fig. 1. The structure of causes of death for the population residing in the urban district of Voronezh (2017): 1 – neoplasms; 2 – circulatory diseases; 3 – respiratory diseases; 4 – accidents, poisoning, and injuries; 5 – other causes.

Данный показатель определяется на основе результатов анализа сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Он формируется на основе данных обращаемости за медицинской помощью.

Нами были рассчитаны интенсивные показатели числа случаев заболеваний на 1000 человек соответствующей возрастной группы (взрослые), а также средний многолетний уровень (СМУ) заболеваемости. Динамика показателей оценивалась по темпу прироста заболеваемости (Тп, %) в последний (2018 г.) год по отношению к году начала анализируемого периода (2014 г.) в каждой группе по интенсивным показателям заболеваемости (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость населения городского округа Воронежа болезнями системы кровообращения (показатель на 1000 населения соответствующего возраста)

Table 1. Incidence of circulatory system diseases in the population of the urban district of Voronezh (per 1,000 population of the corresponding age)

Возрастная группа Age group	Годы Years					Средний многолетний уровень, $M \pm m$ Long-term average value	Темп прироста к 2014 г. Rate of increase relative to 2014
	2014	2015	2016	2017	2018*		
Число случаев обращений с данным заболеванием (показатель на 1000 населения соответствующего возраста) Number of cases of medical care encounters (per 1,000 population of the corresponding age)							
Взрослое население (18 лет и старше) Adult population (18 years and older)	351,63	392,73	423,85	419,18	428,33	403,14 \pm 21,36	14,65
С диагнозом, установленным впервые в жизни (показатель на 1000 населения соответствующего возраста) Number of cases of medical care encounters with diagnosis established for the first time in life (per 1,000 population of the corresponding age)							
Взрослое население (18 лет и старше) Adult population (18 years and older)	41,32	47,25	48,25	47,58	51,22	47,12 \pm 2,40	14,05

Примечание: * – предварительная оценка без уточнения численности населения, обслуживающегося медицинской организацией в 2018 г.

Note: * – preliminary estimate without specifying size of population receiving services from the medical organization in 2018.

Установлено, что по отношению к 2014 г. отмечается рост заболеваемости взрослого населения городского округа Воронеж БСК: темпы прироста по числу случаев обращений за медицинской помощью составили 14,65%; с диагнозом, установленным впервые в жизни, – 14,05%.

В число отражаемых в форме № 12 случаев БСК (код по МКБ-10 пересмотра I00-I99) входят: острая ревматическая лихорадка (I00-I02), хронические ревматические болезни сердца (I05-I09), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I13), ишемические болезни сердца (I20-I25), легочная эмболия (I26), другие болезни сердца (I30-I51), цереброваскулярные болезни (I60-I69), болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (I80-I89) [13].

При анализе данных за 2014–2018 гг. установлено, что в структуре БСК в городском округе Воронеж среди взрослого населения лидируют болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, – 51,8%, цереброваскулярные болезни – 18,1%, ишемические болезни сердца – 16,8%, болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов – 3,5%, хронические ревматические болезни сердца – 0,4% (рис. 2).



Рис. 2. Структура болезней системы кровообращения по данным обращаемости населения за медицинской помощью в поликлинические учреждения городского округа Воронеж (усредненные данные за 2014–2018 гг.)

Fig. 2. The structure of the circulatory system diseases according to data on medical care encounters in outpatient institutions of the urban district of Voronezh (averaged data for 2014–2018): 1 – diseases characterized by high blood pressure; 2 – cerebrovascular diseases; 3 – ischemic heart disease; 4 – other cardiovascular diseases; 5 – diseases of the veins, lymphatic vessels, and lymph nodes; 6 – chronic rheumatic heart disease).

Другие учитываемые статистической формой заболевания сердечно-сосудистой системы (болезни сердца, в том числе острый и подострый эндокардит, острый мио-

кардит, кардиомиопатия, острая ревматическая лихорадка, легочная эмболия) составляют 9,5% в структуре БСК [14, 15].

В целом среди взрослого населения отмечается рост числа болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, с 158,79 до 229,67 случаев на 1000 населения ($T_p = 44,6\%$), что подтверждается высоким значением коэффициента аппроксимации ($R^2 = 0,88$) линейной математической модели (рис. 3).

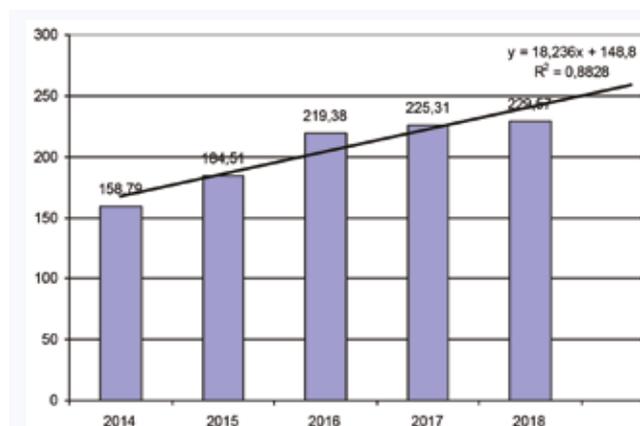


Рис. 3. Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, среди населения городского округа Воронеж (случаев на 1000 взрослого населения)

Fig. 3. Diseases characterized by high blood pressure among the population residing in the urban district of the city of Voronezh (cases per 1,000 adults).

В свою очередь, структура болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (I10–I13), представлена следующим образом: гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца) (I11) – 62,4%, эссенциальная гипертензия (I10) – 33,0%, гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек (I13) – 2,8%, гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек (I12) – 1,8%.

Заключение

Результаты анализа показателей заболеваемости взрослого населения отдельными БСК на внутригородских территориях городского округа Воронеж показали значительные интервалы их значений. Такие отличия показателей могут быть объяснены структурой возрастного состава населения той или иной территории, укомплектованностью медицинской организации кадрами, в том числе наличием или отсутствием кардиолога.

Знание информации о заболеваемости населения на отдельных внутригородских территориях позволяет аргументированно оптимизировать ресурсы городской системы здравоохранения для улучшения доступности и повышения качества оказания медицинской помощи населению с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на догоспитальном этапе.

Вышеизложенное обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований, в том числе изуче-

ние влияния комплекса факторов на обращаемость населения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы за медицинской помощью, анализ уровня медицинского обеспечения населения города (структура медицинских

организаций, укомплектованность и профессиональный уровень кадрового потенциала, распределение ресурсов здравоохранения по оказанию медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах) и др.

Литература

1. Сумин А.Н., Корок Е.В., Архипов О.Г. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных ИБС: гендерные особенности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(3):164–172. DOI: 10.18087/rhfj.2016.3.2229.
2. Байда А.В., Воронина Л.П., Кузнецова Н.Б., Михалюк Р.А. Болезни системы кровообращения и питание пожилых людей. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2018;4(97):91–94.
3. Шихова Ю.А., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости населения разных возрастных групп по данным обращаемости за медицинской помощью (на примере Белгородской области). *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2015;14(3):656–658.
4. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Аксельрод С.В., Бойцов С.А. Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):5–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-5-9.
5. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
6. Шихова Ю.А., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Клинико-социологическое исследование оказания скорой медицинской помощи больным с отдельными нозологиями. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(3):554–560.
7. Архипов О.Г., Сумин А.Н. Актуальные вопросы оценки состояния правого желудочка: роль гендерных и этнических особенностей,

- физических нагрузок. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(2):144–151.
8. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015;67(1):25–32.
9. Цыреторова С.С., Бардымова Т.П., Протасов К.В., Дониорова О.С., Мистяков М.В. Этнические особенности сахарного диабета и ишемической болезни сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;136(5):15–21.
10. Burroughs Peña M.S., Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. *Cardiol. Clin*. 2017;35(1):71–86. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.09.001.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10.
12. Cheadle A., Rosaschi M., Burden D., Ferguson M., Greaves B., Houston L. et al. A community-wide collaboration to reduce cardiovascular disease risk: the hearts of sonoma country initiative. *Prev. Chronic. Dis*. 2019;16:180596. DOI: 10.5888/pcd16.180596external icon.
13. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.108769.
14. Leong D.P., Joseph P.G., McKee M., Anand S.S., Teo K.K., Schwalm J.D. et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2017;121(6):695–710. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311849.
15. Khanji M.Y., Balawon A., Boubertakh R., Hofstra L., Narula J., Hunink M. et al. Personalized e-coaching in cardiovascular risk reduction: a randomized controlled trial. *Ann. Glob. Health*. 2019;85(1):107. DOI: 10.5334/aogh.2496.

References

1. Sumin A.N., Korok Ye.V., Arkhipov O.G. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease: gender characteristics. *J. Heart Fail*. 2016;17(3):164–172 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2016.3.2229.
2. Bajda A.V., Voronina L.P., Kuznetsova N.B., Mihaljuk R.A. Diseases of the circulatory system and nutrition of the elderly. *Questions of Organization and Informatization of Health Care*. 2018;4(97):91–94 (In Russ.).
3. Shikhova Yu.A., Berezhnova T.A., Kulintsova Ya.V. Analysis of morbidity in different age groups according to the medical referrals (on example of Belgorod region). *Systemic Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2015;14(3):656–658 (In Russ.).
4. Maslennikova G.Y., Oganov R.G., Axelrod S.V., Boytsov S.A. Reducing mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases in economies with high per capita income: the activity of not government institutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):5–9 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-5-9.
5. Boytsov S.A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Therapeutic Archive*. 2016;1(88):4–10 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
6. Shikhova Yu.A., Berezhnova T.A., Kulintsova Ya.V. Clinical and sociological study of the provision of emergency medical care to patients with separate nosologies. *Systemic Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2015;13(3):554–560 (In Russ.).
7. Arkhipov O.G., Sumin A.N. Topical issues in assessing the state of the right ventricle: the role of gender and ethnic characteristics, physical

- activity. *J. Heart Fail*. 2017;18(2):144–151 (In Russ.).
8. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015;67(1):25–32.
9. Tsyretorova S.S., Bardymova T.P., Protasov K.V., Donirova O.S., Mistyakov M.V. Ethnic features of diabetes and coronary heart disease. *The Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;136(5):15–21 (In Russ.).
10. Burroughs Peña M.S., Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. *Cardiol. Clin*. 2017;35(1):71–86. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.09.001.
11. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):5–10 (In Russ.).
12. Cheadle A., Rosaschi M., Burden D., Ferguson M., Greaves B., Houston L. et al. A community-wide collaboration to reduce cardiovascular disease risk: the hearts of sonoma country initiative. *Prev. Chronic. Dis*. 2019;16:180596. DOI: 10.5888/pcd16.180596external icon.
13. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.108769.
14. Leong D.P., Joseph P.G., McKee M., Anand S.S., Teo K.K., Schwalm J.D. et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2017;121(6):695–710. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311849.
15. Khanji M.Y., Balawon A., Boubertakh R., Hofstra L., Narula J., Hunink M. et al. Personalized e-coaching in cardiovascular risk reduction: a randomized controlled trial. *Ann. Glob. Health*. 2019;85(1):107. DOI: 10.5334/aogh.2496.



Информация о вкладе авторов

Колягина Н.М. – сбор и анализ литературных источников, подготовка текста статьи.

Бережнова Т.А. – разработка концепции, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Кулинцова Я.В. – подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Колягина Наталия Михайловна, соискатель кафедры общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии Института дополнительного профессионального образования, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: 89204515466@mail.ru.

Бережнова Татьяна Александровна, д-р мед. наук, доцент, декан фармацевтического факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8401-3460.

E-mail: berezhnova-tatjana@rambler.ru.

Кулинцова Яна Викторовна, ассистент кафедры фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4569-4766.

E-mail: kulintsova@mail.ru.

 **Кулинцова Яна Викторовна**, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Information on author contributions

Kolyagina N.M. – collection and analysis of literature data and preparation of the text of the article.

Berezhnova T.A. – concept development and final approval of the manuscript for publication.

Kulintsova Ya.V. – preparation of the text of the article.

Information about the authors

Nataliya M. Kolyagina, External Doctoral Candidate, Department of Public Health, Healthcare, Hygiene and Epidemiology, Institute for Continuing Professional Education, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

E-mail: 89204515466@mail.ru

Tatyana A. Berezhnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0002-8401-3460.

E-mail: berezhnova-tatjana@rambler.ru

Yana V. Kulintsova, Teaching Assistant, Department of Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0003-4569-4766.

E-mail: kulintsova@mail.ru

 **Yana V. Kulintsova**, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Поступила 13.07.2019

Received July 13, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-149-156>
УДК 613.731-055.1:577.112.856

Ассоциации распространенности атерогенных фракций липопротеидов и жизненного истощения у мужчин открытой популяции

М.М. Каюмова^{1,2}, А.А. Гакова^{1,2}, В.В. Гафаров²

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² 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»,
630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования: установление ассоциаций распространенности гипертриглицеридемии (ГТГ) и гипохолестеринемии липопротеидов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) с уровнями жизненного истощения (ЖИ) в неорганизованной популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось на неорганизованной популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири (на модели Тюмени). Репрезентативная выборка (мужчины 25–64 лет по четырем десятилетиям жизни) формировалась из избирательных списков граждан в количестве 1000 человек (респонс составил 85,0%). Для анализа триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП использованы данные кардиологического скрининга. Результаты тестирования ЖИ (низкий, средний, высокий уровень) оценивались по психосоциальным методикам программы ВОЗ MONICA-MOPSY, низкий уровень ЖИ относили к физиологической норме.

Результаты. В открытой популяции мужчин среднеурбанизированного города Западной Сибири исследованы средние уровни ТГ и ХС ЛПВП в широком возрастном диапазоне 25–64 лет. Определена распространенность ГТГ и гипо-ХС ЛПВП, которая составила 10,5 и 4,3% соответственно. Установлено, что показатели не формируют последовательного возрастного тренда в популяции. Стандартизованный по возрасту показатель ЖИ в обследованной популяции составил 54,5%, высокий уровень – 15,9%, средний уровень – 38,6%. В возрасте 55–64 лет высокий уровень ЖИ в 2–4 раза превышал таковой в младших возрастных группах. В открытой популяции у мужчин 25–64 лет ГТГ преобладала в группах с низким уровнем ЖИ, гипо-ХС ЛПВП – в группах со средним уровнем ЖИ.

Заключение. Таким образом, формирование и организация профилактических программ в условиях сибирских городов средней степени урбанизации могут быть основаны на полученных данных одномоментного эпидемиологического исследования, отражающих особенности распространенности дислипидемии в неорганизованной городской популяции на модели Тюмени и ее ассоциации с уровнями ЖИ.

Ключевые слова:	триглицериды, липопротеиды высокой плотности, жизненное истощение, взаимосвязи, открытая популяция, мужчины.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (выписка из протокола № 68 от 11.05.2015).
Для цитирования:	Каюмова М.М., Гакова А.А., Гафаров В.В. Ассоциации распространенности атерогенных фракций липопротеидов и жизненного истощения у мужчин открытой популяции. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):149–156. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-149-156 .

Associations of the prevalence of atherogenic lipoprotein fractions and vital exhaustion in men of open population

Marina M. Kayumova^{1, 2}, Anastasia A. Gakova^{1, 2}, Valery V. Gafarov²

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Aim. To elucidate the associations of the prevalence of hypertriglyceridemia (HTG) and high-density lipoprotein hypocholesterolemia (hypo-HDL-ChE) with the levels of vital exhaustion in an unorganized population of 25–64-year-old men in the moderately urbanized city of Western Siberia.

Material and Methods. A single-stage epidemiological study was conducted in an unorganized population of the moderately urbanized city of Western Siberia (the model of Tyumen). A representative sample of 1,000 people (25–64-year-old men in four decades of life) was formed based on the electoral lists of the citizens with the response rate of 85.0%. Cardiological screening data were used to analyze the levels of triglycerides and HDL cholesterol. The results of vital exhaustion assessment (low, moderate, or high level) were evaluated by the psychosocial methods of the WHO MONICA-MOPSY program. Low level of vital exhaustion was considered a physiologically normal state.

Results. In an open population of men residing in the moderately urbanized city of Western Siberia, the average levels of triglycerides and HDL cholesterol were examined in a wide diapason of ages ranging from 25 to 64 years. The prevalence rates of HTG and hypo-HDL-ChE were 10.5% and 4.3%, respectively. The study showed that the indicators did not form a consistent age trend in the population. The age-standardized indicator of vital exhaustion in men of the open population was 54.5% where 15.9% and 38.6% of men had high and moderate levels of vital exhaustion, respectively. The rate of high level of vital exhaustion at the age of 55–64 years exceeded the corresponding rate in the younger age categories by 2–4 times. In the open population of men aged 25–64, HTG was predominant in groups with the low levels of vital exhaustion whereas hypo-HDL-ChE was predominant in the groups with moderate vital exhaustion.

Conclusions. The development and organization of preventive programs in the conditions of Siberian cities with a moderate degree of urbanization may be based on the data obtained from the single-stage epidemiological study characterizing the prevalence of dyslipidemia in the unorganized urban population of the Tyumen model and its associations with the levels of vital exhaustion.

Keywords:	triglycerides, high-density lipoproteins, vital exhaustion, open population, men.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent is obtained from each patient. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Branch of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Center SB RAMS “Tyumen Cardiology Center” (extract from protocol No. 68 of May 11, 2015).
For citation:	Kayumova M.M., Gakova A.A., Gafarov V.V. Associations of the prevalence of atherogenic lipoprotein fractions and vital exhaustion in men of open population. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):149–156. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-149-156 .

Введение

По данным крупных эпидемиологических исследований, нарушенное соотношение антиатерогенных и атерогенных липопротеидов (ЛП), или дислипидемия, является наиболее значительным и вместе с тем самым сильным прогностическим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда вне зависимости от возраста, половой и этнической принадлежности [1, 2]. Уровень липидов в

крови зависит как от половозрастных особенностей, так и факторов внешней и внутренней среды. Существуют различные подходы к оценке уровня липидов крови. Клинический подход, при котором содержание липидов крови разделяется на «повышенное» и «нормальное», дает оценку безотносительно расовых, региональных и прочих критериев, тогда как популяционный подход посредством процентильного анализа позволяет разделить репрезентативную выборку населения, обсле-

дованную в данном регионе, на подгруппы по уровню липидов (высокие, низкие и промежуточные), которые условно принимаются за норму. Поэтому популяционные величины уровня липидов характеризуют строго определенные возрастные и половые группы населения в конкретном месте и в определенный период времени. С изменением социально-экономических условий понижаются либо повышаются и популяционные нормы ЛП [3–5]. В связи с этим проблема уточнения реальных цифр распространенности липидов крови в различные периоды онтогенеза сибирских популяций, а также в период проведения социально-экономических реформ при закономерном росте факторов психоэмоционального напряжения в популяции остаётся чрезвычайно актуальной [4, 6].

Определением «эмоциональный» стресс стали именовать эмоциональные состояния, развивающиеся при столкновении человека с психологически трудными ситуациями, реальными либо представляющимися неразрешимыми или психологически трудными [7]. Эмоциональное подкрепление деятельности и ее обеспечение физиологической стресс-реакцией необходимо в ситуациях, когда продолжительность и интенсивность деятельности оказывается выше адаптационных возможностей исполнительных систем. В такой ситуации повышение физиологических функций активизирует в клетках генетический аппарат с активацией синтеза белков и нуклеиновых кислот, образующих структурный след, который, в свою очередь, повышает функциональную мощность системы, ответственной за адаптацию. Патогенными являются ситуации, когда вследствие недостигнутой цели негативные эмоции длительно поддерживают организм в состоянии физиологической мобилизации. Такое напряжение физиологических систем организма характеризуется как психоэмоциональный стресс, в частности, как жизненное истощение (ЖИ) [7–10].

Цель исследования: установление ассоциаций распространенности гипертриглицеридемии (ГТГ) и гипохолестеринемии липопротеидов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) с уровнями ЖИ (Vital Exhaustion) в неорганизованной популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось на неорганизованной популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири на модели Тюмени. Для проведения кардиологического скрининга методом «случайных чисел» формировалась репрезентативная выборка (мужчины 25–64 лет по четырем десятилетиям жизни) из избирательных списков граждан в количестве 1000 человек (респонс составил 85,0%). Во время проведения кардиологического скрининга по алгоритмам программы ВОЗ МОНИКА-психосоциальная была проведена тестирование по психосоциальным методикам [7]. Для оценки ЖИ (низкий, средний, высокий уровень) по тесту MOPSY респондентам предлагался

бланк со шкалой на определение ЖИ в формате самозаполнения в сопровождении интервьюера. Низкий уровень ЖИ относили к физиологической норме.

Забор крови для определения ЛП проводился натощак в утренние часы после 12-часового голодания. За низкий уровень ХС ЛПВП принимался $ХС\ ЛПВП \leq 1,0$ ммоль/л, за ГТГ – уровень $ТГ \geq 1,7$ ммоль/л.

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

Статистический анализ проводился с помощью пакета IBM SPSS STATISTICS 21.0. Стандартизация показателей по возрасту была произведена прямым методом с использованием возрастной структуры городского населения России 25–64 лет согласно последней переписи. С помощью анализа показателей асимметрии и эксцесса и по критерию Пирсона осуществлялась проверка соответствия распределения данных измерений закону нормального распределения. Процентильный анализ проводился для оценки распределения в популяции количественных показателей. Статистически значимыми считались различия показателей в последующих возрастных группах на уровне значимости $p < 0,05$. Для категориальных переменных результаты представлены как доля (в процентах) в четырех анализируемых десятилетиях жизни. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты

Стандартизованный показатель среднего уровня ТГ в открытой популяции у мужчин 25–64 лет составил 1,2 ммоль/л (табл. 1). По характеристикам центральной тенденции и дисперсии распределение изучаемых показателей ТГ носило нормальный характер. Статистически значимая тенденция к нарастанию концентрации ТГ с увеличением возраста по средним величинам отмечалась в возрастной категории 45–54 лет (1,2–1,3 ммоль/л, $p < 0,05$). В возрастном диапазоне 25–54 лет в целом показатель вырос в 1,2 раза. По крайним 10–90%-м, 25–75%-м отрезным точкам процентильного ряда в популяции имела место тенденция к увеличению показателя в возрастном диапазоне. Вместе с тем по срединной 50%-й отрезной точке распределения ТГ в младших возрастных категориях 25–34 и 35–44 лет статистически значимой тенденции к нарастанию не выявлялось.

Распределение уровней ХС ЛПВП также подтверждалось результатами теста на нормальность ($p > 0,05$). Средние значения ХС ЛПВП в возрастном диапазоне 25–64 лет варьировали в пределах 2,6–3,5 ммоль/л. По крайним децилям распределения показатель ХС ЛПВП составил 1,1–1,8 ммоль/л (табл. 2). Наблюдалось статистически значимое снижение среднего уровня ХС ЛПВП на протяжении всего анализируемого возрастного диапазона.

Таблица 1. Уровни триглицеридов у мужчин 25–64 лет, ммоль/л

Table 1. Triglyceride levels in men aged 25–64 years, mmol/L

Возраст, лет	ТГ Triglycerides						
	Среднее значение показателя (M) Mean value (M)	Ошибка среднего значения (m) Standard error of mean (m)	Процентили, % Percentiles, %				
			10	25	50	75	90
25–34	1,1	± 0,4	0,4	0,7	1,1	1,4	1,6
35–44	1,2	± 0,4	0,6	0,8	1,1	1,5	1,7
45–54	1,3*	± 0,4	0,7	0,9	1,2	1,6	1,8
55–64	1,3	± 0,4	0,8	1,0	1,3	1,7	1,9
25–64	1,2	± 0,4	0,7	0,9	1,2	1,6	1,7
Стандартизованный показатель Standardized indicator	1,2						

Примечание: звездочкой (*) здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые различия показателей между последующими возрастными группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Note: an asterisk (*) here and in the table 2 shows significant differences in indicators with subsequent age groups: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

Таблица 2. Уровни липопротеидов высокой плотности у мужчин 25–64 лет, ммоль/л

Table 2. The levels of high-density lipoproteins in men aged 25–64 years, mmol/L

Возраст, лет Age, years	ХС ЛПВП HDL cholesterol						
	Среднее значение показателя (M) Mean value (M)	Ошибка среднего значения (m) Standard error of mean (m)	Процентили, % Percentiles, %				
			10	25	50	75	90
25–34	1,6						
35–44	1,5**	± 0,3	1,3	1,4	1,6	1,8	2,0
45–54	1,4**	± 0,3	1,2	1,3	1,5	1,7	1,9
55–64	1,4**	± 0,3	1,1	1,2	1,4	1,6	1,8
25–64	1,3*	± 0,3	1,0	1,1	1,3	1,5	1,7
Стандартизованный показатель Standardized indicator	1,4	± 0,3	1,1	1,3	1,4	1,7	1,8

В целом концентрация ХС ЛПВП у мужчин Тюмени оказалась весьма низкой. В возрастном диапазоне 25–54 лет показатель снизился в 1,1 раза.

Однонаправленную возрастную динамику имели значения процентильных отрезных точек статистического ряда распределения признака: показатель ХС ЛПВП имел тенденцию к снижению с увеличением возраста

во всех возрастных группах населения. Распространенность ГТГ у мужчин 25–64 лет была определена в 10,2%, последовательный возрастной тренд в мужской популяции не был установлен, с общепопуляционным показателем статистически значимые различия были установлены только в младшей возрастной группе 25–34 лет (табл. 3).

Таблица 3. Распространенность уровней жизненного истощения и дислипидемии у мужчин открытой популяции в возрастном диапазоне

Table 3. Prevalence of vital exhaustion levels and dyslipidemia in men in an open population depending on age ranges

Возраст, лет	ЖИ низкий Low vital exhaustion		ЖИ средний Moderate vital exhaustion		ЖИ высокий High vital exhaustion		ГТГ HTG		Гипо-ХС ЛПВП hypo-HDL-ChE	
	Абс. Absolute	%	Абс. abs.	%	Абс. abs.	%	Абс. abs.	%	Абс. abs.	%
	25–34 (n = 177)	102	57,6	60	33,9	15	***8,5	10	*5,6	4
35–44 (n = 228)	112	49,1	88	38,6	28	12,3	23	10,1	8	3,5
45–54 (n = 231)	87	37,7	100	43,3	44	19,0*	32	13,9	14	6,1
55–64 (n = 214)	64	29,9	83	38,8	67	31,3	32	15,0	16	7,5
25–64 (n = 850)	365	42,9	331	38,9	154	18,1	97	11,4	42	4,9

Окончание табл. 3
End of table 3

Возраст, лет	ЖИ низкий		ЖИ средний		ЖИ высокий		ГТГ		Гипо-ХС ЛПВП	
	Low vital exhaustion		Moderate vital exhaustion		High vital exhaustion		HTG		hypo-HDL-ChE	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стандартизованный показатель		45,5		38,6		15,9		10,2		4,3
Standardized indicator										

Примечание: статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой (*) справа между показателем в каждой последующей возрастной группе; звездочкой (*) слева – между показателем в возрастной группе и общепопуляционным показателем: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Note: significant differences in indicators are indicated an asterisk (*) on the right between the indicator in each subsequent age group; an asterisk (*) on the left – between the indicator in the age group and the general population indicator: * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$. Hypo-HDL-ChE: hypo-high-density lipoprotein cholesterolemia.

Распространенность гипо-ХС ЛПВП в неорганизованной популяции Тюмени была установлена в 4,3% случаев. По гипо-ХС ЛПВП последовательный возрастной тренд в мужской популяции также не был установлен, с общепопуляционным показателем 25–64 лет существенных различий в отдельных возрастных группах не было выявлено (см. табл. 3).

Более чем у 50% мужчин тюменской популяции (стандартизованный показатель 54,5%) определялось ЖИ, при этом высокий уровень ЖИ в открытой популяции составил 15,9% (см. табл. 2). В старшем возрасте 55–64 лет высокий уровень ЖИ в 2–4 раза превышал таковой в младших возрастных категориях. Высокий уровень ЖИ максимально определялся в возрасте 55–64 лет, составил 31,3% и существенно различался с другими возрастными группами: 25–34 лет – 8,5%, $p < 0,001$; 35–44 лет – 12,3%, $p < 0,001$; 45–54 лет – 19,0%, $p < 0,05$ и общепопуляционным показателем – 18,1%, $p < 0,001$. В возрасте 55–64 лет существенных различий между распространенностью низкого, среднего и высокого уровней ЖИ не установлено. Распространенность средних уровней ЖИ по возрастным категориям не различалась; исключение составляла средняя возрастная группа 45–54 лет, где имела место тенденция к статистически незначимому росту изучаемого показателя. В пятой декаде жизни по распространенности ЖИ повторялись тенденции, присущие популяции в целом; в шестой декаде в мужской популяции Тюмени имел место наиболее высокий уровень ЖИ (см. табл. 3).

Анализ показал преобладание низкого уровня ЖИ при наличии ГТГ и среднего уровня ЖИ при наличии гипо-ХС ЛПВП. В группах лиц с наличием ГТГ, а также в группах с низким ХС ЛПВП были получены статистически значимые закономерности в отношении ассоциаций с уровнями ЖИ. Так, при высоком уровне ЖИ атерогенные фракции ЛП (ГТГ) встречались существенно реже (14,4%), чем при низком (45,4%, $p < 0,001$) и среднем (40,2%, $p < 0,001$) уровнях ЖИ. Вместе с тем статистически значимые различия распространенности гипо-ХС ЛПВП в группе с высоким уровнем ЖИ (21,4%) имели место только с большим показателем распространенности гипо-ХС ЛПВП в группе со средним уровнем ЖИ (45,2%,

$p < 0,001$), практически не различаясь с распространенностью гипо-ХС ЛПВП в группе с низким уровнем ЖИ (33,3%, $p > 0,05$), рисунок 1.

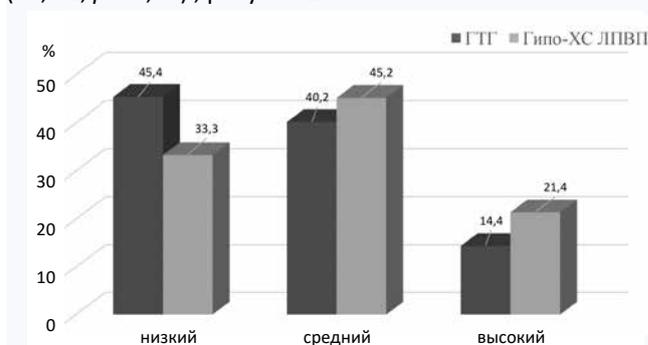


Рис. 1. Взаимосвязь распространенности ЖИ и дислипопроteinемии у мужчин открытой популяции 25–64 лет

Примечание: ГТГ-ЖИ низкий – ГТГ-ЖИ высокий, $p < 0,001$; ГТГ-ЖИ средний – ГТГ-ЖИ высокий, $p < 0,001$; гипо-ХС ЛПВП – ЖИ высокий – гипо-ХС ЛПВП-ЖИ средний, $p < 0,05$.

Fig. 1. Relationships between the prevalence of vital exhaustion and dyslipoproteinemia in men in an open population of 25–64 years

Note: HTG-low VE – HTG-high VE, $p < 0.001$; HTG-moderate VE – HTG-high VE, $p < 0.001$; hypo-HDL-ChE-high VE – hypo-HDL-ChE-moderate VE, $p < 0.05$. VE: vital exhaustion.

Обсуждение

В соответствии с постулатами общего адаптационного синдрома Селье неконтролируемый и длительный психологический и физический дистресс может закончиться стадией ЖИ. Наиболее часто такой синдром – ЖИ – встречается у лиц с ИБС и инфарктом миокарда. В последние десятилетия появилось множество публикаций, в которых ЖИ, включающее в себя совокупность таких симптомов, как недостаток энергии, усталость, ощущение безнадежности, повышенная раздражительность, потеря либидо представляется как предиктор возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7–10]. В Европейских рекомендациях пересмотра 2016 г., основанных на многочисленных эпидемиологических исследованиях, было не только показано, что психические расстройства вносят вклад в развитие ИБС и худший

прогноз заболевания, но и сделан акцент на том, что психосоциальные факторы выступают как барьеры к приверженности к лечению и изменению образа жизни [11–13].

Сравнительно с данными по распространенности ГТГ в сибирских популяциях полученные результаты по распространенности ГТГ в тюменской популяции оказались несколько выше новосибирских данных, где ГТГ у мужчин в этом возрастном диапазоне составила 9,6%, и распространенности ГТГ у мужского населения Якутска (в возрасте 20–59 лет – 6,3%) [14, 15]. По средним уровням ГТГ результаты, полученные на тюменской популяции, оказались сопоставимыми с новосибирскими данными как по общепопуляционным, так и возрастным показателям (рост показателя в группах молодого возраста и его дальнейшая стабилизация) [14].

Значительно более высокая распространенность низкого уровня ХС ЛПВП выявлена в четырех российских городах в рамках федеральной программы НИКА в случайной выборке мужчин 25–74 [16]. Вместе с тем наши результаты были сопоставимыми с установленными данными по гипо-ХС ЛПВП в Томске, где также показана низкая частота выявления показателя в открытой популяции у мужчин 25–64 лет [17]. Еще более низкие показатели распространенности ЛПВП показаны у пришлых мужчин Якутии 35–69 лет – 2,9% [18].

Установленные в настоящем исследовании ассоциации распространенности ЖИ и дислипотеинемии являются обоснованными данными предыдущих исследований на тюменской популяции [19, 20]. В рамках изучения метаболического синдрома и его компонентов на тюменской популяции, при наличии высоких уровней психосоциальных факторов у мужчин 25–64 лет в первую очередь отмечался сдвиг в сторону увеличения биохимических параметров, прежде всего, ГТГ [6, 21]. Результаты другого исследования показали, что риск развития ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям повышался в мужской популяции 25–64 лет при наличии высокого уровня ЖИ в 3,4 раза, риск развития «определенной» формы ИБС – в 6,7 раза. В возрасте 45–54 лет имело место увеличение отношения шансов между распространенностью ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям, с одной стороны, и высокого уровня ЖИ, с другой стороны, а также между распространенностью «определенной» формы ИБС, с одной стороны, и высокого уровня ЖИ, с другой. Наиболее высокий риск развития «определенной» формы ИБС (22,9) установлен при наличии высокого уровня ЖИ у мужчин 55–64 лет [10].

В представленном исследовании группа лиц с высоким уровнем ЖИ характеризовалась наименьшей частотой встречаемости гипо-ХС ЛПВП, особенно ГТ, тогда как подгруппа лиц с низким уровнем ЖИ (вариант нормы) имела самый высокий уровень встречаемости ГТГ ($p < 0,05$). В отношении гипо-ХС ЛПВП была установлена несколько иная закономерность – наибольшее значение показателя отмечено у лиц со средними значениями ЖИ ($p < 0,05$). Таким образом, проведенное исследование выявило, на первый взгляд, парадоксальную закономерность – подгруппа мужчин 25–64 лет с высоким уровнем

ЖИ характеризуется более благоприятным профилем по распространенности дислипотеинемии как ГТГ, так и гипо-ХС ЛПВП.

ЖИ, или синдром хронической усталости, считается индикатором риска сердечно-сосудистой патологии. В литературе показано, что потеря энергии, использование стимуляторов, расстройства, связанные с болями в грудной клетке, недомогание, а также сердечно-сосудистые жалобы и анамнез ИБС часто были обусловлены ЖИ [8]. Вместе с тем ЖИ в отличие от депрессии является относительно кратковременным предшественником инфаркта миокарда, что наглядно было продемонстрировано в Rotterdam Civil Servants Study с участием 3877 изначально здоровых мужчин. Мужчины, у которых наблюдалось истощение в течение контрольного периода, имели в два раза большую вероятность развития инфаркта миокарда. Эта предиктивная оценка была наиболее очевидна в течение первого года исследования, чем в последующие два, три года и в течение четырех лет. В связи с этим был сделан вывод, что истощение является эпизодическим, а не хроническим ФР сердечно-сосудистой патологии [22]. Соответственно, полученные результаты на тюменской популяции, когда на основе одномоментного эпидемиологического исследования не было выявлено выраженных атерогенных сдвигов в группах с высоким уровнем ЖИ, предполагаются обоснованными, но требующими дальнейшего изучения и подтверждения в мониторинговых исследованиях на открытых популяциях.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о важности дальнейшего изучения психосоциальных факторов у мужчин трудоспособного возраста в сибирских популяциях, их взаимосвязей с конвенционными ФР ИБС, а также о целесообразности профилактических мер, направленных на ослабление влияния конвенционных и психосоциальных факторов у российского населения.

Формирование и организация профилактических программ в условиях сибирских городов средней степени урбанизации могут быть основаны на полученных данных одномоментного эпидемиологического исследования, отражающих особенности распространенности дислипидемии в неорганизованной городской популяции на модели Тюмень и ее ассоциации с уровнями ЖИ.

Выводы

Установлен средний уровень ГТГ в мужской популяции Тюмени 25–64 лет с ростом показателя в пятом десятилетии жизни. Распространенность ГТГ составила 10,5% и не формировала последовательного возрастного тренда в популяции.

Установлен средний уровень ХС ЛПВП в мужской популяции Тюмени 25–64 лет со снижением показателя в возрастном диапазоне. Распространенность гипо-ХС ЛПВП составила 4,3% и не формировала последовательного возрастного тренда в популяции.

Стандартизованный по возрасту показатель ЖИ у мужчин открытой популяции составил 54,5%, высокий уровень ЖИ – 15,9%, средний уровень ЖИ – 38,6%.

При высоком уровне ЖИ атерогенные фракции ЛП (ГТГ) встречались существенно реже (14,4%), чем при низком (45,4%, $p < 0,001$) и среднем (40,2%, $p < 0,001$) уровнях ЖИ. Вместе с тем статистически значимые различия распространенности гипо-ХС ЛПВП в группе с высоким уровнем ЖИ (21,4%) имели место только с большим показателем распространенности гипо-ХС ЛПВП

в группе со средним уровнем ЖИ (45,2%, $p < 0,001$), практически не различаясь с распространенностью гипо-ХС ЛПВП в группе с низким уровнем ЖИ (33,3%, $p > 0,05$).

В открытой популяции у мужчин 25–64 лет ГТГ преобладала в группах с низким уровнем ЖИ, гипо-ХС ЛПВП – в группах со средним уровнем ЖИ.

Литература

- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalal N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Мамедов М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19):32–37.
- Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д., Евдокимова А.А., Оганов Р.Г. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(1):10–14.
- Акимова Е.В., Драчева Л.В., Гакова Е.И., Журавлева Т.Д., Олферьев А.М., Гафаров В.В. Распространенность дислипидемии в открытой популяции Тюмени. *Терапевтический архив*. 2004;1:38–41.
- Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:74–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
- Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х., Каюмова М.М., Загородных Е.Ю., Бессонова М.И. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;2(26):140–143.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»: жизненное истощение и риск развития артериальной гипертензии у населения в течение 16 лет в России/Сибири. *Профилактическая медицина*. 2016;4:39–46. DOI: 10.17116/profmed201619439-46.
- Hoekstra T., Barbosa-Leiker C., Twisk J.W. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health*. 2013;29(5):392–400. DOI: 10.1002/smi.2485.
- Stauber S., Schmid J.P., Saner H., Znoj H., Saner G., Grolimund J. et al. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease. *Behavioral Medicine*. 2013;39(4):122–128. DOI: 10.1080/08964289.2013.813435.
- Каюмова М.М., Акимова Е.В., Гафаров В.В., Каюмов Р.Х., Акимов А.М., Кузнецов В.А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):68–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
- Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;6:7–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- Jackson C.A., Sudlow C.L.M., Mishra G.D. Psychological distress and risk of myocardial infarction and stroke in the 45 and up study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11:e004500. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004500.
- Малютин С.К. Десятилетние тренды и когортное исследование конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской сибирской популяции (по материалам проекта ВОЗ МОНИКА): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2001:57.
- Шадрин О.В. Особенности эпидемиологии дислипидемии и других факторов риска ИБС среди мужского населения Якутска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Якутск; 2002:24.
- Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;2(94):55–62. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-2-55-62.
- Трубачева И.А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2008:44.
- Кылбанова Е.С. Липидно-метаболические нарушения, характер питания и социальный градиент у пришлого населения Якутии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006:54.
- Каюмова М.М., Гакова Е.И., Горбунова Т.Ю., Акимов А.М., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Ассоциации соматических факторов риска ишемической болезни сердца и уровней враждебности у мужчин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;2:83–89. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-83-89.
- Каюмова М.М., Горбунова Т.Ю., Гакова Е.И., Акимов А.М. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин. *Врач*. 2018;4:40–43. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-07.
- Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Фролова Е.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Кластеры и компоненты метаболического синдрома – ассоциации с распространенностью депрессии среди мужчин открытой городской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):53–58. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-53-58.
- Kop W.J. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestation of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*. 1999;61(4):476–487. DOI: 10.1097/00006842-199907000-00012.
- Akimova E.V., Dracheva L.V., Gakova E.I., Zhuravleva T.D., Olferyev A.M., Gafarov V.V. Prevalence of dyslipidemia in the open population of Tyumen. *Therapeutic Archive*. 2004;1:38–41 (In Russ.).
- Utkina E.A., Afanasieva O.I., Pokrovsky S.N. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5:74–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81 (In Russ.).
- Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.H., Kayumova M.M., Zagorodnykh E.Yu., Bessonova M.I. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *The Siberian Medical Journal*. 2011;2(26):140–143 (In Russ.).
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O. The WHO program “MONICA-psychosocial”: Vital exhaustion and the risk

References

- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalal N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(19)32–37 (In Russ.).
- Tokareva Z.N., Mamedov M.N., Deev A.D., Evdokimova A.A., Oganov R.G. Prevalence and specific features of metabolic syndrome in urban adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(1):10–14 (In Russ.).

- of arterial hypertension in the population during 16 years in Russia/Siberia. *Preventive Medicine*. 2016;4:39–46 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201619439-46.
8. Hoekstra T., Barbosa-Leiker C., Twisk J.W. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health*. 2013;29(5):392–400. DOI: 10.1002/smi.2485.
 9. Stauber S., Schmid J.P., Saner H., Znoj H., Saner G., Grolimund J. et al. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease. *Behavioral Medicine*. 2013;39(4):122–128. DOI: 10.1080/08964289.2013.813435.
 10. Kayumova M.M., Akimova E.V., Gafarov V.V., Kayumov R.Kh., Akimov A.M., Kuznetsov V.A. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):68–72 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
 11. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):4–9 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
 12. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;6:7–85 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
 13. Jackson C.A., Sudlow C.L.M., Mishra G.D. Psychological distress and risk of myocardial infarction and stroke in the 45 and up study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11:e004500. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004500.
 14. Malyutina S.K. Ten-year trends and a cohort study of conventional cardiovascular disease risk factors in the urban Siberian population (based on the WHO MONICA project): Abstract Dis. ... Dr. Sci. (Med.). Novosibirsk; 2001:57 (In Russ.).
 15. Shadrina O.V. Features of the epidemiology of dyslipoproteinemia and other risk factors for coronary heart disease among the male population of Yakutsk: Abstract Dis. ... Cand. Sci. (Med.). Yakutsk; 2002:24 (In Russ.).
 16. Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., Erina A.M., Shavshin D.A., Moguchaya E.V. et al. Prevalence of metabolic syndrome in cities of Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;2(94):55–62 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2012-2-55-62.
 17. Trubacheva I.A. Population patterns of cardiovascular risk in men 25–64 years old of the mid-urban city of Western Siberia: Abstract Dis. ... Dr. Sci. (Med.). Tomsk; 2008:44 (In Russ.).
 18. Kylbanova E.S. Lipid-metabolic disorders, the nature of nutrition and the social gradient in the newcomer population of Yakutia: Abstract Dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow; 2006:54 (In Russ.).
 19. Kayumova M.M., Gakova E.I., Gorbunova T.Y., Akimov A.M., Kuznetsov V.A., Gafarov V.V. Associations of somatic risk factors of coronary heart diseases and levels of hostility of men of open city population. *Siberian Medical Journal*. 2018;2:83–89 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-83-89.
 20. Kayumova M.M., Gorbunova T.Y., Gakova E.I., Akimov A.M. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease. *Vrach*. 2018;4:40–43. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-07.
 21. Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I., Frolova E.Yu., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Clusters and components of the metabolic syndrome are associations with the prevalence of depression in open urban male population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):53–58 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-53-58.
 22. Kop W.J. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestation of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*. 1999;61(4):476–487. DOI: 10.1097/00006842-199907000-00012.

Информация о вкладе авторов

Каюмова М.М. – анализ материала, написание статьи, статистическая обработка данных.

Гакова А.А. – сбор и обработка материала.

Гафаров В.В. – методическое обеспечение исследования, редактирование текста.

Сведения об авторах

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.ru.

Гакова Анастасия Алексеевна, лаборант–исследователь, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1456-9914.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0001-5701-7856.

Каюмова Марина Михайловна, e-mail: kayumova@infarkta.net.ru.

Information on author contributions

Kayumova M.M. – analysis of the material, writing the article, and statistical data processing.

Gakova A.A. – collection and processing of the material.

Gafarov V.V. – methodological support of research and text editing.

Information about the authors

Marina M. Kayumova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.ru.

Anastasia A. Gakova, Research Assistant, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1456-9914.

Valery V. Gafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5701-7856.

Marina M. Kayumova, e-mail: kayumova@infarkta.net.ru.

Поступила 01.07.2019

Received July 01, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-157-167>
УДК 613.84:616.1-07]-053.8-056.15(1-21)

Особенности отношения к курению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в открытой городской популяции трудоспособного возраста, их ассоциации

Е.И. Гакова¹, А.А. Гакова¹, М.М. Каюмова¹, М.Ю. Акимов², В.В. Гафаров³

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

²Тюменский индустриальный университет,
625000, Российская Федерация, Тюмень, ул. Володарского, 38

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель: изучение взаимосвязей отношения к курению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в открытой городской популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы. Проведено два одномоментных эпидемиологических исследования мужской и женской открытых популяций трудоспособного возраста 25–64 лет в количестве 1553 человек: 850 лиц мужского пола и 704 лиц женского пола. Формирование репрезентативных выборок проводилось с использованием метода случайных чисел из избирательных списков лиц обоего пола Центрального административного округа Тюмени объемом 1000 человек каждая, отклик на исследование составил 77,7%: среди мужчин – 85,0% и среди женщин – 70,4%. Отношение респондентов к здоровью в части отношения к диагностике ССЗ и курению оценивалось по результатам опроса по анкете международного проекта МОНИКА-психосоциальная «Знание и отношение к своему здоровью», которая заполнялась в формате самозаполнения. Проведен статистический анализ с применением программ STATISTICA 12.0, значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Тюменская популяция 25–64 лет характеризуется высокой распространенностью курения с существенным преобладанием показателя в мужской выборке относительно женской (47,0 vs 14,8%, $p < 0,001$). Результаты проведенного анализа показали, что в популяции по отношению к диагностике ССЗ около ¼ респондентов преимущественно доверяются своему самочувствию, тогда как ¾ респондентов доверяют врачу, при этом практически половина из них придерживаются мнения в пользу тщательного исследования специалистами. Отмечены гендерные особенности ассоциаций отношения к диагностике ССЗ и к курению. Для мужчин, никогда не пытавшихся бросить курить, более свойственно доверяться своему самочувствию (41,8%) и, напротив, для категории никогда не куривших или бросивших курить в большей мере присуще доверие осмотру врача как достаточному методу для диагностики ССЗ (44,4 и 42,0% соответственно). В свою очередь, в женской выборке в аналогичных категориях по отношению к курению респонденты отдавали предпочтение 3-му утверждению, которое предполагало помимо осмотра врача тщательное обследование специалистами (83,3; 45,4 и 50,7% соответственно), $p < 0,05$. Установлена сопряженность отношения к диагностике ССЗ с распространенностью курения у мужчин и женщин ($p < 0,001$). Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный тест показали, что в обследованной популяции заинтересованы в диагностике ССЗ преимущественно некурящие респонденты.

Заключение. Установленные взаимосвязи между отношением к курению и диагностике ССЗ, а также их гендерные особенности в открытой городской популяции необходимо учитывать при разработке и внедрении мер первичной профилактики. Особого внимания требуют курящие лица, не ориентированные на взаимодействие с врачом в вопросах диагностики ССЗ, они нуждаются в адресных информационных и профилактических технологиях.

Гакова Екатерина Ивановна, e-mail: Gakova@infarkta.net.

Ключевые слова:	табакокурение, субъективное отношение к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, открытая популяция, взаимосвязь, гендерные аспекты.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (выписка из протокола № 63 от 21.05.2012).
Для цитирования:	Гакова Е.И., Гакова А.А., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Гафаров В.В. Особенности отношения к курению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в открытой городской популяции трудоспособного возраста, их ассоциации. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):157–167. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-157-167 .

Attitudes to smoking and diagnostics of cardiovascular diseases in an open working-age urban population and their associations

Ekaterina I. Gakova¹, Anastasia A. Gakova¹, Marina M. Kayumova¹, Mikhail Yu. Akimov², Valery V. Gafarov³

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

²Tyumen Industrial University, 38, Volodarsky str., Tyumen, 625000, Russian Federation

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Objective: To study the relationships of the attitudes towards smoking and diagnosis of cardiovascular diseases in an open urban working-age population.

Material and Methods. Two cross-sectional epidemiological studies of the Tyumen working-age population of men and women aged 25–64 years were performed. The studies included 1,553 people (850 men and 850 women). Representative samples (1,000 persons each) were formed by the random number method from electoral lists of individuals of both genders residing in the Central administrative district of the city of Tyumen. The response rate was 77.7%: 85.0% in men and 70.4% in women. Attitude of respondents to health in the aspects of cardiovascular diagnostics and smoking were assessed according to the results of WHO MONICA-MOPSY questionnaire “Knowledge and Attitude to One’s Health”. A statistical analysis was performed using STATISTICA 12.0 software. Values were considered statistically significant when P was < 0.05 .

Results. The Tyumen population aged 25–64 years was characterized by a high prevalence of smoking with significant predominance in male sample relative to females (47.0% vs 14.8%, $p < 0.001$). The analysis of attitudes to cardiovascular diagnostics showed that nearly $\frac{1}{4}$ of the respondents relied on the perceived state of health whereas $\frac{3}{4}$ of the respondents trusted their doctor and a half of them favored comprehensive examination by specialists. Gender features of the associations between the attitudes to cardiovascular diagnostics and to smoking were observed. Men who never tried to quit smoking were more likely to trust their perceived state of health (41.8%). On the contrary, the category of men who never smoked or quit smoking were more likely to trust their doctor as sufficient approach to cardiovascular diagnostics (44.4 and 42.0%, respectively). In turn, the majority of women in these categories of attitudes to smoking preferred the third statement (83.3, 45.4 and 50.7%, respectively, $p < 0.05$). The associations between the attitudes to cardiovascular diagnostics and the prevalence of smoking were found in men and women ($p < 0.001$). The Kruskal–Wallis analysis of variance and the median test suggested that, in the study population, the non-smoker respondents were significantly more interested in the diagnostics of cardiovascular diseases.

Conclusion. The relationships between the attitudes to smoking and to diagnostics of cardiovascular diseases as well as

their gender characteristics should be taken into account during the development and implementation of the primary prevention measures in the open urban population. Smokers disregarding interactions with doctors in regard to the issues of cardiovascular diagnostics require special attention where targeted information and preventive technologies are warranted.

Keywords:	tobacco smoking, subjective attitude to the diagnosis of cardiovascular diseases, open population, interconnection, gender differences.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Tyumen Cardiology Center (extract from protocol No. 63 of May 21, 2012).
For citation:	Gakova E.I., Gakova A.A., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Gafarov V.V. Attitudes to smoking and diagnostics of cardiovascular diseases in an open working-age urban population and their associations. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):157–167. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-157-167 .

Введение

Здоровье является центральной, органичной потребностью человека на протяжении всей жизни, а отношение к здоровью (адекватное или неадекватное) одним из ведущих вопросов медицинской психологии здоровья [1, 2].

Ряд авторов отмечают гендерные особенности отношения к здоровью, к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ссылаясь на данные эпидемиологических исследований, указывающих на особенности распространенности факторов риска (ФР) и ССЗ у мужчин и женщин, и на то, что на протяжении нескольких последних десятилетий в Российской Федерации, как и в ведущих экономически развитых странах, наблюдается увеличение разрыва в средней продолжительности жизни мужчин и женщин, достигающего в настоящее время 10 и более лет [1, 3, 4]. Гендерные различия затрагивают такие вопросы, как самооценка здоровья, ценность здоровья, отношение к современным методам диагностики, отношение к медицинскому обслуживанию, отношение к вредным привычкам и т. д. [1, 3–5].

Среди ведущих поведенческих ФР основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), особое внимание уделяется употреблению табака, которое, согласно данным эпидемиологических исследований, связано с повышенным риском развития ССЗ, и, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС), а также с общей смертностью [4–6]. В последние годы отмечается рост заболеваемости ХНИЗ, что обуславливает высокую вероятность неблагоприятного прогноза здоровья населения Российской Федерации на ближайшие десятилетия, сохраняя актуальность проблемы правильного отношения человека к своему здоровью [7–9].

Сохранение здоровья неразрывно связано с участием населения в профилактических программах, направленных на формирование здорового образа жизни, предупреждение и лечение болезней, повышение знаний и ценностных ориентаций в отношении здоровья, и до настоящего периода не утрачивает своей актуальности,

так как низкий уровень культуры здоровья наряду с другими неблагоприятными факторами микро- и макроклимата способствует увеличению риска развития заболеваний и смерти от ХНИЗ и в первую очередь от ССЗ [1, 3, 10].

Цель исследования: изучение взаимосвязей отношения к курению и диагностике ССЗ в открытой городской популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы

Проведено два одномоментных эпидемиологических исследования в тюменской популяции трудоспособного возраста 25–64 лет. Всего обследовано 1553 человек с откликом 77,7% – 850 лиц мужского пола (отклик 85,0%) и 704 женского пола (отклик 70,4%), отобранных из избирательных списков Центрального административного округа Тюмени формированием репрезентативной выборки в количестве 1000 человек каждая с использованием метода случайных чисел. Протокол одномоментного эпидемиологического исследования включал самозаполнение анкеты с оценкой отношения к своему здоровью, в том числе отношение к курению и диагностике ССЗ. Вопросы анкеты являлись частью опросника международного проекта «МОНИКА-психосоциальная»: «Знание и отношение к своему здоровью». Отношение к диагностике ССЗ исследовали с помощью шкалы «Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением Вы согласны?» и 3 вариантов утверждающих ответов: 1) «Я доверяюсь своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею»; 2) «Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я больной или здоров, я ему верю»; 3) «Я обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования».

Анкета по отношению к курению состояла из двух вопросов и 10 ответов-утверждений.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ статистической обработки STATISTICA 12.0. Осуществлялся

статистический анализ простых связей между переменными в подгруппах данных (корреляционный анализ), дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для анализа статистической значимости различий между группами использовался критерий Пирсона Хи-квадрат (χ^2) (критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса при $n \leq 10$), при множественном сравнении применялась поправка Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Стандартизация данных по возрасту проведена прямым методом стандартизации с использованием по возрастной структуре городского населения 25–64 лет по результатам последней переписи. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического центра ТНИМЦ (выписка из протокола № 63 от 21.05.2012).

Результаты

В нашем исследовании доля мужчин составила 54,7%, доля женщин – 45,3%. Средний возраст обследованных 46,0 лет: мужчин – 45,6 лет, женщин – 46,4 лет.

На момент исследования курящими являлись 32,4% респондентов, 5,1% никогда не пытались отказаться от курения, почти 7,0% стали больше курить (6,8%), некурящими считали себя 67,6%, из них никогда не курили 44,8%, бросили курить 22,8% лиц.

При рассмотрении курения в гендерном аспекте следует отметить, что курение остается привилегией мужчин в сравнении с женщинами: распространенность курения среди мужчин составила 47,0%, среди женщин – 14,8%.

При изучении мнения людей в популяции о диагностике ССЗ выявлено, что 23,9% респондентов «доверялись своему самочувствию, и если они чувствовали себя хорошо, это означало, что они не больны»; 37,7% респондентов придерживались 2-го утверждения они преимущественно доверялись мнению врача; 38,4% респондентов считали, что не следует обязательно соглашаться с мнением врача после общего осмотра, необходимо проведение специалистами тщательных исследований.

Отмечено, что мужчины в сравнении с женщинами чаще доверяли своему самочувствию (26,1 vs 21,2% соответственно, $p < 0,05$), а также осмотру врача как достаточному методу для диагностики ССЗ (42,9 vs 31,2% соответственно, $p < 0,001$), женщины же в большинстве случаев придерживались мнения, что необязательно соглашаться с заключением врача после общего осмотра без проведения тщательных исследований специалистами (47,6 vs 31,0% соответственно, $p < 0,05$).

При оценке мнения респондентов о диагностике ССЗ в группах курящих лиц и без данного ФР отмечены некоторые особенности. Так, среди некурящих лиц преобладала точка зрения, которая предполагала помимо осмотра врача и тщательное обследование специалистами ($p < 0,05$). В свою очередь, среди курящих гораздо чаще выражалось доверие мнению врача после общего осмотра как достаточному в диагностике ССЗ ($p < 0,05$), таблица 1.

Согласно данным таблицы 1, при сравнении мнения мужчин и женщин о диагностике ССЗ в сочетании с курением наблюдались некоторые различия. Так, более половины курящих женщин (52,9%) в сравнении с некурящими (46,7%) придерживались 3-го варианта ответа о необходимости проведения тщательного исследования специалистами для подтверждения мнения врача после общего осмотра ($p < 0,001$). В свою очередь, около 43% мужчин как курящих, так и некурящих выражали 2-е мнение, т. е. преимущественно доверяли общему осмотру врача, среди женщин такого же мнения придерживалась каждая третья участница ($p < 0,05$). Наиболее редко респонденты доверялись своему самочувствию («если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею»), особенно курящие женщины (17,3%) в сравнении с некурящими, а также в сравнении с мужчинами ($p < 0,001$).

При анализе отношения к диагностике ССЗ в сочетании с отношением к курению замечено, что среди мужчин, снизивших интенсивность курения, доминировало 2-е мнение – доверие мнению врача, и они выражали его гораздо чаще женщин (58,7 vs 32,3% соответственно, $p < 0,01$). Мужчинам же, никогда не пытавшимся бросить курить, наиболее свойственно было доверие своему самочувствию (1-е утверждение – 41,8%), и они значительно реже поддерживали 2- и 3-е мнения ($p < 0,01$), и, напротив, основная доля женщин в данной категории курящих отдавала предпочтение 3-му утверждению, т. е. «необязательно соглашаться с мнением врача после общего осмотра без тщательного проведения исследования специалистами» (83,3%), $p < 0,05$), таблица 2.

Категория мужчин, куривших больше чем год назад или так же, значительно чаще отдавала предпочтение 2-му мнению, т. е. осмотру врача как достаточному методу для диагностики ССЗ ($p < 0,01$). Для женщин данных категорий в отношении курения более характерным было 3-е мнение: «я необязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования» (62,5 и 50,0% соответственно, $p < 0,05$). Подобная тенденция прослеживалась среди лиц в категории «в течение года не курил».

В популяции мужчин отмечена сопряженность между отношением к диагностике ССЗ и распространенностью курения. Так, самая высокая распространенность курения отмечалась в группе лиц с 1-м утверждением, т. е. доверяющих своему самочувствию, а самая низкая – в группе, придерживающейся 3-го мнения: «не следует соглашаться с мнением врача после общего осмотра без проведения тщательных исследований специалистами» (50,9 и 44,1% соответственно, $\chi^2 = 30,17$, $df = 10$, $p = 0,0008$). У женщин показатели варьировали от 12,1 и до 16,4% и не имели статистически значимых различий ($\chi^2 = 15,93$, $df = 10$, $p = 0,1010$).

Для выявления наличия связи между отношением к диагностике ССЗ и курению табака применялся непараметрический метод парной корреляции Спирмена в связи с недостаточно большой выборкой.

Таблица 1. Отношение к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и курению табака у женщин и мужчин 25–64 лет
Table 1. Attitudes towards diagnostics of cardiovascular diseases and tobacco smoking in women and men aged 25–64 years

Отношение к курению Attitudes to smoking	Популяция 25–64 лет Population 25–64 years old		Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением Вы согласны? Opinions of people about modern methods of diagnosing heart disease are different.		Which opinion do you agree with?		Всего Ж = 704 М = 850
	абс. abs	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Курит Smokers	Ж	18	31*	***55***	абс.	52,9	104
	F	xxx	xxx	xxx	abs.	52,9	14,8
	M	113	170***	xxx116	xxx	29,1	399
	M	28,3	xxx	xxx	abs.	29,1	46,9
Не курит Non-smokers	Ж	131	***189	***280***xxx	абс.	46,7	600
	F	xxx	xxx	xxx	abs.	46,7	85,2
	M	109	195***	***147**	xxx	32,6	451
	M	24,2	***xxx	***xxx	abs.	32,6	53,1
Всего Total	Ж	240	384***	*427***	абс.	40,6	1051
	M	22,8	585***	xxx	abs.	38,5	1553
Всего Total	Ж	371	585***	598***	абс.	38,5	1553
	M	23,9	598***	598***	abs.	38,5	100

Примечание: звездочками указаны статистически значимые различия между показателями одноименных ячеек между женщинами и мужчинами и мужчинами и женщинами внизу под цифрами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; статистически значимые различия между показателями одноименных ячеек в строке по горизонтали между 1- и 2-м, 1- и 3-м ответами – звездочками справа от цифр, между 2- и 3-м ответами – звездочками слева от цифр: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; указаны статистически значимые различия между показателями одноименных ячеек между курящими и не курящими: xxx – $p < 0,05$; xxx – $p < 0,01$; xxx – $p < 0,001$. Statistically significant differences between the values of similar-name cells of the same line are indicated by asterisks on the left for the answers 2 and 3; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Statistically significant differences between the values of the similar-name cells between smokers and non-smokers are indicated with the following symbols: xxx – $p < 0,05$; xxx – $p < 0,01$; xxx – $p < 0,001$.

Таблица 2. Отношение к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и курению табака у женщин и мужчин 25–64 лет
 Table 2. Attitudes towards diagnostics of cardiovascular diseases and tobacco smoking in women and men aged 25–64 years

Вопрос/отношение к курению Question / attitude to smoking		Популяция 25–64 лет 25–64-year-old population							
				Мнения людей о современных методах диагностики сердечно-сосудистых заболеваний различны. С которыми мнением Вы согласны? Opinions of people about modern methods of diagnosing heart disease are different.		Which opinion do you agree with?		Всего Ж = 704 М = 850	
				2. Врач знает больше меня. Если он осматрел меня и сказал, что я больной или здоров, я ему верю Ж = 22,0 (31,2%)* М = 365 (42,9%)* ***		3. Я обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования Ж = ***335 (47,6%)* М = ***263 (31,0%)* ***			
				1. Я доверяю своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею Ж = 149 (21,2%)* М = 222 (26,1%)*		The doctor knows more than me. If he examined me and said that I was sick or healthy, I believe him F = 220(31,2%)* M = 365(42,9%)* ***		I do not necessarily agree with the opinion of the doctor after a general examination until thorough studies have been carried out by specialists F = ***335(47,6%)* M = ***263(31,0%)* ***	
				I trust my well-being. If I feel good, that means I'm not sick F = 149 (21,2%)* M = 222 (26,1%)*				Total F = 704 M = 850	
				абс. abs.		абс. abs.		абс. abs.	
				%		%		%	
				абс. abs.		абс. abs.		абс. abs.	
				Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении? Have you ever tried to change anything in your smoking?		Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении? Have you ever tried to change anything in your smoking?		Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении? Have you ever tried to change anything in your smoking?	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	
				Ж f		Ж f		Ж f	
				М m		М m		М m	

1.5. Пытался изменить курение, но безуспешно I tried to change smoking, but no avail	ж f	3	12,0	6	24,0	16	64,0	25	3,55
	м m	43 ***	32,1	59 ***	44,0	32* **	23,9	134	15,8
1.6. Курю, никогда не пытался бросать I smoke and never tried to quit	ж f	0	0	2	16,7	10*	83,3	12	1,7
	м m	28	41,8	15*** *	22,4	**24 **	35,8	67	7,9
Курите ли Вы больше, чем год назад? Do you smoke more than a year ago?									
2.1. Да, больше Yes, I smoke more	ж f	4	16,7	5	20,8	15	62,5	24	3,4
	м m	19 *	23,5	37 ***	45,7	25 **	30,9	81	9,5
2.2. Курю так же I smoke the same	ж f	4	12,5	12	37,5	16	50,0	32	4,6
	м m	78 ***	35,3	83** ***	37,6	60** ***	27,2	221	26,0
2.3. Курю меньше I smoke less	ж f	14	25,9	16	29,6	24	44,4	54	7,7
	м m	20	17,1	62** ***	53,0	35 *	29,9	117	13,8
2.4. В течение года не курил I did not smoke for a year	ж f	127	21,5	187	31,6	278	47,0	592	84,9
	м m	105 ***	24,4	183 ***	42,6	143 ***	33,0	431 ***	50,7
Всего Total	ж f	149	21,2	220***	31,2	***335***	47,6	704	100
	м m	222 *	26,1	365*** ***	42,9	***263* ***	31,0	850	

Примечание: звездочками указаны статистически значимые различия между показателями одноименных ячеек между женщинами и мужчинами в строке по горизонтали между 1- и 2-м, 1- и 3-м ответами – звездочками справа от цифр, между 2- и 3-м ответами – звездочками слева от цифр. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: asterisks below the numbers indicate statistically significant differences between the indicators of the same cells between women and men: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; statistically significant differences between the indicators of the same cells horizontally are indicated by asterisks on the right to the numbers for the answers 1 and 2; 1 and 3 as well as by with asterisks to the left of the numbers for the answers 2 and 3: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Ранжирование проводилось по коду, присвоенному мнению людей о диагностике ССЗ, и номеру ответа. При сравнении переменной в независимых группах применялся тест Краскела – Уоллиса, являющийся, по существу, дисперсионным анализом, основанным на рангах.

При ранговой корреляции Спирмена выявлена слабая обратная связь в популяции между мнением людей о диагностике ССЗ и отношением к курению ($r = -0,07$; $p < 0,05$), а также гендерной принадлежностью ($r = 0,14$; $p < 0,05$).

Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный тест показали, что более заинтересованы в диагностике ССЗ лица категории «в течение года не курил», тогда как курящие менее заинтересованы в диагностике ССЗ ($\chi^2 = 14,783$, $df = 4$, $p = 0,005$). Соответственно, и критерий Краскела – Уоллиса $H(4, n = 1553) = 16,963$ высокозначимый ($p = 0,002$) свидетельствует о значимом отличии характеристик данных групп. Следовательно, самая тесная связь мнения людей о методах диагностики ССЗ выявлена в группе с утверждением «не курил в течение года», а самая низкая связь в группе с утверждением «курю больше в течение года».

Таким образом, результаты проведенного анализа демонстрируют тот факт, что некурящие представители популяции более ответственно относятся к своему здоровью и чаще придерживаются мнения о целесообразности тщательного обследования для диагностики ССЗ.

Обсуждение

Согласно результатам, полученным нами, на момент исследования почти треть взрослой популяции являлись активно курящими, а курение, как известно, значит среди ведущих ФР, оказывающих значительное влияние на риск кардиоваскулярных событий и причисленных к одному из отрицательных компонентов модели поведения общества [11, 12].

Вариабельность распространенности отношения к курению среди мужчин и женщин Тюмени совпадает с ситуацией по курению в России, где частота курения значительно выше, чем во многих других странах мира как среди мужчин (около 60–63%), так и среди женщин (15,5–22%) [13].

Доминирование распространенности курения среди мужчин в сравнении с женщинами в тюменской популяции сочетается с подобной ситуацией в РФ, а также подтверждает мировую тенденцию о более низкой популярности курения среди женщин в сравнении с мужчинами, за исключением некоторых европейских стран, например, Канады, где отмечен общий отрицательный тренд с нарастанием интенсивности курения [4, 13, 14].

Во многих странах мира, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, распространенность курения сохраняется на довольно высоком уровне, например, доля курящих мужчин колебалась от 21,6% в Бразилии до 60,2% в России, а доля курящих женщин – от 0,5% в Египте до 24,4% в Польше, о чем свидетельствуют данные международного исследования с использованием стандартного глобального опросника-прото-

кола (GATS – Global Adult Tobacco Survey, 2008–2010 гг.) [11, 15].

Согласно данным литературы, знания и ценностные ориентации в данный период жизни лежат в основе оценки собственного здоровья и тем самым способствуют выработке особого отношения индивида к здоровью, которое, в свою очередь, ведет к определенному поведению, т. е. вносит вклад в формирование определенных поведенческих привычек; своеобразным индикатором и регулятором поведения человека может служить самооценка им своего состояния [16, 17].

Способность личности к анализу собственного поведения в социуме с формированием потребности и мотивов, обуславливающих психологическую готовность к здоровьесформирующему типу деятельности, происходит на благоприятном фоне эмоционально-чувственного отношения личности к здоровью [7, 16].

При анализе ассоциации отношения к диагностике ССЗ с курением отмечены некоторые особенности. Так, в нашем исследовании в общей популяции некурящие в сравнении с курящими в 2,5 раза чаще выражали мнение о необходимости проведения тщательных исследований специалистами прежде чем соглашаться с мнением врача после общего осмотра, в 1,8 раза чаще считали, что необходимо доверять мнению врача, т. к. знания врача выше знаний пациента, что согласуется с литературными данными о том, что лица, не имеющие вредных привычек, более привержены к здоровому образу жизни и более ответственно относятся к своему здоровью, заинтересованы в современных методах диагностики ССЗ [9, 16, 17].

По данным нашего исследования установлены гендерные различия в отношении к диагностике ССЗ в сочетании с отношением к курению: так, в тюменской популяции около половины обследованных женщин нацелены на более тщательное исследование специалистами после общего осмотра врача, в свою очередь, в отличие от женщин практически каждый четвертый мужчина доверял своему самочувствию, и чуть менее половины доверяли мнению врача.

Более ответственное и внимательное отношение к своему здоровью лицами женского пола находит отражение в других научных исследованиях, утверждающих, что женщины в большей степени достигают соответствия между отношением к своему здоровью и требованиями здорового образа жизни, им в меньшей степени в сравнении с мужчинами свойственны вредные для здоровья привычки, возможно, из-за более высокой гармонизации отношений человека с самим собой и миром, контроля самосохранения, саморазвития личности, более ценностного отношения к здоровью, а также особенной внутренней позиции человека с многообразием воздействий факторов социальной среды на здоровье. Среди мужчин трудоспособного возраста чаще наблюдается неадекватное отношение к здоровью на поведенческом уровне, тенденция к доминанте реализации программы жизни в иерархии ценностей, которая зачастую способствует ухудшению здоровья в будущем [5, 9, 17, 18].

Формирование у человека здорового стиля жизни без пагубных привычек, правильного отношения к профилактике и современным методам диагностики ССЗ является не простой, но важной медицинской социально-психологической стратегией, значимой для всех слоев населения и направленной, в первую очередь, на современный трудовой потенциал, от «качества» которого зависит будущее не только каждого индивида, но и нации в целом [19, 20].

Заключение

Таким образом, тюменская открытая популяция 25–64 лет характеризуется высокой распространенностью курения, которое остается привилегией мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,001$).

При изучении мнения людей в популяции о диагностике ССЗ было выявлено, что одна четверть обследованных респондентов доверяли своему самочувствию, три четверти обследованных доверяли врачебному осмотру, включая целесообразность тщательного обследования. Женщины в сравнении с мужчинами более ответственно относились к диагностике, они чаще склонялись

к третьему варианту ответа-утверждения ($p < 0,05$).

Выявлено более ответственное отношение к диагностике ССЗ в группе некурящих с более высокой частотой 3-го ответа-утверждения не следует «соглашаться с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования» в сравнении с курящими.

Установлена сопряженность отношения к диагностике с распространенностью курения у мужчин и женщин ($p < 0,001$). Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный тест показали, что некурящие лица в популяции чаще придерживаются мнения о целесообразности тщательного исследования для диагностики ССЗ. Выявлены гендерные особенности ассоциации отношения к диагностике ССЗ с отношением к курению.

Следовательно, превентивные мероприятия, направленные на укрепление и сохранение здоровья населения, в перспективе должны предусматривать общую стратегию первичной профилактики с воздействием на выявленные закономерности относительно курения и отношения к диагностике ССЗ с учетом гендерных различий и особенностей ассоциативных связей.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):101–104.
- Герасименко Н.Ф., Оганов Р.Г., Мычка В.Б. от имени координационного комитета акции «Женское сердце». Проект в рамках Всероссийской образовательной акции «ЗДОРОВЫЕ СЕРДЦА». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):5–8.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA психосоциальная», НАРПЕ). *Терапевтический архив*. 2015;1:14–26. DOI: 10.17116/terarkh201587114-26.
- World Health Organisation. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009. http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/Appendix_VIII-table_1.pdf/ (16.06.2018).
- Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
- Акимова Е.В., Акимов А.М., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин различного характера труда (результаты одномоментного эпидемиологического исследования). *Профилактическая медицина*. 2016;19(3):49–53. DOI: 10.17116/profmed201619349-53.
- Брябрина Т.Е. Особенности отношения к здоровью и болезни при соматоформной вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста. *Вестник ЮУрГУ*. 2009;18:80–85.
- Ekenga V., Skomo M. Impact of Pharmacist Obesity Diagnosis Education on Patient Self-Rated Health and Health Behavior: A Pilot Study. *J. Obes. Chr. Dis.* 2017;2(1):39–42. DOI: 10.17756/jocd.2017-007.
- Каюмова М.М., Смазнов В.Ю., Акимова Е.В., Гакова Е.И., Смазнова О.В., Горбунова Т.Ю. и др. Отношение к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в открытой мужской популяции Тюмени. *Профилактическая медицина*. 2012;4:13–16.
- Индукеева Е.В., Макаров С.А., Груздева О.В., Жиляева Т.П., Строкольская И.Л. Оценка качества жизни, психологического статуса и приверженности к лечению и профилактике у пациентов территориальной поликлиники. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):50–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
- Giovino G., Mirza S., Samet J., Gupta P., Jarvis M.J., Bhal N. et al. For The GATS Collaborative Group Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*. 2012;380(9842):668–679. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61085-X.
- Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;1(88):410. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина*. 2015;6:47–52. DOI: 10.17116/profmed201518647-52.
- Corsi D.J., Boyle M.N., Lear S.A., Chow C.K., Teo K.K., Subramanian S.V. Trends in smoking in Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socio economic status and geography. *Cancer Causes Control*. 2014;25(1):45–57. DOI: 10.1007/s10552-013-0307-9.
- Амлаев К.Р. Табакокурение: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика и нормативное регулирование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):426–430. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13069.
- Груздева М.А., Короленко А.В. Поведенческие факторы сохранения здоровья молодежи. *Анализ риска здоровью*. 2018;22(2):41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.05.
- Прохорова Э.М. Валеология: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: ИНФРА-М; 2018:253. DOI: 10.12737/13650.
- Петраш М.Д., Муртазина И.Р. Понятие «здоровый образ жизни» в психологических исследованиях. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика*. 2018;8(2):152–165. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2018.204.
- Wu F., Guo Y., Chatterji S., Zheng Ya., Naidoo N., Jiang Y. et al. Common risk factors for chronic non-communicable diseases among older adults in China, Ghana, Mexico, India, Russia and South Africa: the study on global AGEing and adult health (SAGE) wave 1. *BMC Public Health*. 2015;15:88. DOI: 10.1186/s12889-015-1407-0.
- Au N., Johnston D.W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Soc. Sci. Med.* 2014;121:21–28. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.10.007.

References

- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Gender specifics of cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):101–104 (In Russ.).
- Gerasimenko N.F., Oganov R.G., Mychka V.B. on behalf of the Action Coordinating Committee. A Woman's Heart-Russian Educational Action "Healthy Hearts". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):5–8 (In Russ.).
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, HAPIEE project). *Terapeutic Arkhiv*. 2015;1:14–26 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587114-26.
- World Health Organisation. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009. http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/Appendix_VIII-table_1.pdf/ (16.06.2018).
- Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-rated health in participants of the preventive effort. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):115–122 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
- Akimova E.V., Akimov A.M., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Behavioral risk factors for cardiovascular diseases in men having different work patterns: Results of a cross-sectional epidemiological study. *Preventive Medicine*. 2016;19(4):49–53 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201619349-53.
- Bryabrina T.V. Peculiarity of attitude to health and disease among young people with somatoform autonomic dysfunction. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya Psikhologiya*. 2009;18:80–85 (In Russ.).
- Ekenga V., Skomo M. Impact of Pharmacist Obesity Diagnosis Education on Patient Self-Rated Health and Health Behavior: A Pilot Study. *J. Obes. Chr. Dis.* 2017;2(1):3942. DOI: 10.17756/jocd.2017-007.
- Kaiumova M.M., Smaznov V.Yu., Akimova E.V., Gakova E.I., Smaznova O.V., Gorbunova T.Yu. et al. Attitude towards the prevention and treatment of cardiovascular diseases in the open male population of Tyumen. *Preventive Medicine*. 2012;4:13–16 (In Russ.).
- Indukaeva E.V., Makarov S.A., Gruzdeva O.V., Zhilyaeva T.P., Strokolskaya I.L. Life quality, psychological state, treatment and prevention adherence evaluation in local polyclinic patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):50–55 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
- Giovino G., Mirza S., Samet J., Gupta P., Jarvis M.J., Bhala N. et al. For The GATS Collaborative Group Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*. 2012;380(9842):668–679. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61085-X.
- Boytsov S.A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapeutic Arkhiv*. 2016;1(88):410 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
- Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Boytsov S.A. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Prevention Medicine*. 2015;6:47–52 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201518647-52.
- Corsi D.J., Boyle M.N., Lear S.A., Chow C.K., Teo K.K., Subramanian S.V. Trends in smoking in Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socio economic status and geography. *Cancer Causes Control*. 2014;25(1):45–57. DOI: 10.1007/s10552-013-0307-9.
- Amlaev K.R. Tobacco: epidemiology, clinic, treatment, prevention and normative regulation. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):426–430 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13069.
- Gruzdeva M.A., Korolenko A.V. Behavioral factors which can influence preservation of young people's health. *Health Risk Analysis*. 2018;22(2):41–51 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.05.eng.
- Prokhorova E.M. Valeology: study guide. 2nd ed., Rev. and add. Moscow: INFRA-M; 2018:253 (In Russ.). DOI: 10.12737/13650.
- Petrash M.D., Murtazina I.R. The definition of "healthy lifestyle" in psychological research. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology and Education*. 2018;8(2):152–165 (In Russ.). DOI: 10.21638/11701/spbu16.2018.204.
- Wu F., Guo Y., Chatterji S., Zheng Ya., Naidoo N., Jiang Y. et al. Common risk factors for chronic non-communicable diseases among older adults in China, Ghana, Mexico, India, Russia and South Africa: the study on global AGEing and adult health (SAGE) wave 1. *BMC Public Health*. 2015;15:88. DOI: 10.1186/s12889-015-1407-0.
- Au N., Johnston D.W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Soc. Sci. Med.* 2014;121:21–28. DOI: 10.1016/j.

Информация о вкладе авторов

Гакова Е.И. – интерпретация данных, написание статьи.
Гакова А.А. – сбор и анализ данных.
Каюмова М.М. – разработка концепции и дизайна.
Акимов М.Ю. – статистическая обработка данных.
Гафаров В.В. – методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи.

Сведения об авторах

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0225-697X.
E-mail: Gakova@infarkta.net.

Гакова Анастасия Алексеевна, лаборант-исследователь, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1456-9914.
E-mail: ana-gakova@yandex.ru.

Information on author contributions

Gakova E.I. – data interpretation and writing the article.
Gakova A.A. – data collection and analysis.
Kayumova M.M. – development of the concept and design.
Akimov M.Yu. – statistical processing of data.
Gafarov V.V. – methodological support and final design of the manuscript.

Information about the authors

Ekaterina I. Gakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Prevention, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-0225-697X.
E-mail: Gakova@infarkta.net.

Anastasia A. Gakova, Research Assistant, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Prevention, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-1456-9914.
E-mail: ana-gakova@yandex.ru.

Marina M. Kayumova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Prevention, Tyumen

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Акимов Михаил Юрьевич, канд. техн. наук, доцент, доцент кафедры ЭАТ, Тюменский индустриальный университет. ORCID 0000-0003-1016-7560.

E-mail: akimov1307@mail.ru.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (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»). ORCID 0000-0001-5701-7856.

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

 **Гакова Екатерина Ивановна**, e-mail: Gakova@infarkta.net.

Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Mikhail Yu. Akimov, Cand. Sci. (Tech.), Docent, Department of EAT, Tyumen Industrial University. ORCID 0000-0003-1016-7560.

E-mail: akimov1307@mail.ru.

Valery V. Gafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Interdepartmental Laboratory for the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine. ORCID 0000-0001-5701-7856.

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

 **Ekaterina I. Gakova**, e-mail: Gakova@infarkta.net

Поступила 17.07.2019
Received July 17, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-168-174>
УДК 616.1-07-055.1/.2-056.15(1-21)(571.1/.5)

Ассоциации отношения населения среднеурбанизированного сибирского города к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и физической активности: гендерный аспект

А.М. Акимов¹, А.В. Новосёлов¹, В.В. Гафаров², В.А. Кузнецов¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования: выявление ассоциаций отношения к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и физической активности в открытой популяции 25–64 лет в гендерном аспекте (на модели Тюмени).

Материал и методы. Результаты представленной работы основаны на данных двух одномоментных эпидемиологических исследований, проведенных на мужской и женской открытых популяциях 25–64 лет. Формирование репрезентативных выборок проводилось с использованием метода случайных чисел из избирательных списков лиц обоюбого пола Центрального административного округа Тюмени в количестве 1000 человек каждая. Отклик на исследование составил 85,0% среди мужчин и 70,3% среди женщин. В формате самозаполнения использовали анкету международного проекта МОНИКА-психосоциальная «Знание и отношение к своему здоровью».

Результаты. В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели Тюмени) в группе лиц, предпочитающих современным методам диагностики ССЗ субъективную самооценку своего здоровья, установлена тенденция к негативному отношению к физической активности среди мужчин и к позитивному отношению среди женщин. Среди мужчин, определяющих осмотр врача как достаточный метод для диагностики ССЗ, выявлено негативное отношение к физической активности и ее снижение в течение последних 12 мес. В группе лиц, придерживающихся мнения о необходимости тщательных исследований специалистами для выявления ССЗ, отмечено негативное отношение к физической зарядке у мужчин и позитивное – у женщин, последние считали себя значительно пассивнее других людей аналогичного возраста.

Заключение. Закономерности, полученные в отношении ассоциаций отношения к физической активности и объективно-субъективного показателя здоровья населения, могут служить научной основой для формирования некоторых аспектов региональных профилактических программ с приоритетной ориентацией на углубленное развитие информационного блока.

Ключевые слова:	объективно-субъективный показатель здоровья, физическая активность, открытая популяция, гендерные различия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 63 от 21.05.2012).

✉ Акимов Александр Михайлович, e-mail: akimovam@infarkta.net.

Для цитирования: Акимов А.М., Новосёлов А.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации отношения населения среднеурбанизированного сибирского города к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и физической активности: гендерный аспект. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):168–174. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-168-174>.

Associations of attitude to cardiovascular diagnostics and physical activity in the population of a moderately urbanized Siberian city: A gender aspect

Alexander M. Akimov¹, Anton V. Novoselov¹, Valery V. Gafarov²,
Vadim A. Kuznetsov¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

²Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Aim. To study gender-related associations between the attitudes to cardiovascular diagnostics and physical activity in an open population aged 25–64 years in the city of Tyumen.

Material and Methods. The results of this work were based on data from two cross-sectional epidemiological studies conducted in open populations of 25–64 year-old men and women. Representative samples were formed using the random number method based on the electoral lists of individuals of both genders (1000 persons for each sample) residing in the Central Administrative District of Tyumen. The response rates to the study were 85.0% among men and 70.3% among women. The World Health Organization MONICA-Psychosocial Project questionnaire titled “Knowledge and Attitude to Your Health” was used in the format of self-completion.

Results. In an open population of the moderately-urbanized Siberian city of Tyumen, men, belonging to the group preferring self-perceived health assessment to modern methods of cardiovascular diagnostics, tended to have negative attitudes toward physical activity. Men considered examination by a doctor sufficient for cardiovascular diagnostics. This attitude was also reflected by a decrease in physical activity over the past 12 months. In contrast, women from this group had positive attitudes toward physical activity. Negative and positive attitudes to physical exercise were found in men and women, respectively, in the group of individuals who considered the use of modern methods for diagnosing heart diseases. Women in this group believed that they were much more passive compared with male individuals of similar age.

Conclusions. The patterns found between attitudes to physical activity and objective-subjective population health indicators can serve as a scientific foundation for regional prevention programs.

Keywords:	objective-subjective indicator of health, physical activity, open population, gender differences.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 63 from May 21, 2012).
For citation:	Akimov A.M., Novoselov A.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Associations of attitude to cardiovascular diagnostics and physical activity in the population of a moderately urbanized Siberian city: A gender aspect. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):168–174. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-168-174 .

Введение

Одним из важнейших критериев полноценной жизни человека является физическая активность. В настоящее время во многих странах мира исследуется этиология сердечно-сосудистых (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Доказано, что одним из определяющих факторов риска (ФР) развития этих заболеваний является низкая физическая активность [1–4]. Вместе с тем повышение физической активности является чрезвычайно важным для поддержания и улучшения качества жизни населения [1, 5–7].

Пропаганда ценностей физической культуры должна находиться в ряду приоритетов государства. Согласно данным большинства исследований, проведенных в конце прошлого – начале нынешнего века, физически активные люди, как правило, более счастливы и менее подвержены тревоге, чем малоподвижные [3, 8, 9]. Недостаток движений вызывает такие последствия, как ухудшение деятельности организма, снижение его сопротивляемости болезням и переутомлению, увеличение склонности к депрессии, стрессам, усугубление опасности воздействия других ФР современной жизни и быстрое ухудшение физического и психического состояния человека в целом [8, 10–12].

В последнее десятилетие наблюдается положительная тенденция к повышению информированности населения в отношении ФР развития ССЗ, в Центрах здоровья проводится работа по повышению приверженности населения к профилактике, диагностике и лечению ХНИЗ. Тем не менее, как по основным позициям информированности населения и отношения к профилактике и лечению ССЗ, так и по вопросам отношения населения к физической активности в более ранних исследованиях, проведенных на открытых популяциях среднеурбанизированных сибирских городов, были установлены весьма существенные гендерные особенности [9, 13]. Вместе с тем научных исследований, касающихся взаимосвязи отношения населения к физической активности и диагностике ССЗ в гендерном аспекте, к настоящему времени не проводилось. Следовательно, представленные данные заслуживают анализа и дальнейшего изучения.

Цель: исследование ассоциаций отношения к диагностике ССЗ и физической активности в открытой популяции 25–64 лет в гендерном аспекте (на модели Тюмени).

Материал и методы

Результаты представленной работы основаны на данных двух одномоментных эпидемиологических исследований, проведенных на мужской и женской неорганизованных популяциях 25–64 лет. Выборки формировались из избирательных списков граждан Центрального административного округа Тюмени в количестве 1000 человек каждая, по 250 человек в половозрастных группах 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет. Отклик на эпидемиологические исследования составил 85,5% среди мужчин и 70,3% – среди женщин. В формате самозаполнения использовалась анкета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МОНИКА-психосоциальная «Знание и

отношение к своему здоровью» [8]. В настоящей работе были проанализированы вопросы анкеты в тестовом дизайне, касающиеся отношения населения к диагностике ССЗ и физической активности.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11.5, STATISTICA 7.0. Результаты исследования для категориальных переменных представлены в долях (процентах) для мужчин и женщин. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты

Согласно проведенному анализу, среди мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города было выявлено преимущественно положительное отношение к физической активности. В то же время регулярно делали физическую зарядку только 19,2% мужчин и 18,1% женщин, при этом почти четверть населения стали менее подвижными в течение последних 12 мес. (25,9% мужчин и 22,1% женщин), а 17,4% респондентов мужского и 20,1% респондентов женского пола оценивали свою физическую активность как несколько или значительно более пассивную по сравнению с другими людьми такого же возраста. Что касается приоритетов в доверии мнению врача или собственному самочувствию в отношении своего здоровья, то на основании полученных данных прослеживается тенденция к более категоричным крайним позициям (доверие своему самочувствию и врачу) среди мужчин открытой популяции и большее доверие тщательным исследованиям специалистов для диагностики ССЗ среди женщин, которые необязательно согласятся с мнением врача после общего осмотра (таблица).

Анализ результатов исследования показал, что в выборке населения Тюмени среди лиц, доверяющих своему самочувствию и считающих себя здоровыми при условии хорошего самочувствия, негативное отношение к физической зарядке («мне это не нужно») существенно чаще выражали респонденты мужского пола. Статистически значимые гендерные различия в пользу физической активности имели место среди лиц, в приоритете у которых по отношению к своему здоровью оказалось собственное мнение, а не мнение врача (см. таблицу).

В таблице показано, что в группе лиц, не уверенных в своих ощущениях и, напротив, полностью доверяющих врачу после осмотра, отрицательное отношение к физической зарядке (ответ: «мне это не нужно») также существенно чаще выражали мужчины по сравнению с женщинами (13,5 и 4,1% соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, статистически значимые различия в группе респондентов, доверяющих мнению врача относительно своего здоровья, были выявлены и в отношении динамики физической активности (подвижность, занятия спортом и др.) в течение последних 12 мес.

Таблица. Отношение к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и физической активности в открытой городской популяции (взаимосвязь показателей)

Table. Attitude toward cardiovascular diagnostics and physical activity in an open urban population (correlation of indicators)

Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением Вы согласны? People have different opinions about modern methods of diagnosing heart diseases. Which opinion do you agree with?						
Вопрос/отношение Question / attitude	Я доверяюсь своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею I trust my feelings about well-being. If I feel well, that means I am not sick		Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я болен или здоров, я ему верю The doctor knows more than me. If he examined me and said that I was sick or healthy, I believe him		Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования I do not necessarily agree with the opinion of the doctor after a general examination until thorough studies have been carried out by specialists	
	м/ж абс. m/f abs. n = 222/149	м/ж, % m/f, %	м/ж абс. m/f abs. n = 365/220	м/ж, % m/f, %	м/ж абс. m/f abs. n = 263/334	м/ж, % m/f, %
1. Делаете ли Вы физическую зарядку (кроме производственной)? Do you take physical exercises (except industrial gymnastics)?						
1.1. Мне это не нужно I do not need it	42/9	19,0/6,1 ***	49/9	13,5/4,1 ***	36/8	13,8/2,3 ***
1.2. Я должен бы делать физическую зарядку, но не делаю I should do physical exercises, but I do not do it	90/72	40,5/48,3	188/125	51,5/56,8	131/200	49,8/59,9*
1.3. Пытался, но безуспешно I tried, it was but unsuccessful	30/38	13,5/25,5 **	68/55	18,6/25,0	43/55	16,3/16,5
1.4. Делаю регулярно I do it regularly	58/30	26,1/20,1	56/31	15,3/14,1	49/66	18,6/19,8
1.5. По мнению врачей, зарядка мне противопоказана According to doctors' opinion, I have contraindications for physical exercises	2/0	0,9/0	4/0	1,1/0	4/5	1,5/1,5
2. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 месяцев? Has your physical activity (mobility, sports, etc.) changed over the past 12 months?						
2.1. Да, стал более активным Yes, I became more active	36/25	16,2/16,8	36/23	9,9/10,4	34/41	12,9/12,2
2.2. Не изменилась It did not change	140/88	63,1/59,0	218/151	59,7/68,6*	166/220	63,1/65,9
2.3. Стал менее подвижным по сравнению с людьми Вашего возраста? Have you became less mobile compared to people of your age?	46/36	20,7/24,2	111/46	30,4/21,0*	63/73	24,0/21,9
3. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими How do you rate your physical activity compared to others?						
3.1. Я значительно активнее I am much more active	49/41	22,1/27,6	27/19	7,4/8,5	24/27	9,0/8,1
3.2. Несколько активнее Somewhat more active	54/33	24,3/22,1	92/49	25,2/22,3	92/95	35,0/28,4
3.3. Такой же, как и другие The same as others	89/51	40,1/34,2	168/112	46,0/51,0	107/135	40,7/40,4
3.4. Несколько пассивнее Somewhat more passive	23/14	10,4/9,4	60/33	16,4/15,0	35/56	13,3/16,8
3.5. Значительно пассивнее Significantly more passive	7/10	3,2/6,7	18/7	5,0/3,2	5/21	2,0/6,3**

Примечание: * – статистически значимые различия показателей у мужчин и женщин; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: an asterisk (*) denotes statistically significant differences in indicators in men and women; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

Так, если у женщин физическая активность по сравнению с мужчинами в течение последнего года чаще не менялась (59,7 и 68,6% соответственно, $p < 0,05$), то у мужчин в группе лиц, безоговорочно доверяющих врачу свое здоровье, отмечалась статистически значимая тенденция к снижению физической активности («стал менее подвижным») в течение последних 12 мес. (30,4 и 21,0% соответственно, $p < 0,05$).

В группе респондентов, преимущественно ориентирующихся на тщательные исследования специалистами в плане диагностики ССЗ, также регистрировалась статистически значимая тенденция к негативному отношению к физической зарядке (ответ «мне это не нужно») у мужчин по сравнению с женщинами (13,8 и 2,3% соответственно, $p < 0,001$). В соответствии с этим статистически значимые гендерные различия в той же группе лиц, приверженных к тщательным исследованиям специалистами, выявлялись и в более позитивном отношении к физической зарядке («я должен бы делать физическую зарядку, но не делаю») среди женщин открытой популяции (49,8 и 59,9% соответственно, $p < 0,05$). Вместе с тем при оценке своей физической активности по сравнению с людьми того же возраста среди лиц, ориентирующихся преимущественно на тщательные исследования специалистами для оценки своего коронарного здоровья, женщины характеризовались большей пассивностью по сравнению с мужчинами (2,0 и 6,3% соответственно, $p < 0,01$).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что в открытой популяции на модели Тюмени проведение тщательных исследований для диагностики ССЗ предпочитают респонденты женского пола, тогда как мужчин преимущественно удовлетворяет общий осмотр врача или собственные ощущения здоровья или болезни. Вместе с тем при рассмотрении ассоциаций отношения к диагностике ССЗ и физической активности в гендерном аспекте были выявлены закономерности, в разной степени присущие мужской и женской популяциям. Эти закономерности отражают взаимосвязь физической активности населения с отношением к своему здоровью и демонстрируют, что здоровый образ жизни включает в себя не только поведенческие характеристики (отношение к физической активности, в частности), но и готовность проходить медицинское обследование с применением современных диагностических методов.

Анализ выявил преимущественно негативное отношение мужчин трудоспособного возраста к выполнению физических упражнений вне зависимости от их отношения к диагностике ССЗ. В то же время мужчины, не ориентированные на медицинскую помощь в части диагностики ССЗ, оказались менее подвижными, тогда как представители мужской выборки с противоположным отношением чувствовали себя активнее по сравнению с другими людьми своего возраста. У женщин, полагающихся на свое самочувствие, выявлено низкое стремление к выполнению физической зарядки. Ориентированных на медицинскую помощь в части

диагностики ССЗ. Они отмечали значительно большую пассивность по сравнению с людьми своего возраста. В свою очередь, у представительниц женской популяции, доверяющих мнению врача после осмотра, физическая активность в течение 12 мес. не изменилась. Такая зависимость, вероятно, показывает, что физическая активность у мужчин более позитивно, чем у женщин влияет на отношение к своему здоровью, в том числе к диагностике ССЗ.

Результаты настоящего исследования являются сопоставимыми с данными, полученными ранее на открытой популяции Тюмени, касающимися физической активности населения в зависимости от социального градиента, а также с данными, полученными на тюменской популяции, касательно отношения к своему здоровью в зависимости от факторов хронического социального стресса в гендерном аспекте [9, 14, 15].

Так, согласно результатам проведенных исследований, наиболее высокая физическая активность определена у мужчин в группах руководителей, специалистов и инженерно-технических работников, однако и в этих группах она была ниже, чем у женщин. Вместе с тем одинокие мужчины (по сравнению с одинокими женщинами) более неодобрительно отзывались о пользе профилактической проверки своего здоровья [14]. Следовательно, исходя из данных, полученных на селективных группах представителей разных категорий социального статуса, и в соответствии с результатами настоящего исследования можно предположить, что факторы здорового образа жизни на примере мужской популяции действительно включают в себя и поведенческие характеристики (физическую активность), и объективно-субъективный показатель здоровья населения (отношение к профилактике и медицинской помощи).

Ранее проведенные исследования также продемонстрировали, что наибольшее стремление к повышению физической активности установлено у женщин преимущественно со средним и высшим уровнем образования, а также среди неработающих женщин (эти группы составили большую часть популяции) [14]. В то же время среди женщин отмечалось и более ответственное отношение к своему здоровью. При наличии стресса в семье готовность к неотложным мерам при болях или неприятных ощущениях в области сердца была выше среди женщин [15]. Следовательно, результаты настоящего и ранее проведенных исследований на тюменской популяции свидетельствуют о том, что как у женщин, так и у мужчин определялись различные ассоциации объективно-субъективного показателя здоровья с факторами образа жизни, в том числе и с отношением к физической активности.

Заключение

Таким образом, закономерности, полученные при изучении ассоциаций отношения к диагностике ССЗ и физической активности населения (на модели Тюмени), могут служить научной основой для формирования некоторых аспектов региональных профилактических

программ с приоритетной ориентацией на углубленное развитие информационного блока – активное применение информационных технологий по повышению осведомленности населения о современных методах диагностики ССЗ и роли физической активности дифференцированно для мужчин и женщин в Тюмени и других среднеурбанизированных сибирских городах [13, 16].

Выводы

1. В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели Тюмени) в группе лиц, предпочитающих субъективной самооценке тщательные исследования специалистов для диагностики ССЗ,

установлена тенденция к негативному отношению к физической активности среди мужчин и к позитивному отношению – среди женщин.

2. Среди мужчин, определяющих осмотр врача как достаточный метод для диагностики ССЗ, установлена тенденция к негативному отношению к физической активности и ее снижению в течение последних 12 мес.

3. В группе лиц, разделяющих мнение о необходимости тщательных исследований специалистами для диагностики ССЗ, установлены тенденции к негативному отношению к физической зарядке у мужчин и к позитивному отношению у женщин, последние считали себя значительно пассивнее по сравнению с мужчинами.

Литература

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;6:785. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
2. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. *Профилактическая медицина*. 2013;5:9–19.
3. Мамедов М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19):32–37.
4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Alves A.J., Viana J.L., Cavalcante S.L., Oliveira N.L., Duarte J.A., Mota J. et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J. Cardiol*. 2016;8(10):575–583. DOI: 10.4330/wjc.v8.i10.575.
6. Duchowny K. Do nationally representative cutpoints for clinical muscle weakness predict mortality? Results from 9 years of follow-up in the health and retirement study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2019;74(7):1070–1075. DOI: 10.1093/gerona/gy169.
7. Акимов А.М. Физическая активность и характер труда в популяции мужчин трудоспособного возраста. *Омский научный вестник*. 2015;2:238–240.
8. Гафаров В.В., Громова Е.А., Кабанов Ю.Н., Гагулин И.В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: Издательство СО РАН; 2008:227.
9. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент. *Терапевтический архив*. 2004;10:94–96.
10. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
11. Winzer E.B., Woitek F., Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(4):e007725. DOI: 10.1161/JAHA.117.007725.
12. Sorensen K., van den Broucke S., Fullam J., Doyle G., Pelikan J., Slonska Z. et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12:80. DOI: 10.1186/1471-2458-12-80.
13. Трубачева И.А., Перминова О.А. Десятилетний итог работы группы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отделения амбулаторной и профилактической кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;4:58–62.
14. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Физическая активность и социальный градиент в открытой городской популяции: гендерные различия. *Профилактическая медицина*. 2017;20(4):31–36. DOI: 10.17116/profmed201720431-36.
15. Акимов А.М., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):148–153. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153.
16. Белова И.А., Акимов М.Ю. Актуальная практика регионального взаимодействия органов местного самоуправления с представителями малого бизнеса. *Евразийский юридический журнал*. 2015;87(8):160–163.
17. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент. *Терапевтический архив*. 2004;10:94–96 (In Russ.).
18. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Health attitudes, their parameters, and self-esteem health in participants of the preventive effort. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):115–122 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
19. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;6:7–85 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
20. Boytsov S.A. Mechanisms of reduction in coronary heart disease mortality in different countries of the world. preserving medicine. *Preventive Medicine*. 2013;5:9–19 (In Russ.).
21. Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;19(6):32–37 (In Russ.).
22. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyucov D.V. The prevalence of non-infections diseases risk factors in Russian pupalation in 2012–2013 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;6:4–11 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
23. Alves A.J., Viana J.L., Cavalcante S.L., Oliveira N.L., Duarte J.A., Mota J. et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J. Cardiol*. 2016;8(10):575–583. DOI: 10.4330/wjc.v8.i10.575.
24. Duchowny K. Do nationally representative cutpoints for clinical muscle weakness predict mortality? Results from 9 years of follow-up in the health and retirement study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2019;74(7):1070–1075. DOI: 10.1093/gerona/gy169.
25. Akimov A.M. Physical activity and character of labor in a population of working men. *The Journal Omsk Scientific Bulletin Omskiy Nauchnyy Vestnik*. 2015;2:238–240.
26. Gafarov V.V., Gromova E.A., Kabanov Yu.N., Gagulin I.V. A person and his interaction with social environment: unbeaten track. *Novosibirsk: SB RAMS*; 2008:227 (In Russ.).
27. Akimova E.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Knowledge of cardiovascular disease risk factors in open population of Tyumen and social gradient. *Therapeutic Archive*. 2004;10:94–96 (In Russ.).
28. Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-esteem health in participants of the preventive effort. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):115–122 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.

11. Winzer E.B., Woitek F., Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(4):e007725. DOI: 10.1161/JAHA.117.007725.
12. Sorensen K., van den Broucke S., Fullam J., Doyle G., Pelikan J., Slonska Z. et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health.* 2012;12:80. DOI: 10.1186/1471-2458-12-80.
13. Trubacheva I.A., Perminova O.A. Results of 10-years activity of epidemiology and cardiovascular diseases prevention group of the department of ambulatory and preventive cardiology of the Institute of Cardiology, TSC, SB OF RAMS. *The Siberian Medical Journal.* 2007;4:32–37 (In Russ.).
14. Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Physical activity and social gradient in an open urban population: Gender differences. *Preventive Medicine.* 2017;4:31–36 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201720431-36.
15. Akimov A.M., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Attitude to prevention of heart diseases and stress in the family in the open city population: prevalence, interrelations. *The Siberian Medical Journal.* 2018;33(4):148–153 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153.
16. Belova I.A., Akimov M.Yu. Current practices of regional cooperation of local government with representatives of small business. *Eurasian Law Journal.* 2015;87(8):160–163 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Акимов А.М., Новоселов А.В. – анализ материала, написание текста, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Гафаров В.В. – методическое обеспечение исследования.

Кузнецов В.А. – редактирование текста.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Акимов Александр Михайлович, канд. соц. наук, научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5152-8460.

E-mail: akimovam@infarkta.net.

Новоселов Антон Владиславович, лаборант-исследователь, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4101-6079.

E-mail: NovoselovAV@infarkta.net.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, 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». ORCID 0000-0001-5701-7856.

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный консультант, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: kuznets@tmn.ru.

 **Акимов Александр Михайлович**, e-mail: akimovam@infarkta.net.

Information on author contributions

Akimov A.M. and Novoselov A.V. – analysis of material, writing the text, collection and processing of material, and statistical processing of data.

Gafarov V.V. – methodological support of the study.

Kuznetsov V.A. – text editing.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and to be responsible for all aspects of the work ensuring their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Alexander M. Akimov, Cand. Sci. (Soc.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5152-8460.

E-mail: AkimovAM@infarkta.net.

Anton V. Novoselov, Research Technician, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4101-6079.

E-mail: NovoselovAV@infarkta.net.

Valery V. Gafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Internal Diseases, Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5701-7856

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Vadim A. Kuznetsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: kuznets@tmn.ru.

 **Alexander M. Akimov**, e-mail: akimovam@infarkta.net.

Поступила 07.06.2019

Received June 07, 2019



К сведению авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении рукописей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» / “The Siberian Medical Journal”, просим авторов руководствоваться принятыми в нашем издании **правилами**. Они составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов www.ICMJE.org. Проведение и описание всех клинических исследований должно полностью соответствовать стандартам CONSORT www.consort-statement.org

Наименование и содержание рукописей, публикуемых в журнале «Сибирский медицинский журнал», должно соответствовать следующим группам специальностей научных работников: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, 14.01.08 – педиатрия, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение, 14.03.02 – патологическая анатомия, 14.03.03 – патологическая физиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Основные рубрики журнала

- ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Условия публикации рукописей

1. В редакцию материалы направляются единственным способом: **ON-LINE НА ОФИЦИАЛЬНОМ САЙТЕ ЖУРНАЛА** <https://cardiotomsk.elpub.ru> в формате .doc или .docx.

2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; **уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%**. При выявлении значительной части текста рукописи, направленной в «Сибирский медицинский журнал», в других печатных и электронных изданиях, статья снимается с публикации.

3. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы (заключение); **соответствовать правилам оформления данного журнала**.

4. Авторы всех рукописей должны соблюдать декларацию Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикаций» <https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>.

5. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, раз-

работанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать письменное информированное согласие на участие в исследовании; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

6. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

7. Статья должна иметь **сопроводительное письмо** на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. Письмо предоставляется отдельным файлом и должно содержать следующую информацию:

- рукопись не находится на рассмотрении в другом издании;
- рукопись не была ранее опубликована;
- рукопись содержит полное раскрытие финансирования исследования и возможного конфликта интересов в тексте и в резюме;
- все авторы рукописи ее читали и безоговорочно одобрили;
- авторы несут ответственность за все аспекты работы, включая достоверность представленных в рукописи материалов, ручаются за их точность и безупречность.

Авторские права

Авторы рукописи соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения рукописи данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большому количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Требования к оформлению рукописей

1. **Объем** оригинальных статей должен составлять до 20 тысяч знаков, обзоров и лекций – до 30 тысяч знаков, опи-

саний случаев из практики – до 10 тысяч знаков, не включая список литературы, иллюстрации и графики. Рукопись представляется on-line в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

2. **Текст статьи** должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 14 пт, поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

3. Текст должен содержать не более 5 таблиц и не более 5 рисунков. Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы, **размещены непосредственно в тексте статьи**, их размер не должен превышать 170 x 240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуются как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуночную подпись. Рекомендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

4. Текст не должен быть перегружен аббревиатурами. В названиях таблиц и в подрисуночных подписях аббревиатуры не используются. При использовании аббревиатур в содержании таблиц и рисунков, их расшифровка приводится в примечаниях.

5. **Названия таблиц, текст в строках и столбцах таблиц, подрисуночные подписи, текст в рисунках, примечания приводятся сначала на русском, затем на английском языках.**

Требования к структуре рукописей

Рукописи с результатами оригинальных исследований обязательно должны иметь структуру на основе IMRAD, т.е. содержать следующие разделы:

- Титульная страница
- Структурированная IMRAD аннотация
- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение (разделы «Результаты» и «Обсуждение» можно объединить)
- Заключение или Выводы
- Благодарности
- Литература/References
- Информация о вкладе авторов (если рукопись написана в соавторстве)
- Сведения об авторах

Обзоры и лекции, статьи по общественному здоровью и здравоохранению, как и аннотации к этим типам публикаций, могут не иметь указанной структуры.

Титульная страница содержит (на русском и английском языках!):

- заголовок статьи строчными буквами (первая буква названия – заглавная);
- инициалы и фамилии авторов (И.И. Иванов / Ivan I. Ivanov, транслитерировать по системе BGN (*Board of Geographic Names*) на сайте <http://www.translit.ru>);
- официальные названия учреждений без сокращений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), город и страну. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языке. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>;

- конфликт интересов: указывается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании статьи; при отсутствии таковой следует указать «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*»/“*The authors do not declare a conflict of interest*”;

- прозрачность финансовой деятельности: этот фрагмент рукописи содержит информацию об источнике финансирования научного исследования; здесь уместно привести специальную информацию о финансировании работы (бюджетное финансирование, названия фондов, номера и названия грантов и стипендий, благодаря которым было выполнено и опубликовано данное исследование).

Аннотация

Резюме статьи обязательно должно быть представлено **на русском и английском языках**, выделяется словом «Аннотация» (в англоязычном варианте Abstract). **Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации**, является квинтэссенцией содержания статьи с упором на новые данные, основную гипотезу и выводы. Для англоязычного пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи. В оригинальных исследованиях **аннотация должна быть структурированной**, повторяя структуру статьи, включая раскрытие конфликта интересов. Отсутствие структуры при сохранении общей логики изложения содержания допускается в аннотациях и тексте обзоров, лекций, статей по общественному здоровью и здравоохранению.

Объем аннотации не должен превышать 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, в ней не должно быть нерасшифрованных аббревиатур, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи; следует использовать англоязычную специальную терминологию. Аннотация заканчивается перечнем **ключевых слов** (3–8), которые отражают основное содержание статьи.

Введение

Необходимо обосновать актуальность исследования и четко сформулировать его цель. Важно объяснить читателю, что именно побудило Вас приступить к работе: существование нерешенного или малоизученного вопроса, несоответствия в данных разных авторов, появление нового перспективного материала или уникального образца, новый взгляд на имеющиеся данные? Почему выбранная Вами проблема важна и интересна? Во вводной части обязательно ссылки на предшественников.

Материал и методы

Приводится описание исследованных групп с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Описывается дизайн (схема проведения) исследования; рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала. Необходимо указать,



какие статистические методы и компьютерные программы применялись для обоснования полученных выводов. Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. Полученные данные по возможности должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.). Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и обозначениям.

Если показатель может быть рассчитан разными методами, то следует указать, какой именно метод применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена и т.п.). Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев. В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости для используемого статистического критерия.

Результаты / Обсуждение

В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются наиболее значимые закономерности. Возможно использование ссылок и коротких элементов обсуждения.

Обсуждение может быть выделено в качестве отдельного раздела, а может быть объединено с разделом «Результаты». Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными работами других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

Заключение / Выводы

Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия в этом разделе.

Литература / References

Включение источников информации в Литературу/References должно быть оправдано логикой рукописи и обосновано ее содержанием. Недопустимы ссылки на публикации по договоренности с их авторами в качестве выполнения взаимных обязательств.

Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит

корректная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

Следует цитировать в оригинальных статьях не более 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.п.

В тексте рукописи источники информации обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки; в списке литературы перечисляются в порядке их цитирования по тексту. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных.

Англоязычные источники информации без изменений переносятся в References из раздела Литература. Описание источников информации на других языках приводятся **на латинице**. При этом фамилии авторов неанглоязычных источников информации и выходные данные статей и книг транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык. Названия периодических изданий транслитерируются, за исключением журналов, которые рекомендуют для цитирования (For citation) и используют в журнале (и в МНБД) параллельное англоязычное название. Завершается описание неанглоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (например, In Russ.). Рекомендуется использовать систему транслитерации <http://www.translit.ru>.

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации:

а) Автор(ы) книги или статьи *с инициалами после фамилий*. Должны быть представлены **все авторы, если их количество не превышает шести**; если авторов больше шести, то указываются шесть авторов «и др.» (в References – «et al.»).

б) Название книги или статьи.

в) Выходные данные.

В библиографическом описании **книги** после фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. В списке литературы город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). В References любой город приводится полностью. Если ссылка приводится на главу из книги, сначала указываются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.:

(в английской версии «In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в

его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании **статьи** из журнала указываются фамилии и инициалы авторов, затем название статьи. Название журнала пишется курсивом, после него ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала): номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Пример библиографической ссылки на книгу

В Литературе:

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512.

В References:

Medik V.A. Morbidity of the population: history, current state and methodology of the study. Moscow: Meditsina; 2003:512 (In Russ.).

Пример библиографической ссылки на статью

В Литературе:

Крылатов А.В., Серебров В.Ю., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I). *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13.

В References:

Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic regulation of functional state of heart (part I). *The Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13.

Пример библиографической ссылки на электронные ресурсы

В Литературе:

Полужтков М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;111(9):1018.

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

В References:

Poluektov M.G. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2011;111(9):1018 (In Russ.).

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

Варианты библиографического описания материалов конференций

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7272/>

Варианты библиографического описания патентов

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7260/>

Варианты библиографического описания ресурсов удаленного доступа

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7274/>

Информация о вкладе авторов

Этот раздел должен присутствовать во всех статьях, написанных в соавторстве. Рукопись должна содержать описа-

ние вклада каждого автора в ее подготовку в соответствии с международными критериями авторства. Формулировка авторского вклада может зависеть от типа статьи и должна быть точной, краткой, по возможности – неформализованной. Согласно международным стандартам, каждый автор должен принять непосредственное и существенное участие во всех аспектах представленной работе, а именно:

- внести существенный вклад в концепцию и дизайн и/или получение данных и/или анализ и интерпретацию данных;

- принять участие в написании черновика рукописи и/или переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы;

- безоговорочно одобрить версию рукописи, подаваемую в журнал, а также все варианты, которые будут поданы до принятия статьи к печати (например, в процессе рецензирования).

Каждый автор разрешает корреспондирующему автору принимать тактические решения относительно рукописи в ходе редакционно-издательского процесса.

Пример описания вклада авторов в подготовку рукописи

AAA и BBB предложили концепцию исследования и разработали его протокол. ННН и ООО организовали сбор данных и осуществили забор биопсийного материала, ККК провел оценку биомаркеров повреждения миокарда в плазме крови и участвовал в обсуждении результатов. ВВВ и ЕЕЕ сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение. ААА, ВВВ и ХХХ анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с ККК внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Пример критериев авторства приведен также

<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/cse-policies/retreat-and-task-force-papers/authorship-task-force/a-new-standard-for-authorship/>, желательное выполнение 2–3 критериев.

Сведения об авторах

(на русском и английском языках)

В конце статьи представляется подробная информация о каждом авторе: ФИО полностью в русском варианте; в английском варианте – имя, первая буква отчества с точкой и фамилия; научная степень, звание, должность, учреждение; **обязательно указывается ORCID**.

Корреспондирующий автор выделяется отдельно, обязательно указываются его электронный адрес и телефон, который не будет опубликован в журнале.

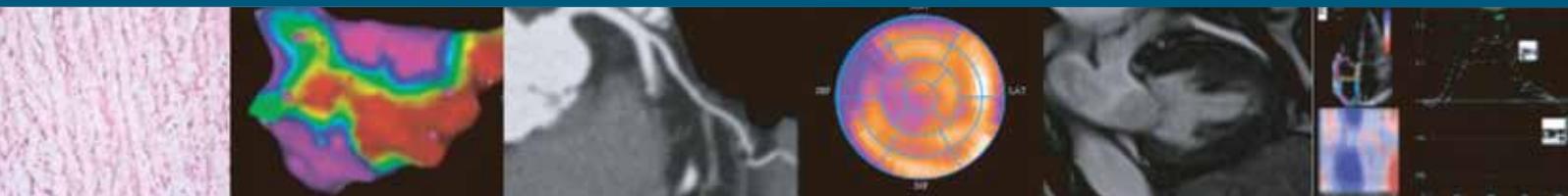
Пример

Иванов Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент, кафедра терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail:

Ivan I. Ivanov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail:



Сибирский медицинский журнал
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

4'2019
Том 34