

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том 12 №4 | 2021
Vol. 12 №4 | 2021



◆ ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ
И КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ



◆ СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА
ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

◆ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ
И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ

◆ ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ
В МЕДИЦИНЕ





РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

CardioСоматика

Том 12 №4

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

2021

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».

Журнал индексируется в базах данных РИНЦ.

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия.
ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель

главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор,
Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия

Downey Fred H., профессор, Техас, США.

ORCID: 0000-0002-7280-1021

Manukhina Eugenia V., профессор, Техас, США.

ORCID: 0000-0002-8102-173X

Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния

Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль.

ORCID: 0000-0002-0010-4200

Zelveian Parounak H., профессор, Ереван, Армения.

ORCID: 0000-0002-6513-6772

Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария.

ORCID: 0000-0002-8025-7433

Kurbanov Ravshanbek D., профессор,

Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541

Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145

Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428

Задонченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851

Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X

Галевич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525

Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549

Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X

Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234

Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805

Мазаев Владимир Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Перова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X

Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2021 г.

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Выпускающий редактор:

Екатерина Горбачева

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Виктория Гусовская

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Адрес типографии:

000 «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская,

82/13а, к. 14

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,

Аптекарский пер., д. 3, литера А,

помещение 1Н

Сайт: <https://eco-vector.com>

Телефон: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru



CardioSomatics

Vol. 12 No.4

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

2021

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541

Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145

David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428

Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266

Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851

Anatoly I. Martynov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813

Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483

Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X

Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525

Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549

Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629

Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X

Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234

Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805

Vladimir P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296

Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Natalia V. Perova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407

Aleksey N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X

Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531

Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy

Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021

Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X

Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania

Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200

Parounak H. Zelveian, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772

Hugo Saner, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration certificate: PI No. FS77-64546

Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.

Total circulation: 5 thousand copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.

By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.

The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and practical publication is allowed without placing a sign of information products.

Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2021.

EDITORIAL OFFICE:

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Production Editor:

Ekaterina Gorbacheva

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Victoria Gusovskaya

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st.,
Tver, Russia

PUBLISHER:

Eco-Vector LLC

Address: 3ArIN Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	188	EDITORIAL
Рене Фавалоро. Настоящий врач и настоящий человек		Rene Favalaro, a real doctor and a real man
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	190	ORIGINAL ARTICLE
Сравнительный анализ аэробных кардиореспираторных тренировок высокой и умеренной интенсивности у больных кардиохирургического профиля Т.Т. Какучая, Т.Г. Джитава, Н.В. Пачуашвили, А.М. Куулар, И.И. Домрачева, Н.Э. Закарая		Comparative analysis of aerobic cardiorespiratory training of high and moderate intensity in cardiac surgery profile patients Tea T. Kakuchaya, Tamara G. Dzhitava, Nona V. Pachuashvili, Arzhana M. Kuular, Irina I. Domracheva, Nino E. Zakaraya
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	200	ORIGINAL ARTICLE
Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования И.Д. Сырова, И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, А.С. Соснина, О.А. Ложкина, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Т.Б. Темникова, А.В. Фролов, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш		Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery Irina D. Syrova, Irina V. Tarasova, Olga A. Trubnikova, Anastasia A. Sosnina, Olga A. Lozhkina, Ekaterina V. Belik, Yulia A. Dyleva, Tatiana B. Temnikova, Alexey V. Frolov, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	206	ORIGINAL ARTICLE
Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения Д.А. Никулин, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.В. Прокопенко, Н.М. Марьина		Genotypic stratification of risk of acute cerebral circulation disorder Dmitriy A. Nikulin, Anna A. Chernova, Svetlana Yu. Nikulina, Semen V. Prokopenko, Natalia M. Marina
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	214	ORIGINAL ARTICLE
Влияние инфекционных осложнений на отдаленные исходы каротидного ишемического инсульта Л.В. Сантикова, А.Ч. Жемухов, Д.Т. Чипова, Л.Б. Тлапшокова		Early and long-term outcomes of ischemic stroke in patients with stroke-associated pneumonia Liana V. Santikova, Aslan Ch. Zhemukhov, Dinara T. Chipova, Larisa B. Tlapshokova
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	219	ORIGINAL ARTICLE
Потребление сердечно-сосудистых и антитромботических препаратов в период распространения коронавирусной инфекции в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области И.К. Петрухина, П.А. Лебедев, Т.К. Рязанова, П.Р. Блинкова, Е.В. Паранина		Consumption of cardiovascular and antithrombotic drugs during the spread of coronavirus infection in retail sector of the Samara region pharmaceutical market Irina K. Petrukhnina, Petr A. Lebedev, Tatyana K. Ryazanova, Polina R. Blinkova, Elena V. Paranina
ОБЗОР	227	REVIEW
Новые тенденции становления искусственного интеллекта в медицине С.В. Рязанова, В.П. Мазаев, А.А. Комков		New trends for artificial intelligence development in medicine Svetlana V. Ryazanova, Vladimir P. Mazaev, Artem A. Komkov
ОБЗОР	234	REVIEW
Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность: новые стратегии лечения И.З. Бондаренко, М.Г. Бубнова		Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure: new treatment strategies Irina Z. Bondarenko, Marina G. Bubnova
К 80-летию со дня рождения В.В. Кухарчука	239	The anniversary of Valerii V. Kukharchuk
Памяти академика Е.И. Чазова	240	In memoriam academician Evgenii I. Chazov

Рене Фавалоро. Настоящий врач и настоящий человек

EDITORIAL

Rene Favalaro, a real doctor and a real man

Речь пойдет о выдающемся аргентинском враче и о том, как он спас жизнь русского врача. Мне пришлось разбудить этого выдающегося человека рано утром, чтобы спасти жизнь моего коллеги, сотрудника Всероссийского научного кардиологического центра.

А теперь по порядку.

Я врач, кардиолог, профессор. Известен среди коллег тем, что разработал методику кардиологической реабилитации. Она была внедрена в медицинскую практику СССР в качестве нового раздела медицины. Как член научного совета Всемирной ассоциации кардиологов-реабилитологов я принимал участие в международных кардиологических конгрессах. В 1996 г. был организован в столице Аргентины, Буэнос-Айресе Всемирный конгресс кардиологов. Около 15–20 человек из разных городов России участвовали в данном конгрессе. Он проходил очень интересно.

В рамках Конгресса сообщалось об организации аргентинцами массового забега с участием 20 больных, перенесших инфаркт миокарда и прошедших курс реабилитации. Это было слишком неожиданно и свидетельствовало о высоком уровне кардиологической реабилитации в стране. Вечером состоялся удивительно хороший прием то ли в пещере, то ли в огромном подвале. Помещение было оригинально оборудовано тюками сена. Прекрасная музыка, отличная национальная еда, танцы!

Я попросил президента Аргентинского общества кардиологической реабилитации устроить посещение знаменитой клиники Фавалоро. На следующий день мы ехали к профессору Р. Фавалоро. Он оказался приятным мужчиной с копной черных волос, зачесанных назад. Пока мы ехали к нему, мы видели машины скорой помощи, на которых красовалась надпись: «Фонд Фавалоро». Сам профессор принял нас весьма радушно, водил нас по клинике, показывал и объяснял суть шунтирования венечных артерий при остром коронарном синдроме и его эффектив-



Рене Фавалоро (12.07.1923–29.07.2000)

ность. Клиника Фавалоро произвела на нас серьезное впечатление своей оснащенностью, показом интересных слайдов по коронарному шунтированию и высокими показателями его эффективности. Позже я узнал, что деятельность фонда Р. Фавалоро распространялась и на страны Латинской Америки.

Следует указать, что в нашей стране коронарное шунтирование в те годы только-только начиналось и, как нередко бывает, некоторые специалисты испытывали предубеждение против новшества. К ним относился и один из наших сотрудников, который жестоко ошибся. В отличие от официальной группы сотрудников, он также летел на международный конгресс, но по своей собственной инициативе. Мы встретились с ним. Он был одинок в чужом городе и чувствовал себя не совсем уютно. Я решил немного подбодрить его – пару часов посвятил ему; гуляя по городу, мы выпили по кружечке пива. Он работал старшим научным сотрудником в нашем кардиологическом центре. Мой приятель был высоким, худощавым, хорошо тренированным парнем. О его хорошей физической форме свидетельствовали его постоянные победы в армрестлинге, в том числе над американскими коллегами, которые в те годы часто приезжали в наш центр для выполнения совместных научных исследований. Встречаясь с американскими коллегами, мы, конечно,

угощали их «по-русски». Люди раскрепощались и иногда резвились, в том числе занимаясь армрестлингом (кто кого пережмет руками). Мой приятель побеждал всех своих соперников.

При прощании он сказал мне, что чувствует себя плоховато и хочет подбодрить себя отжиманиями от пола. День подходил к концу. Пора было собираться к отъезду следующим утром. Я приготовился к утреннему вылету из Буэнос-Айреса и заснул.

В шестом часу утра я проснулся от неожиданного телефонного звонка. Звонил он – мой приятель, с которым я провел вечер. Дрожавшим голосом, задыхаясь, он сообщил, что у него, видимо, инфаркт миокарда. Я был потрясен. Потихоньку я выяснил, что же произошло. Оказалось, что перед сном, чтобы подбодрить себя, он стал отжиматься от пола. Пятидесятое отжимание он не смог выполнить, а под утро внезапно почувствовал очень сильную боль за грудиной, нарушение дыхания и понял, что у него развился инфаркт миокарда. К счастью, он смог дозвониться до меня. Я был поражен. В чужой стране у моего приятеля инфаркт миокарда! И я единственный человек, который должен помочь ему. Но как? В сильном возбуждении я решил позвонить моему новому другу – президенту кардиологического общества Аргентины. И я действительно разбудил его, рассказал о происшествии с моим сослуживцем. Я был ошарашен его ответом и рекомендацией позвонить вице-президенту общества. Мне пришлось разбудить вице-президента. Полусонный, он что-то промямлил и положил трубку. Мне стало страшно! В чужой стране погибает мой приятель! «Что делать, что делать», – крутилось в голове. И вдруг я понял, что нужно позвонить самому Фавалоро. И я действительно позвонил ему, объяснив положение дел. Он тут же спросил, где находится больной, и посоветовал мне немедленно взять такси и выехать к больному.

Я быстро собрался, вызвал такси и поехал к своему приятелю. Все это заняло около 30 минут. Приехав по адресу, я увидел две машины скорой помощи. Войдя в

комнату, я увидел моего приятеля живым, но немного возбужденным. Оказывается, к нему немедленно выехало две машины (для меня это было ново). Врачи произвели обезболивание и тромболитическую терапию; показали мне ЭКГ больного в динамике. У него действительно был острый трансмуральный инфаркт миокарда. Мой приятель находился в возбужденном состоянии и энергично отказывался от коронарного шунтирования, которое ему предлагали аргентинские врачи. Побеседовав с ним и поняв, что необходимо успокоить его, я попросил врачей выехать в клинику, надеясь уговорить его на вмешательство с помощью самого Р. Фавалоро. В больнице его осмотрел сам великий профессор. Узнав об активном отказе больного от коронарного шунтирования и услышав мое объяснение касательно упорства больного, решено было отказаться от идеи коронарного шунтирования. После этого успокоился и сам больной. Его состояние явно улучшилось. Боль прошла, артериальное давление и частота сердечных сокращений пришли в норму. Не было одышки. В общем, Фавалоро понял ситуацию и согласился больше не заводить разговоров с больным о коронарном шунтировании.

Бесконечно благодарный, я попрощался с великим доктором. Изумленный всем произошедшим и человеколюбием выдающегося врача, я вылетел в Москву. В Москве я узнал, что и больной дней че-

рез двадцать вернулся домой. Года четыре он чувствовал себя неплохо, работал. И все же ему не повезло: он скончался от повторного инфаркта миокарда через пять лет. Если бы он согласился на коронарное шунтирование, он продолжал бы жить.

Немного о самом Р. Фавалоро. Я слышал о выдающемся специалисте-кардиохирурге, которого после открытия новой методики лечения больных с инфарктом миокарда прозвали «Доктор Коронарное Шунтирование». Это было великое открытие. Незадолго до его собственной смерти я обнаружил его статьи, которые были больше посвящены не медицине, а социальным вопросам и в которых сквозило уныние. И вскоре, в 2000 г., я узнал о самоубийстве Р. Фавалоро. Я был потрясен. Да, люди смертны! Это известно всем. Но самоубийство выдающегося человека, который создал методику предотвращения смерти от инфаркта миокарда для миллионов людей, потрясает своей грубейшей несправедливостью! Оказалось, что во многом в его смерти виновато правительство Аргентины. К тому же у него скончалась жена; он тяжело переживал ее кончину. Он был подавлен коррупцией в системе здравоохранения.

Р. Фавалоро родился в Аргентине, г. Ла-Плата. Он создал удивительную медицинскую систему. Его «Фонд Фавалоро» занимался не только скорой помощью. Он вместе с партнерами создал многогранную систему здравоохранения. Кроме

вновь созданной методики коронарного шунтирования у него до десятка других новых хирургических методов. Он организовал обучение граждан основам здорового образа жизни, помощь в медицинском образовании. Его мечта – создать многогранную эффективную систему здравоохранения – распространялась на все латиноязычные страны. Он вкладывал крупные суммы собственных денег для поддержания этой системы. Правительство игнорировало все его обращения за финансовой помощью. Он чувствовал, что устал быть «Дон Кихотом в своей одинокой битве против гигантов» [1]. Словом, гигант был сражен мелкими людскими. Президент Аргентины не удосужился хотя бы прочитать его посмертное письмо. На смерть Фавалоро откликнулись В.С. Работников и Л.А. Бокерия: «В Рене Фавалоро – гуманисте, ученом, хирурге и учителе была всеобщая любовь к человеку, подарившему человечеству один из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца и беззаветно служившему своей специальности и своему народу» [2].

Такова печальная судьба всемирно известного кардиохирурга. Вечная слава ему!

**Главный редактор журнала,
д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ
Д.М. Аронов**

Литература/References

1. Favalaro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1998;98(5):466-78.
2. Работников В.С., Бокерия Л.А. «Доктор Шунтирование Коронарных Артерий». Жизнь, подвиг и судьба. Рене Фавалоро. *Анналы хирургии*. 2001;1:10-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Поздравляем!



Редакция журнала «CardioСоматика» поздравляет главного редактора журнала Давида Мееровича Аронова с вручением ему высшей ведомственной награды Министерства здравоохранения Российской Федерации – медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением». Награда присуждается лучшим работникам отрасли за многолетнюю добросовестную работу и трудовые успехи в области здравоохранения.

Профессор Давид Меерович Аронов – заслуженный деятель науки РФ, член Международного научного совета по реабилитации и вторичной профилактике при Всемирной федерации кардиологов (1989–2007 гг.), президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, председатель правления секции Российского кардиологического общества «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейского общества кардиологов (Москва). Его награда – подтверждение признания вклада Давида Мееровича в российское здравоохранение.

Редакция журнала «CardioСоматика»

Сравнительный анализ аэробных кардиореспираторных тренировок высокой и умеренной интенсивности у больных кардиохирургического профиля

Т.Т. Какучая✉, Т.Г. Джитава, Н.В. Пачуашвили, А.М. Куулар, И.И. Домрачева, Н.Э. Закаря

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности аэробных кардиореспираторных интервальных тренировок высокой интенсивности и постоянных тренировок умеренной интенсивности в кардиореабилитации взрослых больных после операций на открытом сердце.

Материал и методы. В исследование вошли 137 пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Проводилось сравнение групп пациентов по программам реабилитационных мероприятий: одной группе проводились постоянные аэробные тренировки умеренной и средней интенсивности, другой – аэробные высокоинтенсивные интервальные физические тренировки. Подавляющее большинство пациентов после АКШ (90,4%) были отнесены к I функциональному классу хронической сердечной недостаточности по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Кардиореабилитационные программы с использованием аэробных физических тренировок на велозергометре начинали проводить через 4 нед после АКШ. Физическая реабилитация с использованием аэробных кардиореспираторных физических упражнений – велотренировок – проводилась в течение 4–7 нед по 150 мин в неделю.

Результаты. У больных после АКШ достоверно улучшались показатели кардиореспираторного теста и некоторые эхокардиографические параметры после 3-недельного и 7-недельного цикла аэробных кардиореспираторных тренировок (КРТ), при этом в большей степени в группе высокоинтенсивных интервальных физических тренировок, чем в группе постоянных тренировок средней интенсивности. Это были показатели пикового потребления кислорода, частоты сердечных сокращений, мощности нагрузки, конечно-диастолического объема и фракции выброса левого желудочка. Также к концу 7-недельного цикла КРТ достоверно снижался индекс массы тела, в большей степени в группе высокоинтенсивных интервальных физических тренировок. Интересна динамика лабораторных показателей: увеличивался уровень липопротеидов высокой плотности в обеих группах, при этом коэффициент атерогенности не менялся. Также через 7 нед тренировок достоверно снижался уровень триглицеридов. Полученные нами сведения подтверждают тот факт, что аэробные КРТ улучшают биогенез митохондрий, липидный профиль, кровяное давление и способствуют уменьшению абдоминального ожирения.

Заключение. Аэробные высокоинтенсивные интервальные физические тренировки так же безопасны в рамках программы кардиореабилитации у больных после операций на открытом сердце, как и постоянные аэробные тренировки умеренной интенсивности.

Ключевые слова: аэробные кардиореспираторные тренировки высокой и средней интенсивности, аортокоронарное шунтирование, кардиореабилитация

Для цитирования: Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Пачуашвили Н.В., Куулар А.М., Домрачева И.И., Закаря Н.Э. Сравнительный анализ аэробных кардиореспираторных тренировок высокой и умеренной интенсивности у больных кардиохирургического профиля. CardioSomatika. 2021;12(4):190–199. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201261

Введение

Регулярная физическая активность оказывает большой спектр оздоровительных эффектов. Следствием регулярных физических нагрузок является снижение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения. В условиях отсутствия физически активного образа жизни и нерационального питания развитие факторов риска происходит уско-

ренно. Многочисленные исследования демонстрируют низкую частоту обнаружения ИБС у физически активных людей. Регулярная физическая активность умеренной интенсивности снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Положительные эффекты, связанные с увеличением физической активности:

- снижение риска ИБС и инсульта;
- увеличение фибринолитической активности крови;

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ВИИФТ – высокоинтенсивные интервальные физические тренировки
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечный диастолический объем
КР – кардиореабилитация
КРТ – кардиореспираторные тренировки
ЛЖ – левый желудочек

МТ – масса тела
ОР – относительный риск
ПТСИ – постоянные тренировки средней интенсивности
САД – систолическое артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
VO₂ – объем потребления кислорода

Comparative analysis of aerobic cardiorespiratory training of high and moderate intensity in cardiac surgery profile patients

Tea T. Kakuchaya , Tamara G. Dzhitava, Nona V. Pachuashvili, Arzhana M. Kuular, Irina I. Domracheva, Nino E. Zakaraya

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The aim of our study was to conduct a comparative analysis of aerobic high-intensity interval training and constant moderate intensity training in cardiac rehabilitation of adult patients after open-heart surgery, namely after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. 137 patients after CABG were included in the study. 90.4% of patients were consider as class I of chronic heart failure after surgery. Cardiorespiratory trainings were initiate in 4 weeks after surgery, using cycling by veloergometers. Two groups were compare according to rehabilitation programs: one carried out constant aerobic trainings of moderate and medium intensity, and the other, aerobic high-intensity interval trainings. Supervised trainings were carry out for 150 minutes per week. Total length of trainings was 4–7 weeks. Long-term trainings were distantly monitore.

Results. Ergospirometric results as well as results of echocardiography were significantly improve after training course. These results were more significant in high-intensity interval training group compared to moderate intensity-training group. VO_2 , heart rate and training power significantly improved. Body mass index significantly diminished in high-intensity interval training group compared to moderate intensity-training group. In 7 weeks after training ominously decreased blood triglycerides and increased high-density lipoproteins.

Conclusion. Cardiorespiratory trainings ameliorate mitochondrial biogenesis, carbohydrate and lipid metabolism, promote to reduce abdominal obesity and other crucial risk factors of coronary patients. Aerobic high-intensity interval cardiac trainings are as safe as moderate intensity cardiac trainings, and in some issues, they outperform moderate intensity cardiac trainings.

Keywords: aerobic cardiorespiratory trainings, high intensity interval trainings, low and moderate intensity cardiac trainings, coronary artery bypass surgery, cardiac rehabilitation

For citation: Kakuchaya TT, Dzhitava TG, Pachuashvili NV, Kuular AM, Domracheva II, Zakaraya NE. Comparative analysis of aerobic cardiorespiratory training of high and moderate intensity in cardiac surgery profile patients. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):190–199. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201261

- улучшение контроля сахарного диабета;
- снижение артериального давления (АД);
- улучшение липидного профиля;
- повышение толерантности к глюкозе;
- уменьшение массы тела (МТ);
- уменьшение тяжести депрессии;
- повышение стрессоустойчивости;
- улучшение функции дыхания;
- улучшение качества жизни;
- уменьшение остеоартритических болей и риска остеопороза.

Необходимо соблюдать индивидуальный подход в выборе вида тренировок для пациентов с ССЗ. Малоинтенсивные упражнения следует назначать пожилым и малотренированным пациентам. Наиболее эффективным из доступных видов физических тренировок является регулярная умеренная ходьба. Что касается нагрузок средней интенсивности, многие специалисты рекомендуют минимальный уровень энергетических затрат примерно 1000 ккал (4200 кДж) в неделю (эквивалентно 1 ч умеренной ходьбы 5 дней в неделю). Рекомендуемый суточный расход энергии для пациентов с ССЗ в настоящее время – от 150 до 400 ккал (630–1680 кДж) в сутки. Минимальная интенсивность тренировочного порога составляет примерно 45% частоты сердечных сокращений (ЧСС) для пациентов с ИБС. Такие параметры интенсивности тренировок задаются для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), когда речь идет о выборе той или иной программы кардиореабилитации (КР).

В физических тренировках присутствуют три составляющих: частота (сколько раз в неделю проходят занятия), интен-

сивность (насколько интенсивна работа во время тренировок) и время (как долго продолжается тренировка). Все эти три пункта составляют FIT-формулу – от английского F – frequency (частота), I – intensity (интенсивность), T – time (время). Грамотно сочетая все составляющие, можно наиболее эффективно спланировать тренировки.

Уровень физической нагрузки определяется по ЧСС. В зависимости от возраста и пола можно определить максимальную ЧСС. Ее можно посчитать по формуле: 220 минус возраст.

Выделяют четыре основных зоны интенсивности физических нагрузок, каждой из которых соответствуют определенный уровень биоэнергетических процессов и диапазон ЧСС:

- 1) физическая нагрузка малой интенсивности с ЧСС менее 75% от ее максимального значения;
- 2) физическая нагрузка поддерживающего характера с ЧСС от 75 до 85% от максимальной ЧСС, осуществляемая в аэробном режиме энергообеспечения;
- 3) физическая нагрузка развивающего характера с ЧСС от 85 до 95% от максимального значения и переходным аэробно-анаэробным режимом энергообеспечения;
- 4) физическая нагрузка субмаксимальной и максимальной интенсивности с ЧСС более 95% от максимальной и анаэробным режимом энергообеспечения.

Для оздоровительных целей рекомендована физическая нагрузка в пределах 1 и 2-й зоны интенсивности. Исследования показали, что нагрузка с интенсивностью 60–70% от максимальной ЧСС наиболее эффективна для сжигания жира, поэтому она используется для коррекции избыточной МТ.

У здоровых людей для оптимальной физической тренировки ЧСС должна составлять 85% от их максимальной ЧСС. Та-

кая частота должна поддерживаться на протяжении не менее 30 мин тренировки. Можно разделить 30-минутную тренировку на 10–15-минутные интервалы. Такая физическая нагрузка называется интенсивной интервальной. К интенсивной нагрузке можно отнести бег, езду на велосипеде, игру в баскетбол и пр. Нагрузки большей интенсивности являются привилегией спорта и требуют довольно высокого уровня подготовленности.

Достаточный тренировочный эффект наступает уже на уровне 50% от максимальной ЧСС. Такая физическая нагрузка называется нагрузкой средней интенсивности. К ней относятся прогулки пешком, танцы, нетяжелая работа в саду.

Ключевым требованием к функции сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке является обеспечение доставки необходимого количества кислорода и других питательных веществ к работающим мышцам. В исследованиях Н. Barcroft и соавт. [1], А. Guyton и соавт. [2] по влиянию мышечной активности на кровоток в икроножной мышце во время сильных ритмических сокращений отмечается не только значительное увеличение кровотока, но и его снижение во время каждого мышечного сокращения. Все эти показатели непосредственно связаны между собой линейными отношениями, поскольку работа мышц увеличивает потребность в кислороде, а это, в свою очередь, ведет к расширению мышечных кровеносных сосудов, увеличивая венозный возврат и сердечный выброс. При снижении ЧСС эффективность насосной функции каждого удара сердца у тренированного человека на 30–40% выше, чем у нетренированного.

В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов отмечено: при ХСН II–III функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской шкале кардиологической реабилитации необходимо использовать силовые тренировки для небольших групп мышц, с ограниченным числом повторов и соотношением общей длительности периодов работы/восстановления минимум 1:2 [3].

Физические тренировки вызывают адаптационную физиологическую гипертрофию миокарда, в отличие от патологической гипертрофии, вызванной сердечной недостаточностью. Очевидно, что раннее введение тренирующих нагрузок в программу реабилитации больных с ХСН препятствует прогрессированию необратимых изменений и оптимизирует эффект медикаментозного лечения (В. Nilsson и соавт., 2008) [4]. Периферия играет существенную роль в компенсации редуцированной мощности сердца и поддержании удовлетворительной работоспособности. Это объясняет то, что даже пациенты с фракцией выброса (ФВ) менее 15% или максимальным сердечным индексом 1,6 л/м²/мин могут переносить тренировки без негативных кардиальных последствий. То же касается и пациентов с низким максимальным объемом потребления кислорода – VO_2max (10 мл/кг/мин), если первично это является результатом чрезмерного «физического оберегания».

Цель исследования – проведение сравнительного анализа эффективности аэробных высокоинтенсивных интервальных физических тренировок (ВИИФТ) и постоянных тренировок умеренной интенсивности у взрослых больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы

Достоверно то, что физическая активность не только является безопасной для больных после операций АКШ, но и улучшает качество жизни, положительно влияя на толерантность к физической нагрузке (ТФН) и VO_2max [5–10]. Для оптимального использования программ физических тренировок важно понимание механизмов, с помощью которых улучшается клиническое состояние

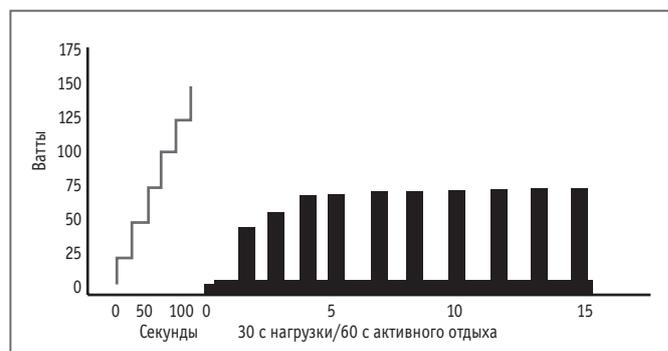


Рис. 1. Модель быстрого рамп-теста и тренировки с интенсивностью 50% от максимума.

Fig. 1. Rapid ramp test model and training with an intensity of 50% of maximum.

пациентов с ХСН. Данные механизмы обусловлены коморбидностью системных эффектов физических тренировок, непосредственным влиянием на кардиоваскулярную систему и процессы ремоделирования миокарда. Тренирующие физические нагрузки рекомендуются пациентам со стабильной ХСН I–II ФК. Главными факторами, усугубляющими снижение физической и социальной активности, а также качества жизни при ХСН, являются одышка, слабость и нарушения ритма сердца, приводящие к уменьшению ТФН. Мощность выполняемой пациентами нагрузки зависит не только от центральной гемодинамики, но и от процессов, развивающихся при ХСН в миокарде правого и левого желудочка (ЛЖ).

Уровни интенсивности аэробных физических тренировок, используемых в нашем исследовании:

- а) тренировки легкой интенсивности, при которых достигается 40–60% VO_2max или 40–60% от максимальной тренировочной ЧСС;
- б) тренировки умеренной/средней интенсивности, при которых достигается 75 и 80% VO_2max или 75 и 80% от максимальной тренировочной ЧСС соответственно;
- в) интервальные тренировки высокой интенсивности, при которых достигается 85% VO_2max или 85% от максимальной тренировочной ЧСС.

В клинической практике зарекомендовал себя режим интервальных тренировок с длительностью нагрузки 30 с и последующей фазой отдыха 60 с. Рекомендуется интенсивность нагрузочной фазы 50% от максимальной ЧСС при специфическом быстром рамп-тесте (рис. 1) [10].

В качестве альтернативы могут быть выбраны другие комбинации нагрузки и отдыха, например 15/60 с или 10/60 с при 70 или соответственно 80% от максимальной нагрузки рамп-теста.

Выделяют ВИИФТ трех видов в зависимости от длительности промежуточных интервалов в процессе таких тренировок [11, 12]:

- а) с длинными промежуточными интервалами от 3 до 15 мин с VO_2max 85 и 90% соответственно;
- б) со средними промежуточными интервалами от 1 до 3 мин с VO_2max 95 и 100% соответственно;
- в) с короткими промежуточными интервалами от 10 с до 1 мин с VO_2max 100 и 120% соответственно.

В нашем исследовании мы использовали отработанную с точки зрения безопасности и эффективности схему ВИИФТ с 4-минутными высокоинтенсивными тренировками, сопровождаемыми промежуточными 3-минутными паузами отдыха, – «скандинавскую модель» ВИИФТ, которая успешно применялась в 14 международных исследованиях (рис. 2) [13].

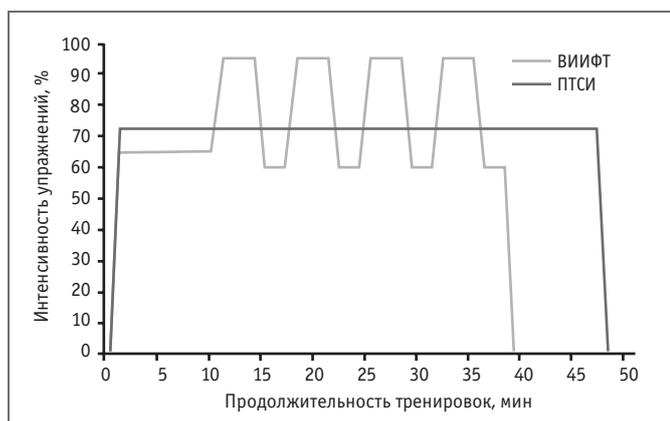


Рис. 2. Программа 4×4: 4 мин высокоинтенсивных упражнений (ВИИФТ), сопровождаемые 3-минутными паузами, с подходами по 4 раза – «скандинавская модель» (% от максимального показателя ЧСС).

Fig. 2. 4×4 program: four lots of 4-minute high intensity interval training (HIIT) broken up by 3-minute pauses – "Scandinavian model" (% of the maximum heart rate).

В настоящее время нет консенсуса в отношении того, какой параметр больше подходит для выбора интенсивности или какая интенсивность оптимальна для аэробных тренировок [13–16]. Касательно потребления кислорода, успешно используют интенсивность от 40 до 80% VO_{2max} . Метод выбора интенсивности по ЧСС базируется на линейной зависимости ЧСС и VO_{2max} .

Согласно рекомендациям Американского колледжа спортивной медицины [17] программы тренировок для группы пациентов с ХСН должны проходить три фазы:

- 1) начальную, с низкой интенсивностью и короткими сессиями;
- 2) фазу адаптации;
- 3) фазу улучшения, в основе которой лежит увеличение интенсивности.

Непрерывные нагрузки имеют целью поддерживать ЧСС на повышенном уровне в течение всей тренировки. Интервальные, или прерывистые, тренировки позволяют периодически снижать/повышать напряжение миокарда. Они выполняются на более высоком уровне интенсивности, чем непрерывные нагрузки умеренной мощности. Оба вида аэробных нагрузок эффективны для больных с ХСН, хотя показано, что эффективность интервальных тренировок выше.

В нашем исследовании исходная средняя ТФН до вступления в программу КР составляла $6,3 \pm 2,0$ METs (отражает объем потребления кислорода в минуту в покое). Мы предлагали пациентам соответствующие тренировочные программы легкой, умеренной и высокой интенсивности.

В исследование вошли 137 пациентов (70 мужчин и 67 женщин; медиана возраста $68,5 \pm 8,3$ года) после АКШ в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». Пациенты проходили КР в отделении кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией в НИИ кардиохирургии им. В.И. Бураковского. Критериями исключения пациентов из исследования были: желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций; постоянная форма фибрилляции предсердий; атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, неконтролируемая артериальная гипертензия, острый перикардит, миокардит, гидроторакс, сахарный диабет в стадии декомпенсации, тромбоэмболии в недавнем анамнезе (менее 2 мес), ЧСС ≥ 100 уд/мин в покое, ортопедические и/или неврологические нарушения, препятствующие выполнению нагрузочного теста; хроническая обструктивная болезнь легких,

заведомо низкая приверженность лечению и КР. Подавляющее большинство пациентов после АКШ 90,4% были отнесены к I ФК ХСН. Программы КР с использованием аэробных физических тренировок на велоэргометре начинали проводить через 4 нед после АКШ. Физическая реабилитация проводилась в течение 4–7 нед по 150 мин в неделю с использованием аэробных кардиореспираторных физических упражнений – велотренировок.

Применяемые методы исследования. По стандартным методикам проводились электрокардиография, холтеровское мониторирование, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), эргоспирометрия. Эргоспирометрический тест наилучшим образом позволяет оценить функциональные адаптационные возможности кардиореспираторной системы у больных и подобрать оптимальный протокол физических тренировок. При проведении курса ранней реабилитации ТФН у пациентов оценивалась в METs.

В раннем послеоперационном периоде использовали программу, разработанную профессором Д.М. Ароновым [18]. Необходимый темп дозированной ходьбы для каждого больного рассчитывали по формуле: $ТХ = 0,042 \times М + 0,15 \times ЧСС + 65,5$, где ТХ – искомый темп ходьбы (шагов в минуту), М – максимальная нагрузка при велоэргометрической пробе в кг/мин (нагрузку в Вт умножаем на 6), ЧСС – ЧСС на максимальной нагрузке при велоэргометрической пробе. Далее, через 4 нед после АКШ, проводился тест эргоспирометрии для оценки ТФН. Оценивался прогностический метаболический эквивалент (МЕ) для мужчин и женщин по формулам: прогностический уровень МЕ (для мужчин) равен $14,7 - 0,11 \times (\text{возраст})$; прогностический уровень МЕ (для женщин) равен $14,7 - 0,13 \times (\text{возраст})$.

Программы аэробных физических тренировок высокой интенсивности начинали проводиться пациентам с высоким прогностическим уровнем МЕ после операций: $6,7 \pm 0,3$ до $8,5 \pm 1,1$ ($p = 0,002$).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ SPSS 17.0 и Microsoft Excel (версия 7.0). Показатели представлены данными среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные показатели представлялись в виде доли (%) от общего числа больных по выборке или в соответствующей группе. Для сравнения показателей двух групп использовались критерий χ^2 , точный тест Фишера с учетом выборок маленьких размеров, тест Вилкоксона, тест Манна–Уитни и его модификация U-тест Манна–Уитни. В случае распределения, близкого к нормальному, для сравнения двух выборок использовали также критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентам с высоким уровнем готовности к аэробным кардиореспираторным тренировкам (КРТ) и низким риском развития неблагоприятных событий (96 человек) предложен переход от аэробных КРТ средней интенсивности в течение 2 дней к интервальным высокоинтенсивным аэробным КРТ; 41 пациенту с низким уровнем готовности к физическим тренировкам и средним риском развития неблагоприятных событий были предложены только аэробные КРТ умеренной/средней интенсивности (постоянные тренировки средней интенсивности – ПТСИ). В нашем исследовании аэробные КРТ проводились под непосредственным контролем врачей на протяжении 4 нед и далее с дистанционным мониторингом на протяжении еще 3 нед.

Сравнительный анализ результатов ВИИФТ и ПТСИ приведен в **табл. 1**.

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей VO_{2max} , ЧСС, мощности нагрузки, дыхательного коэффициента и кислородного пульса
Table 1. Comparative analysis of VO_{2max} , heart rate, exercise power, respiratory quotient and oxygen pulse

Параметры	ВИИФТ			p-показатели		
	0 нед	3 нед	7 нед	внутри группы	сравнение между ВИИФТ и ПТСИ	
VO_{2r} , мл/кг/мин	23,5±5,7	26,7±5,7	30,6±6,9	***a,b,c	*	Значимое
ЧСС, уд/мин	134±21	140±19	147±18,2	***a,b,c	**	Значимое
Мощность, Вт	154±38,8	177±45	192±46,9	***a,b,c	*	Значимое
RER	1,26±0,12	1,27±0,12	1,28±0,11	НЗ	НЗ	НЗ
O_2 -пульс, мл/уд/мин	14,8±3,6	16±3,5	18,6±3,5	***a,b,c	НЗ	НЗ
ПТСИ						
VO_{2r} , мл/кг/мин	22,4±5,6	25,2±6,2	27,8±6,7	***a,b,c	*	Значимое
ЧСС, уд/мин	129±21,1	133±22,3	138±21,5	***a,b,c	**	Значимое
Мощность, Вт	145±41	169±47,9	180±46,6	***a,b,c	*	Значимое
RER	1,26±0,11	1,26±0,09	1,27±0,09	НЗ	НЗ	НЗ
O_2 -пульс, мл/уд/мин	14,7±2,9	15,9±3,3	16,7±3,2	***a,b	НЗ	НЗ

Примечание: а – показатели через 3 нед значимо отличались от исходных показателей, б – показатели через 7 нед значимо отличались от исходных, с – показатели через 7 нед значимо отличались от показателей через 3 нед; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; здесь и далее в табл. 5: RER (respiratory exchange ratio) – дыхательный коэффициент; здесь и далее на рис. 3 и в табл. 2: НЗ – не значимо.

Таблица 2. Сравнительный анализ некоторых клинико-лабораторных параметров в ответ на ВИИФТ и ПТСИ

Table 2. Comparative analysis of some clinical and laboratory parameters in response to HIIT and moderate intensity continuous training (MICT)

Параметры	ВИИФТ	ПТСИ	p-показатели				
	0 нед	7 нед	0 нед	7 нед	внутри группы	сравнение между группами	
МТ, кг	84,6±14,5	79,1±11	85,1±14	83,6±10,4	**	*	Значимое
ИМТ, кг/м ²	27,9±4,1	25±3,9	28,5±4,3	26,2±4,2	*		НЗ
Окружность талии, см	99,7±11,7	97±11,5	99,5±11,3	97,6±10,9	НЗ		НЗ
ЧСС в покое, уд/мин	59,9±7,9	55,4±7,4	57,4±10,5	55,4±8,1	**		НЗ
САД, мм рт. ст.	125±14,4	125±14,3	128±17,2	122±13,1	***		НЗ
ДАД, мм рт. ст.	75,8±8,4	74,7±8,4	76,2±9,0	72,5±8,2	*	*	Значимое
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	5,4±1,4	5,59±1,4	5,29±0,8	5,47±1,32	НЗ		НЗ
Холестерин общий, ммоль/л	3,61±0,71	3,78±0,74	3,6±0,78	3,76±0,78	*		НЗ
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,23±0,27	1,11±0,26	1,31±0,28	1,21±0,31	**		НЗ
Коэффициент атерогенности	3,33±0,96	3,23±0,85	3,41±0,96	3,27±0,89	НЗ		НЗ
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	1,88±0,51	1,97±0,53	1,98±0,66	2,05±0,66	НЗ		НЗ
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,99	1,45±0,90	1,48±0,49	1,45±0,47	*		НЗ

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p=0,056$.

Таким образом, со временем достоверно менялись показатели VO_{2r} , ЧСС, мощности нагрузки и кислородного пульса ($p<0,001$). VO_{2r} , ЧСС и мощность нагрузки достоверно значительно увеличивались в группе ВИИФТ, чем в группе ПТСИ.

VO_{2max} увеличивался на 7,6±6,8% после 7 нед аэробных тренировок в группе ВИИФТ, и на 5,4±4,3% – в группе ПТСИ (рис. 3).

Также отмечалась динамика в некоторых сердечно-сосудистых факторах и лабораторных показателях, что отражено в табл. 2.

В обеих группах после аэробных КРТ высокой и средней интенсивности отмечались достоверное снижение МТ, индекса МТ (ИМТ), ЧСС в покое, снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, в большей степени ДАД, улучшение показателя липопротеидов высокой плотности и достоверное

снижение уровня триглицеридов, но коэффициент атерогенности в результате аэробных КРТ не менялся. Значимой разницы в изменении показателей из табл. 2 между группами ВИИФТ и ПТСИ, кроме МТ и ДАД, не отмечалось.

Общая динамика других параметров: нагрузки (Вт), отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа (VE/VCO_2), теста 6-минутной ходьбы, анаэробного порога до и после завершения полного цикла аэробных КРТ у пациентов после АКШ показана в табл. 3.

В табл. 4 приведен сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей в группах ВИИФТ и ПТСИ.

Таким образом, из базовых показателей ЭхоКГ за 3-недельный период аэробных КРТ мы наблюдали статистически достоверное уменьшение конечного диастолического объема (КДО)

Таблица 3. Результаты динамики параметров нагрузки, VE/VCO₂, теста 6-минутной ходьбы, анаэробного порога до и после аэробных КРТ у пациентов после АКШ

Table 3. Results of the dynamics of load parameters, VE/VCO₂, 6-minute walk test, anaerobic threshold before and after aerobic cardiorespiratory training (CRT) in patients after coronary artery bypass grafting (CABG)

Нагрузка, Вт	
Начало КР	122±36
	<i>p</i> <0,001
После КР	157±49
D, %	35±13
Анаэробный порог, %	
Начало КР	14±8
	<i>p</i> <0,004
После КР	17,2±10
D анаэробный порог, %	3,2±5
VE/VCO ₂	
Начало КР	34±5
	<i>p</i> <0,092
После КР	30±6
D VE/VCO ₂ , %	4±12
Тест 6-минутной ходьбы, м	
Начало КР	472±62
	<i>p</i> <0,001
После КР	500±73
D тест 6-минутной ходьбы, %	28±13

ЛЖ (*p*=0,025 670) и увеличение ФВ (*p*=0,003 683), в большей степени в группе ВИИФТ.

Проводилась оценка динамики ИМТ у тренирующихся пациентов. Показатель ИМТ имел статистически достоверные различия между группами как до (*p*=0,049 161), так и после (*p*=0,001 215) проведенного периода тренировок: до тренировок

Таблица 4. Сравнительный анализ базовых показателей ЭхоКГ при аэробных ВИИФТ и ПТСИ

Table 4. Comparative analysis of the basic parameters of echocardiography during aerobic HIIT and MICT

	ПТСИ, средний показатель	ПТСИ, стандартное отклонение	ВИИФТ, средний показатель	ВИИФТ, стандартное отклонение	Показатель распределения и статистической значимости в единицах стандартной ошибки (t-value)	<i>p</i> , U-критерий Манна-Уитни
КДО ЛЖ, мл (до тренировок)	161,4872	3,315 607	160,3860	3,395 135	1,5756	0,118 473
КДО после тренировок, мл	157,7436	3,581 517	155,9474	3,961 516	2,2672	0,025 670
КСО ЛЖ до тренировок, мл	78,9487	2,973 114	78,6842	2,457 916	0,4753	0,635 699
КСО после тренировок, мл	75,9487	3,034 440	75,4737	2,500 752	0,8376	0,404 376
КСР ЛЖ до тренировок, см	37,7436	2,424 849	38,8070	2,960 686	-1,8564	0,066 535
КСР после тренировок, см	36,5385	2,337 860	36,5439	2,639 468	-0,0103	0,991 804
КДР ЛЖ до тренировок, см	49,9231	2,639 623	49,7193	3,183 408	0,3296	0,742 473
КДР после тренировок, см	49,1935	3,280 441	47,9123	3,089 618	1,8183	0,072 494
ФВ ЛЖ до тренировок, %	56,1026	1,682 649	57,4386	1,802 949	-0,9212	0,359 296
ФВ ЛЖ после тренировок, %	57,3226	1,868 816	60,5439	1,813 345	-2,9858	0,003 683

Примечание. КСО – конечный систолический объем, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер.

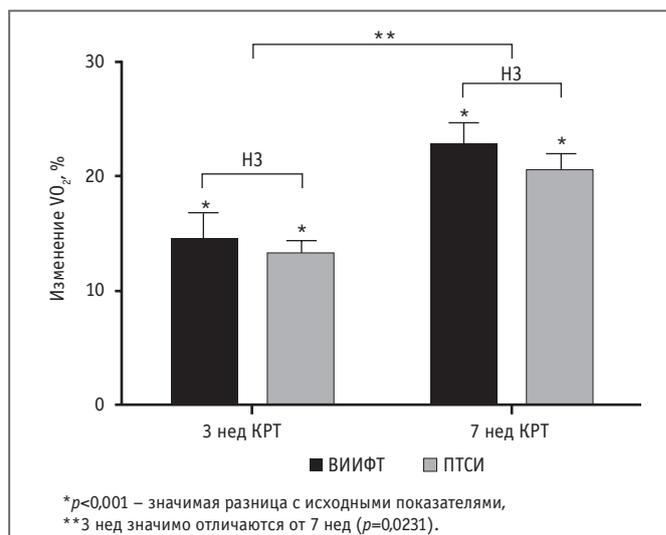


Рис. 3. Изменение VO₂max в результате ВИИФТ и ПТСИ через 3 и 7 нед.
Fig. 3. Change in VO₂max with HIIT and MICT in 3 and 7 weeks.

в группе с умеренной нагрузкой – 28,4872±2,624 498, после тренировочных – 29,7895±2,303 439; а в группе с интенсивной нагрузкой до тренировок – 29,5439±2,500 501, соответственно после занятий – 28,2632±2,100 394. Обращает на себя внимание тот факт, что показатель ИМТ в группе с умеренной нагрузкой несколько вырос, а в группе с интенсивной физической нагрузкой, наоборот, снизился.

Уровень АД (САД и ДАД) был практически одинаков в группах до тренировок (САД – *p*=0,531 945; ДАД – *p*=0,108 655) и имел достоверные различия после занятий (САД – *p*=0,000 089; ДАД – *p*=0,000 021) с более выраженным снижением в группе с интенсивными тренировками.

Интересно проследить динамику изменений структурно-функциональных и клинично-инструментальных параметров в результате аэробных КРТ у больных после операций АКШ с искусственным кровообращением (ИК) и без него. Ранее подобный анализ не проводился ни в одном из исследований.

Динамика ТФН у больных после АКШ с ИК и без ИК в течение 7 нед аэробных КРТ приведена в табл. 5.

Таблица 5. Динамика ТФН у больных после АКШ с ИК и без ИК в течение 7 нед аэробных КРТ**Table 5. Dynamics of exercise tolerance in patients after CABG with and without cardiopulmonary bypass during 7 weeks of aerobic CRT**

Показатель	Группа больных	Период наблюдения			p*
		исходно	через 3 нед	через 7 нед	
Общая продолжительность нагрузки, с	АКШ с ИК	280±20,3	352±42,3	410,8±30,3	0,001
	АКШ без ИК	290,3±35,4	345,2±35,0	500,2±10,0	0,001
ТФН, METs	АКШ с ИК	6,5±0,4	7,5±0,3	8,9±1,1	0,012
	АКШ без ИК	6,7±0,1	7,3±1,0	9,3±0,7	0,018
ЧСС, уд/мин	АКШ с ИК	80,8±2,0	72±1,6	72±1,6	0,002
	АКШ без ИК	80,4±1,5	73±1,2	73±1,2	0,003
Продолжительность восстановительного периода, с	АКШ с ИК	344,3±11,2***	265,3±12,4***	220,4±8,3	0,001
	АКШ без ИК	290,4±9,4	235,5±2,3	180±10,3	0,001

*p в таблице отражает различия показателей через 7 нед КРТ с исходными показателями; *** достоверные различия между группами АКШ с ИК и без ИК.

Единственным различием в послеоперационном периоде между группами АКШ с ИК и без ИК была продолжительность периода восстановления. Впрочем, это различие было мало достоверным с тенденцией к более медленному восстановлению в группе АКШ с ИК, чем без ИК, по вполне понятным причинам. То же касается показателей респираторной функции и некоторых показателей ЭхоКГ.

Из особенностей восстановления в послеоперационном периоде следует отметить незначимое снижение таких показателей респираторной функции, как жизненная емкость легких и индекс Тиффно, в группе АКШ с ИК. Вышеперечисленные показатели возвращались к нормальным значениям в период от 3 до 7 нед после операции. В группе АКШ без ИК такой тенденции не отмечалось. После операции данные показатели функции внешнего дыхания не понижались. Напротив, жизненная емкость легких и индекс Тиффно значимо возрастали у 90% больных в группе АКШ без ИК (табл. 6).

Выводы

Аэробные ВИИФТ могут быть рекомендованы в комплексной КР взрослых больных кардиохирургического профиля со средним и высоким реабилитационным потенциалом наряду с аэробными ПТСИ. Разработанный протокол перехода от аэробных физических тренировок умеренной интенсивности длительностью 15 мин в течение 2 дней к аэробным ВИИФТ длительностью 25–30 мин 3 раза в неделю в течение 4–7 нед послеоперационного периода может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Аэробные ВИИФТ так же безопасны в рамках программы КР у больных после операций на открытом сердце, как и аэробные ПТСИ. Они приводили к достоверно более положительным результатам в короткие сроки после операций на открытом сердце, чем постоянные аэробные тренировки умеренной интенсивности.

В нашем исследовании, так же как и в ранее выполненных клинических исследованиях [19], у больных после АКШ достоверно улучшались показатели эргоспирометрического теста и некоторые ЭхоКГ-параметры после 3-недельного и 7-недельного цикла аэробных КРТ, при этом в большей степени в группе ВИИФТ, чем в группе ПТСИ. Это были показатели $VO_2\max$, ЧСС, мощности нагрузки, КДО и ФВ ЛЖ. Также достоверно снижались МТ и ИМТ пациентов к концу 7-недельного цикла КРТ, в большей степени в группе ВИИФТ. В целом малопримечательна разница в динамике восстановления пациентов на фоне аэробных КРТ в

Таблица 6. Сравнение структурно-функциональных показателей миокарда через 7 нед аэробных КРТ у больных после АКШ**Table 6. Comparison of structural and functional parameters of the myocardium in 7 weeks of aerobic CRT in patients after CABG**

Значения	Без ИК	С ИК	p
$VO_2\max$, мл/кг/мин	19,5	17	0,0873
VCO_2 , мл/мин	1,6	1,8	0,09
RER (CO_2/O_2)	0,95	0,90	0,4
$VE/VO_2 = EQO_2$	24	23	0,511
METs	8	6	0,0781
Жизненная емкость легких, л	80	78	0,06
Индекс Тиффно, %	74	71	0,08
САД, мм рт. ст.	140	150	0,0523
ДАД, мм рт. ст.	100	108	0,0785
ЧСС, уд/мин	98	105	0,078
ФВ ЛЖ, %	59	57	0,0845
ИМТ	32	34	0,06

группах АКШ с ИК и без него. Незначимое, но более медленное восстановление происходило в группе АКШ с ИК, чем без ИК.

Интересна динамика лабораторных показателей: достоверно увеличивался уровень липопротеидов высокой плотности и достоверно снижался уровень триглицеридов в обеих группах, при этом коэффициент атерогенности не менялся. Эти результаты согласуются с данными других исследователей [20]. Полученные нами сведения подтверждают тот факт, что аэробные КРТ улучшают биогенез митохондрий, липидный профиль, кровяное давление и снижают абдоминальное ожирение – показатели, важные для пациентов с ИБС.

Обсуждение

В настоящее время аэробные ВИИФТ предложены как альтернатива аэробным ПТСИ в национальных рекомендациях во Франции, Голландии, Бельгии, странах Южной Америки и Канаде. Все еще нет консенсуса относительно интенсивности, длительности, интервальнойности тренировочных курсов и оптимального соотношения периодов тренировки с периодами отдыха [21].

Проведены два крупных метаанализа с целью оценки безопасности и эффективности ВИИФТ у больных кардиохирургиче-

ского профиля. В метаанализе А. Hannan и соавт. [22] критериям включения отвечало 17 рандомизированных исследований (953 пациента), а в метаанализе G. Dibben и соавт. [23] – 40 рандомизированных исследований (6480 пациентов). Итогом обоих метаанализов были следующие выводы:

- ВИИФТ так же безопасны, как ПТСИ;
- высокоинтенсивные физические тренировки приводили к достоверно более положительным результатам, чем тренировки средней интенсивности, в улучшении аэробной способности, оцениваемой по показателю $VO_2\max$;
- программы ВИИФТ продолжительностью 7–12 нед привели к наиболее достоверному улучшению кардиореспираторной пригодности, чем программы, составлявшие менее 7 нед и программы, составлявшие более 12 нед;
- достоверно больше неблагоприятных событий было в результате ПТСИ, чем в результате ВИИФТ.

Установлено, что у тренированных людей вне зависимости от их профиля факторов риска смертность от сердечно-сосудистых событий в течение 30-летнего периода на 50% ниже, чем у нетренированных или малотренированных, т.е. физически неактивных людей [24]. Похожим образом, у мужчин с субклинической ИБС (кальциевым индексом по Агатстону ≥ 100) с кардиореспираторной подготовленностью ≥ 10 METs относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых событий соответственно возрасту составлял 0,26 (95% доверительный интервал – ДИ 0,15–0,45) по сравнению с мужчинами той же возрастной группы с кардиореспираторной подготовленностью < 10 METs. Недавно показано, что по сравнению с показателями физически менее активных мужчин риск сердечно-сосудистых событий прогрессивно уменьшался с ростом уровня кардиореспираторной подготовленности, особенно среди индивидуумов с высокими и очень высокими показателями кальциевого индекса по Агатстону [25].

Все известные и накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о причинно-следственной связи между высоким уровнем кардиореспираторной подготовленности и сниженной смертностью от сердечно-сосудистых причин. Все это свидетельствует о том, что нетренированность и малая физическая активность служат независимыми факторами риска развития ИБС.

Появление все возрастающей доказательной базы о кардиопротективных эффектах ВИИФТ у индивидуумов с кардиальной патологией и без нее привело к тому, что все больше людей среднего и пожилого возраста стали участвовать в марафонских забегах и гонках по триатлону. Таким образом, в связи с возрастающей положительной ролью ВИИФТ были пересмотрены предыдущие рекомендации Американской ассоциации кардиологов по рискам осложнений при физических тренировках [26]. Тем не менее пролонгированные тренировки увеличивают концентрацию биомаркеров сердца и постнагрузочную транзиторную дисфункцию миокарда; у профессиональных тренированных спортсменов старше 35 лет чаще отмечаются позднее накопление гадолиния в миокарде, свидетельствующее о фиброзе, повышенный кальциевый индекс; у них большая вероятность развития фибрилляции предсердий.

Хотя в некоторых популяционных исследованиях абсолютная интенсивность тренировок ≥ 6 METs расценивалась как высокая, это не означает, что потребность миокарда в ответ на физическую нагрузку оценивается только заданными метаболическими эквивалентами (METs). Она оценивается индивидуально для каждого пациента в соответствии с его функциональными возможностями, т.е. ФК (ФК ХСН). Соответственно, низкий уровень METs может представлять значительную нагрузку и стресс для

сердечно-сосудистой системы нетренированных индивидуумов среднего или пожилого возраста, с заболеванием или без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Одним из вопросов, поставленных в нашем исследовании, являлся вопрос о том, не приводят ли ВИИФТ к повышенному риску развития неблагоприятных событий, в том числе острых коронарных событий. Данных о безопасности ВИИФТ в клинических популяциях очень мало [27]. В систематическом обзоре I. Levinger и соавт. сообщается о частоте неблагоприятных событий 8% при использовании ВИИФТ у пациентов с кардио-метаболическим синдромом [28]. Эти неблагоприятные события включали вазовагальную реакцию, тошноту, желудочковую бигеминию, предсердную тахикардию, транзиторную ишемическую атаку и ишемию миокарда. В другом исследовании Ø. Rognum и соавт. сравнивали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 4846 больных с ИБС, участвовавших в программе КР с использованием ВИИФТ и ПТСИ [29]. Абсолютный риск был низким для ВИИФТ (1 случай на 23 182 пациенто-часов) и ПТСИ (1 случай на 129 456 пациенто-часов), но в 5,6 раза выше в группе ВИИФТ. С учетом этих сведений необходимо проведение большего количества исследований с оценкой безопасности, заболеваемости и летальности в отдаленном периоде после ВИИФТ, что позволило бы точно определить возможность их проведения у пациентов с ИБС, особенно на неконтролируемом, амбулаторном этапе КР [30].

В некоторых исследованиях изучали влияние физических тренировок высокой интенсивности или физических тренировок с высоким объемом нагрузки на общую смертность и сердечно-сосудистую смертность у кардиальных больных за пределами формальных программ КР. P. Williams и соавт. [31] сообщили о постепенном уменьшении риска сердечно-сосудистой смертности (-15% на каждый METs-час/день) у выживших после инфаркта миокарда ($n=2377$) во время бега или ходьбы с уровнем нагрузки до 7,2 METs-час/день. У бегающих пациентов с уровнем нагрузки $\geq 7,2$ METs-час/день риск летальности был таким же, как у неактивных пациентов (ОР 0,88, 95% ДИ 0,45–1,58). S. Keteyian и соавт. [32] наблюдали наибольшее уменьшение риска крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (-37%) у пациентов с сердечной недостаточностью ($n=959$), тренирующихся с уровнем нагрузки от 3 до 5 METs-час/неделю, но не обнаруживали такой тенденции у тренирующихся с уровнем нагрузок ≥ 7 METs-час/неделю.

S. Wannamethee и соавт. [33] сообщили о снижении риска летальности у пациентов с ИБС ($n=772$), выполняющих легкие (ОР 0,42, 95% ДИ 0,25–0,72) или умеренные физические тренировки (ОР 0,47, 95% ДИ 0,24–0,92), но выявили незначительное снижение риска кардиоваскулярных событий у пациентов, выполняющих высокоинтенсивные тренировки (ОР 0,63, 95% ДИ 0,39–1,03).

U. Mons и соавт. [34] показали, что у пациентов с ИБС ($n=1038$), выполнявших высокоинтенсивные физические тренировки 2–4 раза в неделю, отмечалась самая низкая летальность (7,6 на 1000 человек в год) по сравнению с повышенными показателями риска летальности у пациентов, не выполняющих никаких физических тренировок (ОР 3,8, 95% ДИ 2,17–6,70) или выполнявших тренировки умеренной интенсивности 7 раз в неделю (ОР 1,77, 95% ДИ 0,90–3,47).

R. Stewart и соавт. [35] продемонстрировали постепенное уменьшение риска летальности от всех причин с увеличением объема физических тренировок среди довольно большой популяции больных с ИБС ($n=15\,486$). Наиболее значительное уменьшение риска летальности отмечалось у пациентов, выполнявших

высокоинтенсивные физические тренировки вне зависимости от объема тренировок.

Похожим образом, Т. Moholdt и соавт. [36] показали наименьший риск летальности у самых физически активных (≥ 4 сессий в неделю) пациентов с ИБС ($n=3504$; ОР 0,77, 95% ДИ 0,66–0,89). Таким образом, большинство исследований продемонстрировало наибольший риск летальности среди неактивных пациентов. *Рекомендуемые 150 мин физических тренировок в неделю* достоверно уменьшают смертность от всех причин, факторы риска хронических заболеваний, улучшают состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни [37]. Программы КР, основанные на физических тренировках, значительно снижают риск фатальных и нефатальных повторных инфарктов миокарда путем улучшения функции миокарда/кровоснабжения и факторов риска сердечно-сосудистой системы по сравнению с программами КР без включения компонента физических тренировок. На основании сказанного следует сделать заключение о важности регулярных физических тренировок у больных с ССЗ, предпочтительно под контролем врачей в специализированных центрах или в домашних условиях [38].

Заключение

В вышеупомянутом метаанализе 40 рандомизированных исследований [23], где критериям включения отвечали 6480 пациентов, показано, что у пациентов с ИБС при ВИИФТ значительно улучшались VO_2 при анаэробном пороге, сократительная функция ЛЖ, диастолический диаметр ЛЖ, диастолический объем, утолщение задней стенки, ФВ, кардиореспираторная пригодность и эндотелиальная функция – в большей степени, чем при ПТСИ. Ведущие КР-сообщества Северной Америки и Европы для улучшения качества жизни рекомендуют пациентам переходить от умеренных физических тренировок к более интенсивным

интервальным. Также достоверно известно, что чем более пролонгированными являются тренировки, тем лучше показатели выживаемости больных. По данным рандомизированного контролируемого исследования, 10 лет кардиотренировок у больных с ХСН сопровождались значительным превосходством выживаемости без сердечно-сосудистых событий по сравнению с выживаемостью нетренированных пациентов [39].

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Какучая Теа Тамазовна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: ttkakuchaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9383-2073

Джитави Тамара Георгиевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-6141-2231

Пачуашвили Нона Важаевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-0076-775X

Куулар Аржана Макаровна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-2133-9674

Домрачева Ирина Ивановна – мл. науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-7774-8311

Закарая Нино Элдариевна – науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-7604-5278

✉ **Tea T. Kakuchaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: ttkakuchaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9383-2073

Tamara G. Dzhitava – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-6141-2231

Nona V. Pachuashvili – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-0076-775X

Arzhana M. Kuular – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-2133-9674

Irina I. Domracheva – Res. Assist., Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7774-8311

Nino E. Zakaraya – Res. Officer, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7604-5278

Литература/References

- Barcroft H, Dornhorst AC. Blood flow through human calf during rhythmic exercise. *J Physiol.* 1949;109(3-4):402-11. DOI:10.1113/jphysiol.1949.sp004403
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and ITS Regulation.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. DOI:10.1002/ejhf.592
- Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Long-term effects of a group-based high-intensity aerobic interval-training program in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1220-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.06.046
- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-25. DOI:10.1161/01.cir.0000055013.92097a0
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KM, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-50. DOI:10.1001/jama.2009.454

7. Benito B, Nattel S. Exercise training as a treatment for heart failure: Potential mechanisms and clinical implications. *J Physiol.* 2009;587(Pt. 21):5011-3. DOI:10.1113/jphysiol.2009.181339
8. Niebauer J. Is There a Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting? Treatment After Coronary Artery Bypass Surgery Remains Incomplete Without Rehabilitation. *Circulation.* 2016;133:2529-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021348
9. Современные аспекты кардиореабилитации. Под ред. Т.Т. Какучая. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015 [Sovremennye aspekty kardioreabilitatsii. Ed. T. T. Kakuchaia. Moscow: NTSSSKH im. A.N. Bakuleva, 2015 [in Russian]].
10. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Под ред. Д.М. Аронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Kardioreabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika. Ed. D.M. Aronov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 [in Russian]].
11. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med.* 2012;42(7):587-605. DOI:10.2165/11631910-000000000-00000
12. Juneau M, Hayami D, Gayda M, et al. Provocative issues in heart disease prevention. *Can J Cardiol.* 2014;30(Suppl. 12):S401-9. DOI:10.1016/j.cjca.2014.09.014
13. Wewege MA, Ahn D, Yu J, et al. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease – Is It Safe? A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009305. DOI:10.1161/JAHA.118.009305
14. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009;158(6):1031-7. DOI:10.1016/j.ahj.2009.10.003
15. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34(2):98-105. DOI:10.1097/HCR.0000000000000049
16. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, et al. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(5):687-700. DOI:10.1007/s40279-014-0158-x
17. Pescatello L, Arena R, Riebe D, Thompson P. General Principles of Exercise Prescription. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013; p. 166-77.
18. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика.* 2016;7(3-4):5-71 [Bokeriya LA, Aronov DM, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016;7(3-4):5-71 [in Russian]]. DOI:10.26442/CS45210
19. Пачуашвили Н.В. Эффективность современных аэробных интервальных физических тренировок в реабилитации взрослых больных после операций на открытом сердце. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019 [Pachuashvili NV. Effektivnost' sovremennykh aerobnykh interval'nykh fizicheskikh trenirovok v reabilitatsii vzroslykh bol'nykh posle operatsii na otkrytom serdtse. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019 [in Russian]].
20. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2015;179:203-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.10.155
21. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1715-33. DOI:10.1177/2047487316657669
22. Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:1-17. DOI:10.2147/OAJSM.S150596
23. Dibben GO, Dalal HM, Taylor RS, et al. Cardiac rehabilitation and physical activity: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104(17):1394-402. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312832
24. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, et al. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:597-602. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000531
25. Radford NB, DeFina LF, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness, coronary artery calcium, and cardiovascular disease events in a cohort of generally healthy middle-age men: results from the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation.* 2018;137:1888-95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032708
26. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al.; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2007;115:2358-68. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181485
27. Cobb LA, Weaver WD. Exercise: a risk for sudden death in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:215-9. DOI:10.1016/s0735-1097(86)80284-4
28. Levinger I, Shaw CS, Stepto NK, et al. What doesn't kill you makes you fitter: a systematic review of high-intensity interval exercise for patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;9:53-63. DOI:10.4137/CMC.S26230
29. Rognum Ø, Moholdt T, Bakken H, et al. Cardiovascular risk of high-versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation.* 2012;126:1436-40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123117
30. Quindry JC, Franklin BA, Chapman M, et al. Benefits and risks of high-intensity interval training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2019;123:1370-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.01.008
31. Williams PT, Thompson PD. Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1187-94. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.05.006
32. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, et al.; HFACTION Investigators. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1899-905. DOI:10.1016/j.jacc.2012.08.958
33. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2(3):257-66. DOI:10.1055/s-2002-35400
34. Mons U, Hahmann H, Brenner H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart.* 2014;100(13):1043-9. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305242
35. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al.; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1689-700. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.017
36. Moholdt T, Wisløff U, Nilsen TIL, Slørdahl SA. Physical activity and mortality in men and women with coronary heart disease: a prospective population-based cohort study in Norway (the HUNT study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:639-45. DOI:10.1097/HJR.0b013e3283101671
37. Chief Medical Officers. Start active, stay active. A report on physical activity for health from four home countries, 2011. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/830943/withdrawn_dh_128210.pdf. Accessed: 22.07.2021.
38. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2019;140:e69-e89. DOI:10.1161/CIR.0000000000000663
39. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1521-8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.036

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования

И.Д. Сырова^{✉1}, И.В. Тарасова¹, О.А. Трубникова¹, А.С. Соснина¹, О.А. Ложкина¹, Е.В. Белик¹, Ю.А. Дылева¹, Т.Б. Темникова¹, А.В. Фролов¹, О.В. Груздева^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Обоснование. Ранее продемонстрировано, что использование в когнитивной реабилитации метода двойных задач (выполнение когнитивного и моторного заданий одновременно) обеспечивает устойчивое улучшение когнитивных и двигательных функций. Однако его эффективность у кардиохирургических пациентов изучена пока недостаточно.

Цель. Оценить эффективность тренинга по восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерной программы двойных задач в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования, выполненного в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы. До операции обследованы 62 пациента в возрасте 64 [60; 69] лет, из них методом простой рандомизации сформированы группа, прошедшая послеоперационный когнитивный тренинг (n=29), и группа без проведения реабилитации (n=33). За 2–3 дня до проведения операции и перед выпиской из стационара у всех пациентов проведено расширенное нейропсихологическое тестирование с оценкой психомоторных и исполнительных функций (нейродинамики), внимания и кратковременной памяти, а также определены концентрации в сыворотке крови маркеров повреждения головного мозга: нейронспецифической енолазы и белка S100β.

Результаты. Данные предоперационного расширенного нейропсихологического тестирования не продемонстрировали межгрупповых различий. На 8–10-е сутки после коронарного шунтирования ≥20% снижение показателей в когнитивных тестах выявлено у пациентов обеих групп. В группе с когнитивным тренингом число пациентов с ухудшением показателей памяти, внимания и нейродинамики было значительно меньше, чем в группе без тренировок; также у пациентов, прошедших когнитивную реабилитацию, не произошло увеличения концентраций нейронспецифической енолазы и кальцийсвязывающего белка S100β по сравнению с дооперационными значениями в отличие от пациентов без реабилитации.

Заключение. Применение компьютерной программы в виде двойных задач продемонстрировало уменьшение тяжести когнитивных нарушений после операции.

Ключевые слова: когнитивная реабилитация, двойная задача, коронарное шунтирование, нейронспецифическая енолаза, S100β

Для цитирования: Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Ложкина О.А., Белик Е.В., Дылева Ю.А., Темникова Т.Б., Фролов А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. CardioSomatika. 2021;12(4):200–205. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201298

Введение

Несмотря на совершенствование хирургических и анестезиологических методик, неврологический дефицит и снижение когнитивных функций (КФ) остаются одними из часто встречающихся осложнений в кардиохирургии. Учитывая, что коронарное шунтирование (КШ) входит в число распространенных операций, снижение частоты подобного рода осложнений является приоритетом для исследований.

Эффективность кардиореабилитации после выполнения кардиохирургических вмешательств является неоспоримым фактом. Для улучшения течения послеоперационного периода этот вид помощи должен оказываться всем без исключения пациентам, класс доказательности IA. Без оптимальной реабилитации в госпитальном периоде невозможно в полной мере добиться эффекта хирургического лечения [1]. Между тем попытки предотвратить снижение КФ после реваскуляризации

миокарда с использованием стандартных реабилитационных подходов не всегда приносят желаемый результат.

Когнитивная реабилитация признана стандартным компонентом реабилитационных программ для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), включенным во множество национальных клинических руководств (например, Европейской федерации неврологических наук) [2]. Она создает существенные преимущества по сравнению с обычной реабилитацией или отсутствием лечения, позволяет активировать когнитивные ресурсы пациента и способствует их восстановлению. Благодаря развитию компьютерных технологий в настоящее время активно применяются компьютерные реабилитационные когнитивные программы. Их эффективность в восстановлении нарушений внимания, памяти, утраченных социальных навыков после ОНМК, черепно-мозговых травм, а также у кардиохирургических больных ранее доказана в ряде

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГМ – головной мозг

ИК – искусственное кровообращение

КФ – когнитивные функции

КШ – коронарное шунтирование

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала когнитивной оценки

NSE (neuron-specific enolase) – нейронспецифическая енолаза

S100β – кальцийсвязывающий белок

Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery

Irina D. Syrova^{✉1}, Irina V. Tarasova¹, Olga A. Trubnikova¹, Anastasia A. Sosnina¹, Olga A. Lozhkina¹, Ekaterina V. Belik¹, Yulia A. Dyleva¹, Tatiana B. Temnikova¹, Alexey V. Frolov¹, Olga V. Gruzdeva^{1,2}, Olga L. Barbarach^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Background. Previously, it has been demonstrated that the use of the dual-task method (performance cognitive and motor tasks simultaneously) in cognitive rehabilitation provides sustainable improvements in cognitive and motor functions. However, the effectiveness of the dual-task method in cardiac surgery patients has not been studied enough yet.

Aim. To evaluate the effectiveness of the training for recovering cognitive function using a computer program of dual tasks in the early postoperative period of on-pump coronary artery bypass surgery (CABG).

Material and methods. Sixty-two patients aged 64 [60; 69] years were examined before surgery and divided into two groups: with postoperative cognitive training (n=29) and without cognitive rehabilitation (n=33). The extended neuropsychological testing was performed 2–3 days before and 8–9 days after CABG to assess the psychomotor and executive functions (neurodynamic), attention and short-term memory, as well as the serum concentrations of markers of brain damage: neuron-specific enolase and S100 β protein were measured.

Results. The data of preoperative extended neuropsychological testing did not demonstrate between-group differences. At 8–10 days after CABG, $\geq 20\%$ decrease of the cognitive indicators was detected in patients of both groups. In the group with cognitive training, the number of patients with impaired memory, attention and neurodynamics was significantly lower than in the group without training. Also, in patients who underwent cognitive rehabilitation, there was no increase in the concentrations of neuron-specific enolase and calcium-binding protein S100 β compared to preoperative values, in contrast to patients without rehabilitation.

Conclusion. The use of dual tasks computer program demonstrated a decrease in the severity of cognitive impairment after surgery.

Keywords: cognitive rehabilitation, dual task, coronary bypass surgery, neuron-specific enolase, S100 β

For citation: Syrova ID, Tarasova IV, Trubnikova OA, Sosnina AA, Lozhkina OA, Belik EV, Dyleva YuA, Temnikova TB, Frolov AV, Gruzdeva OV, Barbarach OL. Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):200–205. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201298

исследований [3–5]. Тем не менее в кардиохирургии лечебный эффект подобных тренировок изучен пока недостаточно, что побуждает нас к новым исследованиям, хотя известно, что использование компьютерных программ с двойными задачами (выполнение когнитивного и моторного заданий одновременно) обеспечивает устойчивое улучшение КФ и двигательных функций у пожилых людей [6]. Гипотезой исследования стало предположение о том, что тренировки с использованием двойных задач, проведенные в раннем послеоперационном периоде КШ, будут оказывать положительный эффект на интеллектуальные возможности пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность тренинга по восстановлению КФ с использованием компьютерной программы двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ, выполненного в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

В настоящее время в НИИ КПССЗ ведется поисковое научное исследование (протокол №10 утвержден Локальным этическим комитетом 12.10.2020) по изучению возможностей компьютерной программы с двойными задачами (выполнение когнитивного и моторного заданий одновременно) по восстановлению КФ пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

В исследование включены пациенты, подготовленные к плановому вмешательству КШ с ИК, в возрасте 45–75 лет, мужского пола, подписавшие добровольное информированное согласие. Не включались пациенты с ОНМК, эпилепсией, травмами голов-

ного мозга (ГМ) в анамнезе, с депрессией и деменцией, набравшие при обследовании до операции по Монреальской шкале когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) ≤ 18 баллов и шкале депрессии Бека ≥ 8 , с тяжелой соматической патологией, психическими заболеваниями.

Согласно критериям включения и исключения отобраны 62 пациента, медиана возраста составила 64 [60; 69] года, с длительностью обучения 11 [10; 12] лет. Путем простой рандомизации сформированы 2 группы, сопоставимые по исходным клиническим и анамнестическим характеристикам: группа, прошедшая послеоперационный когнитивный тренинг (29 пациентов), и группа сравнения без проведения когнитивной реабилитации (33 пациента). Всем пациентам за 2–3 сут до вмешательства проводилось скрининговое тестирование с использованием шкал MoCA и депрессии Бека, расширенное нейропсихологическое тестирование и определение концентрации маркеров повреждения ГМ в сыворотке крови. На 8–9-е сутки после КШ (перед выпиской) проведены расширенное нейропсихологическое тестирование и определение концентрации маркеров повреждения ГМ в сыворотке крови.

Расширенное нейропсихологическое тестирование с оценкой психомоторных и исполнительных функций (нейродинамики), внимания и кратковременной памяти выполнено на психофизиологическом комплексе Status PF [7], методика описана нами ранее [8, 9]. Функции внимания исследовались с помощью теста «Объем внимания» и теста Бурдона, в котором учитывалось количество переработанных знаков на 1 и 4-й минутах теста.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and anamnesic model of patients

Показатель	Пациенты		p
	без реабилита-ции, n=33	с реабилита-цией, n=29	
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	64,5 [60,5; 69,0]	63,0 [59,0; 69,0]	0,7
Образование, лет, Me [Q25; Q75]	12,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,4
Анамнез ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	3,0 [1,0; 11,0]	2,0 [0,5; 6,0]	0,5
Анамнез АГ, лет, Me [Q25; Q75]	15,0 [5,0; 20,0]	12,0 [4,0; 20,0]	0,3
Наличие АГ в анамнезе, абс. (%)	27,0 (81,2)	26 (89,7)	0,8
ФК стенокардии, абс. (%)			
0–I	5,0 (15,2)	4,0 (13,8)	0,8
II–III	28,0 (84,9)	25,0 (86,2)	0,9
ХСН (ФК по ОССН), абс. (%)			
I–II	30,0 (90,9)	27,0 (93,1)	0,9
III	3,0 (9,0)	2,0 (6,9)	0,8
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	61,0 [51,0; 62,0]	63,0 [52,0; 64,0]	0,6
Наличие фибрилляции предсердий, абс. (%)	2,0 (6,0)	4,0 (13,8)	0,1
Наличие СД 2-го типа в анамнезе, абс. (%)	8,0 (24,2)	5,0 (17,2)	0,3
Шкала MoCA, баллы, Me [Q25; Q75]	26,0 [22,5; 28,5]	25,0 [24,0; 27,0]	0,5
Шкала депрессии Бека, баллы, Me [Q25; Q75]	3,0 [1,0; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,6
Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СД – сахарный диабет.			

Емкость кратковременной памяти определялась с помощью заданий на запоминание 10 чисел, 10 слов и 10 бессмысленных слогов. Исследование нейродинамики выполнялось с помощью тестов сложной зрительно-моторной реакции с определением работоспособности ГМ, подвижности нервных процессов в режиме «обратной связи»; анализировались показатели количества ошибок, пропущенных сигналов, времени реакции. Индивидуально для каждого пациента рассчитывались послеоперационные изменения когнитивных показателей по сравнению с предоперационным уровнем в процентах. Когнитивное снижение диагностировалось при снижении показателя от его дооперационного значения на 20% [10].

Концентрации маркеров повреждения ГМ: нейронспецифической енолазы (neuron-specific enolase – NSE) и кальций-связывающего белка S100β определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на биохимическом анализаторе с реактивами FUJIREBIO Diagnostics, Inc. (Швеция).

Восстановление КФ осуществляли начиная с 3–4-го дня после операции с помощью комплекса Status PF. В программу когнитивного тренинга входило несколько заданий: ежедневное

Таблица 2. Интраоперационные параметры пациентов, Me [Q25; Q75]
Table 2. Intraoperative parameters of patients, Me [Q25; Q75]

Характеристики	Пациенты		p
	без реабилита-ции, n=33	с реабилитацией, n=29	
Длительность операции, мин	180,0 [162,5; 207,5]	215,0 [185,0; 260,0]	0,12
Длительность ИК, мин	69,0 [56,0; 83,0]	77,0 [58,0; 84,0]	0,16
Длительность пережатия аорты, мин	42,0 [30,5; 55,5]	48,0 [35,4; 53,5]	0,09
Количество шунтов	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,82
Температура перфузии, °С	35,7 [35,5; 35,8]	35,7 [35,4; 35,7]	0,63

выполнение простой зрительно-моторной реакции с одномоментным называнием предметов на определенную букву, далее с одномоментным устным счетом, затем с называнием необычного использования предметов. Среднее количество тренировок составило 5 с длительностью 15 мин.

Как видно из **табл. 1**, группы сопоставимы в отношении исходных характеристик и в том числе по данным нейропсихологического скрининга.

Операцию КШ проводили по стандартной схеме. В интраоперационном периоде показатели сатурации кислорода были в пределах нормы, длительность операции и другие показатели приведены в **табл. 2**.

Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 10.0 (SN: BXXR411G487525FA-X). Оценку нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, распределение большинства анализируемых данных было ненормальным. Качественные переменные представлены в виде числа наблюдений и %, количественные показатели – в виде Me [Q25; Q75].

Для установления различий между показателями использовали непараметрические методы: критерии Манна–Уитни, Вилкоксона и χ^2 Пирсона, статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В послеоперационном периоде развития ОНМК и каких-либо серьезных осложнений, таких как инфаркты, тяжелые нарушения ритма сердца, проведение повторных операций, не произошло. Все пациенты после КШ находились в течение 1–2 сут в отделении реанимации, получали стандартную терапию и на 9–10-е сутки выписывались на амбулаторный этап лечения.

Результаты предоперационного расширенного нейропсихологического тестирования по показателям памяти, внимания и нейродинамики не продемонстрировали межгрупповых различий (**табл. 3**).

При оценке результатов нейропсихологического тестирования на 8–9-е сутки после КШ $\geq 20\%$ снижение показателей в тестах выявлено у пациентов обеих групп. Число пациентов с $\geq 20\%$ ухудшением показателей в когнитивных тестах в группе с тренировками было значимо меньше: увеличение числа пропущенных сигналов в тесте подвижности нервных процессов произошло у 20,7% больных с тренировками и у 30,3% без реабилитации ($p=0,02$); увеличение количества ошибок и пропущенных

Таблица 3. Дооперационные показатели памяти, нейродинамики и внимания пациентов, Me [Q25; Q75]

Table 3. Preoperative indicators of memory, neurodynamics and attention of patients, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группы		p
	без реабилитации, n=33	с реабилитацией, n=29	
СЗМР, средняя экспозиция, мс	613,0 [556,0; 673,0]	640 [601; 743]	0,16
СЗМР, количество ошибок	1,0 [0,0; 2,0]	1 [0; 2]	0,81
ПНП, средняя экспозиция, мс	473,0 [449,0; 504,0]	477 [467; 495]	0,62
ПНП, количество ошибок	25 [23; 27]	23 [20; 28]	0,39
ПНП, количество пропущенных сигналов	16 [11; 23]	19 [12; 23]	0,67
РГМ, средняя экспозиция, мс	441 [408; 473]	455 [412; 482]	0,45
РГМ, количество ошибок	107 [83; 122]	101 [89; 128]	0,90
РГМ, количество пропущенных сигналов	72 [51; 96]	66 [50; 102]	0,85
Объем внимания, баллы	5 [4; 7]	5 [4; 6]	0,37
КП Бурдона, количество знаков за 1-ю минуту	72 [47; 102]	64 [50; 76]	0,29
КП Бурдона, количество знаков за 4-ю минуту	100 [65; 118]	100 [76; 127]	0,51
КП Бурдона, всего переработано знаков, количество	334 [232; 447]	361 [281; 436]	0,87
КП Бурдона, всего совершено ошибок, количество	10 [4; 14]	8 [4; 11]	0,46
Запоминания 10 чисел, количество	5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,17
Запоминания 10 слогов, количество	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,84
Запоминания 10 слов, количество	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,72
Запоминания 10 символов, количество	9,0 [7; 9]	8 [7; 9]	0,30
Примечание. СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, ПНП – подвижность нервных процессов, РГМ – работоспособность ГМ, КП – корректурная проба.			

сигналов в тесте работоспособности мозга – у 6,9% пациентов с тренировками и у 15,2% без реабилитации ($p=0,02$); в тесте Бурдона снижение числа переработанных знаков на 1-й минуте в группе с тренировками произошло у 13,7%, без тренировок – у 24,2% больных ($p=0,02$); увеличение количества ошибок – у 24,1 и 39,4% соответственно ($p=0,02$); уменьшение числа запомненных слогов – у 13,7% пациентов с тренировками и 27,3% без реабилитации ($p=0,02$).

Далее нами проанализированы изменения концентраций маркеров повреждения мозга: S100 β и NSE (табл. 4).

В группе больных с тренировками на 8–9-е сутки КШ значимого увеличения концентраций NSE и S100 β по сравнению с дооперационными значениями не произошло, тогда как в группе без тренировок выявлено статистически значимое увеличение

Таблица 4. Концентрации S100 β и NSE в сыворотке крови, Me [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты с реабилитацией, n=29	p 1-2	Пациенты без реабилитации, n=33	p 1-2	p между группами
NSE, мкг/л:					
1) до КШ	3,11 [2,30; 4,56]	0,94	2,30 [1,95; 3,50]	0,04	0,07
2) 8–9-е сутки после КШ	2,83 [2,33; 3,75]		3,49 [2,98; 9,95]		0,22
S100 β , нг/л:					
1) до КШ	51,34 [41,41; 71,38]	0,92	42,28 [36,56; 65,50]	0,04	0,37
2) 8–9-е сутки после КШ	50,35 [31,74; 75,31]		56,93 [42,11; 80,99]		0,27

показателей NSE и S100 β по сравнению с дооперационными значениями.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали благоприятный эффект, полученный от проведения послеоперационной когнитивной реабилитации. В группе с тренировками количество пациентов с $\geq 20\%$ ухудшением показателей памяти, внимания и нейродинамики на 8–9-е сутки КШ было значимо меньше, чем в группе без реабилитации.

Публикаций, посвященных реабилитации когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, все еще недостаточно. В одном из исследований описаны результаты проведения 10-дневной программы компьютерного тренинга у пациентов, перенесших КШ, где было показано улучшение показателей памяти и внимания [11], в другой работе описывался положительный результат воздействия компьютерных тренировок на качество жизни и КФ пациентов, перенесших КШ [5]. Применение такого подхода, как двойные задачи, сочетающего физический, моторный компоненты с различными когнитивными задачами, требует значительного контроля со стороны функций внимания и исполнительных функций, связанных с префронтальной корой [12, 13]. Предварительные данные показывают, что тренирующие вмешательства с использованием двойных задач могут обеспечить эффективное когнитивное восстановление у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оптимизировать КФ и физические функции и улучшить качество жизни [5, 11, 14]. Ранее продемонстрировано, что у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с применением ИК, по данным многоканальной компьютерной электроэнцефалографии определяется увеличение спектральной мощности тета-диапазона [15], что является признаком растормаживания подкорковых структур, угнетения коры, происходящих вследствие острой или хронической ишемии мозга, связанной с развитием реперфузионного синдрома [16]. Возможно, проведение когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач, обеспечивающих расширенное вовлечение мозговых областей, будет способствовать повышению функции уязвимых отделов коры и затормозит развитие когнитивного снижения.

Другим важным результатом, полученным в нашем исследовании, является увеличение концентраций NSE и S100 β на 8–9-е сутки КШ по сравнению с дооперационными значениями

только в группе пациентов без реабилитации, тогда как у пациентов, прошедших когнитивную реабилитацию, повышения маркеров повреждения ГМ в сыворотке крови не наблюдалось. Ранее отмечено, что концентрации маркеров S100 β и NSE в периферической крови, как правило, повышаются во время кардиохирургических операций [17]. В настоящее время обсуждаются взаимосвязи между уровнями S100 β , NSE и развитием неврологических осложнений, в частности когнитивным снижением [18]. Показано, что циркулирующие концентрации белка S100 β увеличиваются при развитии деменции [19]. Однако в настоящее время исследований, посвященных изучению механизмов активации нейропластических процессов на фоне проведения компьютеризированных когнитивных тренингов, недостаточно, и требуется их дальнейшее изучение.

Таким образом, на основании данных, полученных в настоящем исследовании, можно говорить о целесообразности проведения когнитивных тренингов в виде двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ, что будет способствовать сохранению КФ и качества жизни пациентов.

Заключение

Применение компьютерной программы в виде двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ продемонстрировало уменьшение тяжести мозгового повреждения и когнитивных нарушений. Результаты поискового исследования будут использованы при планировании проведения крупного рандомизированного исследования, которое будет способствовать

внедрению послеоперационного когнитивного тренинга в уже существующие программы кардиологической реабилитации.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сырова Ирина Даниловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нейрососудистой патологии отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: ira_dan2011@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4339-8680

Тарасова Ирина Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-6391-0170

Трубникова Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. науч.-исслед. лаб. нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0001-8260-8033

Соснина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. науч.-исслед. лаб. нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0001-8908-2070

Ложкина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр., науч.-исслед. лаб. нейрососудистой патологии ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-4361-9853

Белик Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-3996-3325

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-6890-3287

Темникова Татьяна Борисовна – аспирант ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-0381-5742

Фролов Алексей Витальевич – канд. мед. наук, науч. сотр. науч.-исслед. лаб. рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-2366-6545

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-7780-829X

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-4642-3610

✉ **Irina D. Syrova** – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. E-mail: ira_dan2011@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4339-8680

Irina V. Tarasova – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0002-6391-0170

Olga A. Trubnikova – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0001-8260-8033

Anastasia A. Sosnina – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0001-8908-2070

Olga A. Lozhkina – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0002-4361-9853

Ekaterina V. Belik – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0003-3996-3325

Yulia A. Dyleva – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0002-6890-3287

Tatiana B. Temnikova – Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0003-0381-5742

Alexey V. Frolov – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0003-2366-6545

Olga V. Gruzdeva – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. ORCID: 0000-0002-7780-829X

Olga L. Barbarach – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Литература/References

1. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3-4):5-71 [Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71 (in Russian)]. DOI:10.26442/CS45210
2. Kumar KS, Samuelkamaleshkumar S, Viswanathan A, Macaden AS. Cognitive rehabilitation for adults with traumatic brain injury to improve occupational outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007935. DOI:10.1002/14651858.CD007935.pub2
3. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., и др. Двойные задачи – индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):46-52 [Zhavoronkova LA, Maksakova OA, Shevtsova TP, et al. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):46-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911908146
4. Saeedi S, Ghazisaeeidi M, Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: a systematic review. *J Healthc Eng*. 2021;2021:9928509. DOI:10.1155/2021/9928509
5. Ajtahed SS, Rezapour T, Etemadi S, et al. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial. *Front Psychol*. 2019;10:1759. DOI:10.3389/fpsyg.2019.01759
6. Kulason K, Nouchi R, Hoshikawa Y, et al. Indication of cognitive change and associated risk factor after thoracic surgery in the elderly: a pilot study. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:396. DOI:10.3389/fnagi.2017.00396
7. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., и др. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:73-8 [Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, et al. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:73-8 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-73-78
8. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И., и др. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(8):46-9 [Trubnikova OA, Tarasova IV, Artamonova AI, et al. Age as a risk factor for cognitive impairment after coronary artery by-pass surgery. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(8):46-9 (in Russian)].
9. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., и др. Роль стенозов сонных артерий в структуре ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11):36-42 [Trubnikova OA, Tarasova IV, Syrova ID, et al. A role of carotid stenoses in the structure of early postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(11):36-42 (in Russian)].
10. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612. DOI:10.1155/2015/370612
11. Eryomina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, et al. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computerbased stimulation programs for patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *J Neurol Sci*. 2015;358(1-2):188-92. DOI:10.1016/j.jns.2015.08.1535
12. Heath M, Weiler J, Gregory MA, et al. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(3):923-31. DOI:10.3233/JAD-160288
13. Hsu CL, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):184-91. DOI:10.1136/bjsports-2016-096846
14. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., и др. Динамика нейрофизиологических показателей при когнитивной реабилитации с помощью различных вариантов двойной задачи у кардиохирургических пациентов: пилотное исследование. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(3):171-8 [Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, et al. Dynamics of neurophysiological parameters during cognitive rehabilitation with different dual-task exercises in cardiac patients: a pilot study. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(3):171-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio202114031171
15. Тарасова И.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Особенности ЭЭГ-активности пациентов с ишемической болезнью сердца и умеренным когнитивным расстройством. *Неврологический журнал*. 2013;18(3):28-31 [Tarasova IV, Syrova ID, Barbarash OL. Features of EEG activity of patients with coronary heart disease and moderate cognitive impairment. *Neurological Journal*. 2013;18(3):28-31 (in Russian)].
16. Портнов Ю.М., Семенов С.Е., Сырова И.Д., и др. Проявления реперфузионного синдрома после коронарного шунтирования по данным КТ-перфузии головного мозга. *Клиническая физиология кровообращения*. 2012;4:39-42 [Portnov YuM, Semenov SE, Syrova ID, et al. Manifestations of reperfusion syndrome after coronary artery bypass grafting according to CT-perfusion of the brain. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2012;4:39-42 (in Russian)].
17. Yuan SM. S100 and S100 β : biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(4):630-41. DOI:10.5935/1678-9741.20140084
18. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(9):681-9. DOI:10.1097/EJA.0000000000000450
19. Clementi ME, Sampaiole B, Giardina B. S100b induces expression of myoglobin in AP β treated neuronal cells in vitro: a possible neuroprotective mechanism. *Curr Aging Sci*. 2016;9(4):279-83. DOI:10.2174/1874609809666160222112850

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения

Д.А. Никулин^{1,2}, А.А. Чернова^{1,2}, С.Ю. Никулина^{✉2}, С.В. Прокопенко^{1,2}, Н.М. Марьяна¹

¹ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Аннотация

Цель. Изучение ассоциации rs662799 гена *APOA5* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития.

Материал и методы. Обследованы 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Возрастной диапазон пациентов основной группы определен от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], лица контрольной группы имели возраст от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Распределение по полу лиц основной группы было следующим: 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половозрастной состав лиц контрольной группы сопоставим с лицами основной группы: 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Методы исследования основной группы: клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Контрольная группа нашего исследования – это популяционная выборка жителей г. Новосибирска, проходивших обследование по стандарту международного проекта HAPIEE. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмму покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. Всем пациентам основной и контрольной групп проводился молекулярно-генетический анализ венозной крови. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца. Наиболее часто встречающимся ССЗ, предшествующим ОНМК, была артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК. В контрольной группе АГ диагностирована у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие ССЗ и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали. Верифицировано статистически значимое преобладание носительства редкого генотипа GG и аллеля G среди больных с ОНМК по сравнению со здоровыми пациентами (4,7% пациентов в основной группе против 0,4% в группе контроля; $p=0,001$). Наряду с этим у больных с ОНМК определено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контрольной группой (61,8% в основной группе против 83,5% в группе контроля; $p=0,000$). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9%), чем среди мужчин группы контроля (82,9%; $p=0,000$; отношение шансов – ОШ 3,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал в подгруппе мужчин с ОНМК (33,6%), чем в контрольной группе мужчин (17,1%; $p=0,001$). Редкий генотип GG выявлен у 6,6% мужчин с ОНМК, а среди мужчин контрольной группы данный генотип отсутствовал ($p=0,001$). В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3%), чем среди женщин группы контроля (14,7%; $p=0,002$). Генотип AA, напротив, достоверно преобладал в контрольной подгруппе женщин (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; $p=0,001$; ОШ 2,93, 95% ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG однонуклеотидного варианта rs662799 (A>G) встречался у 2,0% пациентов, в контрольной подгруппе женщин – у 1,0% ($p=0,56$). Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей rs662799 (A>G) гена *APOA5* среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипа AA в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, составила 62,1%, в контрольной группе – 78,9% ($p=0,003$; ОШ 2,28, 95% ДИ 2,13–5,98). Генотип AG выявлен у 33,7% пациентов с АГ и ОНМК и у 21,1% лиц контрольной группы ($p=0,022$). Генотип GG в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой 4,1%, в контрольной группе отсутствовал ($p=0,045$). В подгруппе па-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальная артерия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркта миокарда
МС – метаболический синдром

НРС – нарушения ритма сердца
ОНВ – однонуклеотидный вариант
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ТГ – триглицериды

циентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p=0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p=0,002$; ОШ 2,11, 95% ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено ($p=0,05$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался среди пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем среди лиц контрольной группы ($p=0,001$; ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–3,16). В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG – 33,0%, частота генотипа GG – 2,3%. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p=0,001$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p=0,000$; ОШ 2,74, 95% ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p=0,09$). Носительство редкого аллеля G статистически значимо чаще встречалось среди пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем среди контрольной группы ($p=0,000$; ОШ 2,50, 95% ДИ 1,54–4,05).

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфного варианта с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие ССЗ и цереброваскулярной патологии. Мы можем предполагать, что носительство генотипа AG и аллель G однонуклеотидного варианта rs662799 (A>G) повышают риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующих ССЗ и факторов риска, в том числе у пациентов с АГ, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом БЦА, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, сердечно-сосудистые заболевания, генотипы, аллели, дислипидемия, гемостаз, артериальная гипертензия, атеросклероз

Для цитирования: Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Прокопенко С.В., Марьина Н.М. Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения. CardioСоматика. 2021;12(4):206–213. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201262

Genotypic stratification of risk of acute cerebral circulation disorder

Dmitriy A. Nikulin^{1,2}, Anna A. Chernova^{1,2}, Svetlana Yu. Nikulina^{✉2}, Semen V. Prokopenko^{1,2}, Natalia M. Mar'ina¹

¹Federal Siberian Research and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

²Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study the association of rs662799 gene *APOA5* with the development of Acute Cerebrovascular Event in patients with cardiovascular diseases (CVD) and their risk factors.

Material and methods. 260 Acute Cerebrovascular Event patients (main group) and 272 control group patients were examined. The age range of patients of the main group is defined from 32 to 69 years [57.0; 51.0–62.0], individuals in the control group were 37 to 68 years old [55.0; 51.0–62.0]. The distribution by sex of the main group was as follows: 157 men (age [56.5; 51.0–62.0]) and 103 women (age [57.0; 51.0–62.0]). The sex and age composition of the control group is comparable to those of the main group: 170 men (age [55.0; 51.0–62.0]) and 102 women (age [55.0; 51.0–62.0]). The main group's research methods were as follows: clinical examination, computed brain tomography, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning extracranial brachiocephalic arteries, daily monitoring of blood pressure and heart rate, blood coagulation system analysis. The control group of our study is a population sample of residents of Novosibirsk, who were examined according to the standard of the international HAPIEE project. Examination of individuals in the control group included: questionnaire (socio-economic living conditions, chronic diseases, level of physical activity, mental health), anthropometry (height, weight, waist volume, hips), survey on smoking, alcohol consumption (frequency and typical dose), blood pressure measurement, lipid profile assessment, stress angina detection (Rose) survey, resting electrocardiogram in 12 leads. All patients of the main and control groups underwent molecular genetic analysis of venous blood. Statistical processing of the material was carried out using the set of applications Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. 199 patients (123 men and 76 women) of the main group had ischemic stroke, 51 patients (28 men and 23 women) were diagnosed with hemorrhagic stroke, 10 patients (6 men and 4 women) showed a mixed type of Acute Cerebrovascular Event. Of the 260 patients, 19 (13 men and 6 women) had repeated Acute Cerebrovascular Event. None of the patients examined had clinical, anamnestic and instrumental evidence suggesting the presence of CVD. The most common CVD preceding Acute Cerebrovascular Event was arterial hypertension – AH (249 people, 153 of them men and 96 women). Heart rhythm disorders by type of paroxysmal supraventricular tachycardia, including atrial fibrillation, were detected in 31 patients (20 men and 11 women). Among the risk factors for Acute Cerebrovascular Event in the patient group surveyed, dyslipidemia was observed (159 patients, 95 men and 64 women), atherosclerosis of brachiocephalic artery (160 patients, 94 men and 66 women), disorders of the hemostasis system towards hypercoagulation (90 patients, 53 of them men and 37 women), 28 patients (19 men and 9 women) had an aggravated hereditary history according to Acute Cerebrovascular Event. In the control group AH was diagnosed in 177 patients, of which 98 were men and 79 were women. Other CVD and their risk factors were absent in the control group at the time of the survey. The statistically significant prevalence of rare GG genotype and G allele wearability among Acute Cerebrovascular Event patients compared to healthy patients was verified (4.7% of patients in the main group versus 0.4% in the control group; $p=0.001$). In addition, a statistically significant decrease in the number of carriers of the advanced AA genotype and allele A compared to the control group (61.8% in the main group versus 61.5% in the control group $p=0.000$) was determined in patients with Acute Cerebrovascular Event. In the subgroup of men with Acute Cerebrovascular Event, the common AA genotype was statistically significantly less common (59.9%) than among men in the control groups (82.9%; $p=0.000$; odds ratio – OR 3.26, 95% confidence interval – CI 1.95–5.46). The AG genotype was significantly predominant in the subgroup of men with Acute Cerebrovascular Event (33.6%), than in the control group of men (17.1%; $p=0.001$). A rare GG genotype was detected in 6.6% of men with Acute Cerebrovascular Event, and among men in the control group this genotype was absent

($p=0.001$). In the subgroup of women with Acute Cerebrovascular Event, the AG genotype was statistically more common (33.3%) than among women in the control group (14.7%; $p=0.002$). The AA genotype, in contrast, significantly predominated in the control subgroup of women (84.3%) compared to women with Acute Cerebrovascular Event (64.7%; $p=0.001$; OR 2.93, 95% CI 1.49–5.75). No statistically significant differences were obtained with respect to the GG genotype. Thus, in the subgroup of women with Acute Cerebrovascular Event, the GG genotype of ONV rs662799 (A>G) occurred in 2.0% of patients, in the control subgroup of women – in 1.0% ($p=0.56$). We analyzed the frequencies of the genotypes and alleles rs662799 (A>G) of the *APOA5* gene among patients with AH undergoing Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group without AH and Acute Cerebrovascular Event. The frequency of the AA genotype in the subgroup of AH patients undergoing Acute Cerebrovascular Event was 62.1%, in the control group – 78.9% ($p=0.003$; OR 2.28, 95% CI 2.13–5.98). The AG genotype was detected in 33.7% of patients with AH and Acute Cerebrovascular Event and in 21.1% of individuals in the control group ($p=0.022$). The GG genotype in the subgroup of patients with AH and Acute Cerebrovascular Event occurred at a frequency of 4.1%, was absent in the control group ($p=0.045$). In the subgroup of patients with dyslipidemia and Acute Cerebrovascular Event, a statistically significant predominance of the number of AG genotype carriers ($p=0.008$) and a decrease in the number of AA genotype carriers ($p=0.002$; OR 2.11, 95% CI 1.32–3.38) compared to control. With respect to the GG genotype, no statistically significant differences were obtained as in the subgroup of patients with brachiocephalic artery atherosclerosis ($p=0.05$). The rare G allele was statistically significantly more common among patients with dyslipidemia and Acute Cerebrovascular Event than among the control group ($p=0.001$; OR 2.01, 95% CI 1.35–3.16). In a subset of patients with impairment in the hemostasis system who underwent Acute Cerebrovascular Event, similar results were obtained. So, among patients with hypercoagulation, the frequency of carrying the AA genotype was 63.8%, the frequency of the AG genotype was 33.0%, and the frequency of the GG genotype was 2.3%. In a subgroup of patients with impaired hemostasis and Acute Cerebrovascular Event, a statistically significant predominance of the number of AH genotype carriers ($p=0.001$) and a decrease in the number of AA genotype carriers ($p=0.000$; OR 2.74, 95% CI 1.59–4.72) compared to control. No statistically significant differences were obtained with respect to the GG genotype ($p=0.09$). The wearing of the rare G allele was statistically significantly more common among patients with hypercoagulation and Acute Cerebrovascular Event than among the control group ($p=0.000$; OR 2.50, 95% CI 1.54–4.05).

Conclusion. The results of our study suggest the need for further investigation of this polymorphic variant in order to study the possible mechanisms of its influence on the development of CVD and cerebrovascular pathology. We may suggest that the wearing of the AG genotype and the G allele rs662799 (A>G) increase the risk of Acute Cerebrovascular Event in patients regardless of previous CVD and risk factors, including those with AH, supra-ventricular tachyarrhythmias, brachiocephalic artery atherosclerosis, impaired lipid metabolism and hemostasis systems.

Keywords: cerebral circulation, cardiovascular diseases, genotypes, alleles, dyslipidemia, hemostasis, arterial hypertension, atherosclerosis

For citation: Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SYu, Prokopenko SV, Mar'ina NM. Genotypic stratification of risk of acute cerebral circulation disorder. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):206–213. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201262

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как является основной причиной смертности и инвалидизации населения.

Мультифакторный характер заболевания побуждает исследователей к поиску новых генетических вариаций, ответственных за увеличение риска ОНМК у пациентов с той или иной кардиологической патологией.

Расширение спектра генетических маркеров ОНМК может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ССП). Патогенез развития ОНМК представляет собой многофакторный процесс, существенный вклад в развитие которого вносит генетическая компонента. В последние годы в целом ряде научных исследований определили гены, в той или иной степени детерминирующие развитие ОНМК. В нашей статье представлены результаты репликации rs662799 (-1131T>C) гена *APOA5* у пациентов с ОНМК в популяции Восточной Сибири.

Однуклеотидный вариант (ОНВ) rs662799 (-1131T>C) локализуется в промоторе гена *APOA5* на длинном плече хромосомы 11 (11q23.3) [1].

Белок, кодируемый этим геном, является аполипопротеином и ассоциирован с показателями триглицеридов (ТГ) в плазме крови. Также он косвенно определяет уровень липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, хиломикронов. Согласно данным литературы, принимая во внимание его связь с уровнями липопротеинов, определено, что *APOA5* вовлечен в развитие метаболического синдрома (МС) [2].

Полиморфизм rs662799 в промоторной области верифицирован у 6% здорового европейского населения. Распростра-

ненность данного ОНВ в других популяциях значимо выше: 30% японского населения, 27% китайского и 20% индийского населения являются носителями минорного аллеля, ассоциированного с повышенными уровнями ТГ и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), МС и инсульта. Носительство минорного аллеля rs2266788 также ассоциировано с повышением содержания ТГ, но при этом его связь с развитием цереброваскулярных заболеваний и МС не подтверждена [3].

Полногеномное ассоциативное исследование по поиску генетических предикторов, определяющих концентрацию ТГ в плазме крови, проведено в Южной Корее. В исследовании приняли участие 28 445 добровольцев в возрасте от 40 до 77 лет. Генетические варианты, которые влияют на концентрацию ТГ в плазме, отобраны с использованием генетической модели после поправки на возраст, пол, место проживания и индекс массы тела. Носители минорных аллелей *APOA5* rs662799 и rs2266788 имели более высокие концентрации ТГ в плазме крови – в 1,86 и 1,51 раза соответственно по сравнению с носителями основных аллелей. Для лиц мужского пола определены более высокие концентрации ТГ в плазме. Полиморфизмы оказались ассоциированными с потреблением углеводов, жиров и кальция, потреблением алкоголя и статусом курения [4].

Согласно литературным данным, ген *APOA5* ассоциирован с повышенным риском развития ИБС. В 2011 г. опубликованы результаты итальянского национального исследования раннего инфаркта миокарда (ИМ), в котором изучена связь между ранним началом ИМ, уровнями липидов и 20 ОНВ в кандидатных генах у 1864 пациентов с первым ИМ в возрасте до 45 лет и у 1864 лиц контрольной группы. ОНВ *APOA5*-1131T>C (rs662799) показал статистически значимую связь с риском раннего ИМ [5].

ОНВ -1131T>C (rs662799) гена *APOA5* также исследован в группе коморбидных пациентов, страдающих ИБС и сахарным диа-

бетом 2-го типа, в южноиндийской популяции. Генотип *APOA5*-1131CC и аллель С статистически значимо чаще наблюдались у больных с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, что позволило авторам исследования предлагать данный генетический вариант как маркер риска вышеуказанной патологии [6].

Ассоциация данного ОНВ rs662799 с ИБС подтверждена в популяции жителей Китая. Так, 355 пациентов с ИБС и 355 человек контрольной группы отобраны согласно критериям включения в данное исследование. Статистический анализ показал, что носительство аллеля С rs662799 коррелировало с повышенными уровнями ТГ в плазме крови в группе пациентов с ИБС. При исследовании гендерных различий отмечено статистически значимое преобладание данного ОНВ у мужчин и в возрастной группе от 55 до 65 лет [7].

Генотипирование 48 ОНВ в 22 локусах выполнено у 4990 лиц японской популяции, у 1347 пациентов с ИБС и у 1337 пациентов контрольной группы. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась между *APOA5* rs662799 и уровнем ТГ [8].

В популяции жителей Пакистана исследование ОНВ rs662799 показало, что носительство редкого аллеля G rs662799 гена *APOA5* связано с более высокой концентрацией ТГ, и верифицирована сильная корреляционная связь с риском развития ИМ [9].

Еще одно исследование среди лиц китайской популяции подтвердило ассоциацию ОНВ rs662799 с ИБС [10].

Y. Yue и соавт. доказали ассоциативную связь ОНВ rs662799 с ишемическим инсультом (ИИ) [11].

В исследовании связи полиморфизмов генов аполипопротеинов с риском ИИ в китайской популяции генотипировали 14 ОНВ в 3 генах *APO* в 488 случаях ИИ и 503 случаях контроля с использованием технологии Sequenom Mass-ARRAY. Минорный аллель G rs662799 был связан со снижением риска ИИ в аддитивной модели [12].

A. Au и соавт. провели метаанализ 79 исследований, в которых сообщалось о связи между изученными полиморфизмами и риском ИИ. Данный метаанализ подтвердил значительную связь *APOA5* rs662799 CC, *APOA5* rs3135506 CG, *APOB* rs1801701 GA, *APOB* rs1042031 GA и *ABCA1* rs2230806 GG с повышенным риском ИИ [13].

Таким образом, большинство исследований подтверждает ассоциацию носительства ОНВ rs662799 гена *APOA5* с развитием ИБС, в то время как результаты исследований его роли в развитии ОНМК противоречивы. В работе, подтвердившей связь rs662799 с ИИ, не учитывались ССЗ, имевшиеся у пациентов до развития ОНМК. Кроме того, в литературе нет сведений об ассоциации носительства rs662799 с ОНМК у представителей популяции Восточной Сибири.

Цель исследования – изучение ассоциации rs662799 гена *APOA5* с развитием ОНМК у пациентов с ССЗ и факторами риска их развития.

Материал и методы

Обследованы 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Возрастной диапазон пациентов основной группы определен от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], лица контрольной группы имели возраст от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Распределение по полу лиц основной группы было следующим: 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половозрастной состав лиц контрольной группы сопо-

ставим с лицами основной группы: 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]).

Лица основной группы проходили лечение в стационаре КГБУЗ КМКБ №20 им. И.С. Берзона и ФГБУ ФСНКЦ. Комплекс обследования: классический клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей ССП и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ИИ, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающимся ССЗ, предшествующим ОНМК, была артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа нашего исследования – это популяционная выборка жителей г. Новосибирска, проходивших обследование по стандарту международного проекта HAPIEE, выполненного в 2013–2017 гг. [14]. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмму покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. АГ диагностирована в группе контроля у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие ССЗ и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали [15].

Молекулярно-генетический анализ венозной крови пациентов с ОНМК и здоровых пациентов проводили в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНВ rs662799 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе StepOnePlus. Результаты молекулярно-генетического анализа получены на 254 пациентах основной группы и 272 пациентах контрольной группы.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки

Таблица 1. Соотношение частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы
Table 1. The ratio of the frequencies of genotypes and alleles of single nucleotide variant rs662799 (A>G) in patients with acute cerebrovascular accident and individuals from the control group

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=254)			Контроль (n=272)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
<i>Генотипы</i>							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	p=0,000
AG	85	33,5	5,80	44	16,2	4,38	p=0,000
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	p*=0,001
<i>Аллели</i>							
Аллель А	399	78,5	3,57	498	91,5	2,34	p=0,000
Аллель G	109	21,5	3,57	46	8,5	2,34	
ОШ A/G; 95% ДИ ОШ	2,96; 2,01–4,27						
<i>Суммарные генотипы</i>							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	p=0,000
AG+GG	97	38,2	5,97	45	16,5	4,42	
ОШ; 95% ДИ ОШ	3,11; 2,07–4,69						
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	p=0,001
AA+AG	242	95,3	2,61	271	99,6	0,72	
ОШ; 95% ДИ ОШ	13,44; 1,73–104,12						
Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p* – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.							

использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов (ОШ). Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [16, 17].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Результаты

Окончательные данные частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A>G) гена *APOA5* у больных с ОНМК (основная группа нашего исследования) и пациентов группы контроля указаны в **табл. 1**. Верифицировано статистически значимое преобладание носительства редкого генотипа GG и аллеля G среди больных с ОНМК по сравнению со здоровыми пациентами. Таким образом, подтверждается ассоциация редкого генотипа GG и аллеля G с развитием ОНМК. Наряду с этим у больных с ОНМК определено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контрольной группой. Гетерозиготный генотип AG статистиче-

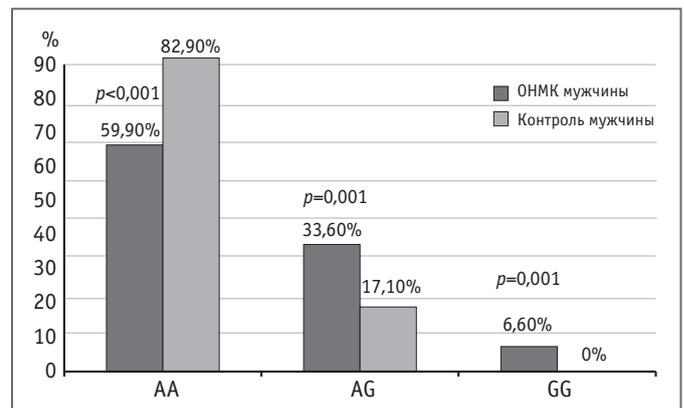


Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК мужского пола и мужчин контрольной группы.
Fig. 1. Frequency distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among male with Acute Cerebrovascular Event and male controls.

ски значимо чаще регистрировался в группе пациентов с ОНМК, чем среди здорового контингента (см. **табл. 1**).

Оценивая половые различия в частотах генотипов и аллелей анализируемого ОНВ, получили данные, сопоставимые с основной группой.

В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9%), чем среди мужчин группы контроля (82,9%; p=0,000; ОШ 3,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал в подгруппе мужчин с ОНМК (33,6%), чем в контрольной группе мужчин (17,1%; p=0,001). Редкий генотип GG выявлен у 6,6% мужчин с ОНМК, а среди мужчин контрольной группы данный генотип отсутствовал (p=0,001). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо чаще встречался редкий аллель G (23,4%) и реже – аллель A (76,6%), чем в подгруппе мужчин контрольной группы (соответственно 8,5 и 91,5%; p=0,000; ОШ 3,27, 95% ДИ 2,05–5,21); **рис. 1**.

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3%), чем среди женщин группы контроля (14,7%; p=0,002). Генотип AA, напротив, достоверно преобладал в контрольной подгруппе женщин (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; p=0,001; ОШ 2,93, 95% ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG ОНВ rs662799 (A>G) встречался у 2,0% пациентов, в контрольной подгруппе женщин – у 1,0% (p=0,56). Аллель G статистически значимо чаще наблюдался среди женщин с ОНМК (18,6%), чем среди женщин группы контроля (8,3%; p=0,002; ОШ 2,52, 95% ДИ 1,37–4,63); **рис. 2**.

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей rs662799 (A>G) гена *APOA5* среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипа AA в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, составила 62,1%, в контрольной группе – 78,9% (p=0,003; ОШ 2,28, 95% ДИ 2,13–5,98). Генотип AG выявлен у 33,7% пациентов с АГ и ОНМК и у 21,1% лиц контрольной группы (p=0,022). Генотип GG в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой 4,1%, в контрольной группе отсутствовал (p=0,045); **рис. 3**. Носительство аллеля A выявлено у 70,4% пациентов с АГ и ОНМК и у 89,5% пациентов группы контроля, аллеля G – у 29,6% пациентов с АГ и ОНМК и у 10,5% пациентов контрольной группы (p=0,000; ОШ 3,57, 95% ДИ 2,13–5,98). Результаты аналогичны результатам, получен-

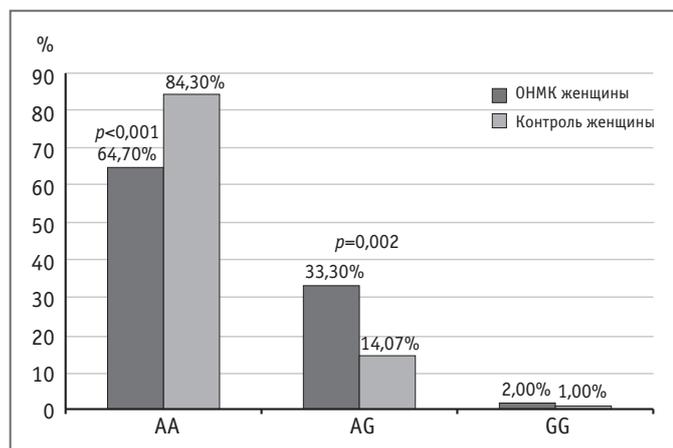


Рис. 2. Распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК женского пола и женщин контрольной группы.
Fig. 2. Frequency distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among female with Acute Cerebrovascular Event and control group women.

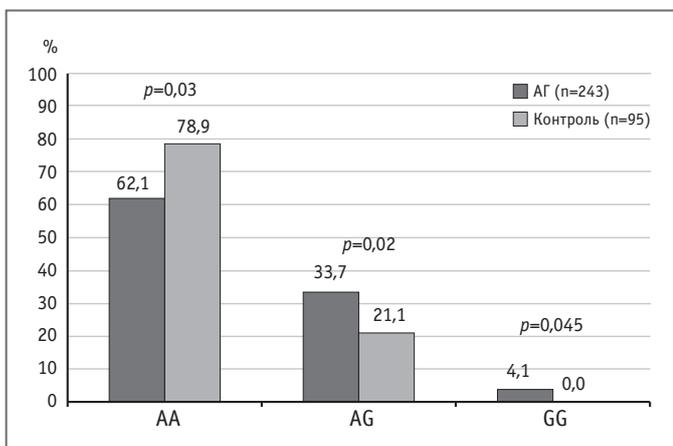


Рис. 3. Распределение генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК.
Fig. 3. Distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among patients with arterial hypertension undergoing with Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group without arterial hypertension and with Acute Cerebrovascular Event.

ным в группе пациентов с ОНМК, статистическая значимость подтверждена по каждому из генотипов и аллелей.

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: частота носительства генотипа AA составила 66,7%, частота генотипа AG – 33,3%, частота генотипа GG – 0,0%. Частоты генотипов в группе контроля представлены в **табл. 1**. Установлено статистически значимое преобладание носителей генотипа AG ($p=0,02$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p=0,02$; ОШ 2,52, 95% ДИ 1,12–5,75) в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с группой контроля. Также установлено статистически значимое преобладание редкого аллеля G в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с контролем ($p=0,037$; ОШ 2,16, 95% ДИ 1,03–4,54); **рис. 4**.

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипа AA ОНВ rs662799 (A>G) составила 68,8%, частота генотипа AG – 28,7%, частота генотипа GG – 2,5%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого ОНВ в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p=0,002$) и сни-

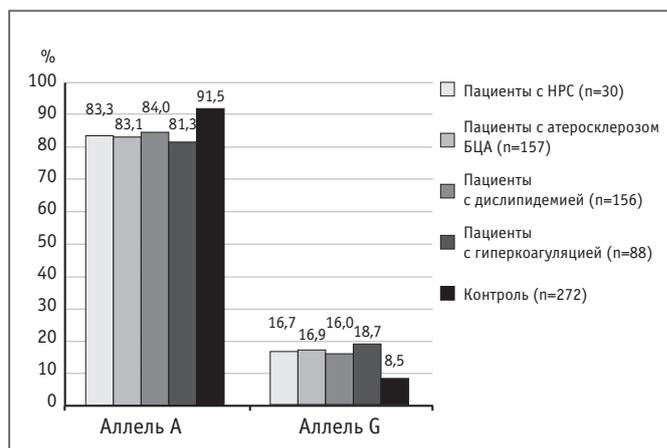


Рис. 4. Распределение частот аллелей ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ССП и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.

Fig. 4. Allocation of single nucleotide variant allele frequencies rs662799 (A>G) among patients with cardiovascular disease and risk factors undergoing with Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group.

жение числа носителей генотипа AA ($p=0,000$; ОШ 2,29, 95% ДИ 1,44–3,65) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p=0,06$). Носительство редкого аллеля G достоверно преобладало среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем среди контрольной группы ($p=0,000$; ОШ 2,19, 95% ДИ 1,44–3,35); **см. рис. 4**.

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частота носительства генотипа AA ОНВ rs662799 (A>G) составила 70,5%, частота генотипа AG – 26,9%, частота генотипа GG – 2,6%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p=0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p=0,002$; ОШ 2,11, 95% ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено ($p=0,05$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался среди пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем среди контрольной группы ($p=0,001$; ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–3,16); **см. рис. 4**.

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG – 33,0%, частота генотипа GG – 2,3%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p=0,001$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p=0,000$; ОШ 2,74, 95% ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p=0,09$). Носительство редкого аллеля G статистически значимо чаще встречалось среди пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем среди контрольной группы ($p=0,000$; ОШ 2,50, 95% ДИ 1,54–4,05); **см. рис. 4**.

Обсуждение

Таким образом, при изучении ассоциации ОНВ rs662799 (A>G) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах

пациентов установлена связь между носительством аллеля G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК только в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистической значимости в отношении генотипа GG в других подгруппах, вероятно, связано с его низкой частотой встречаемости.

Примечательно, что во всех подгруппах установлены значимые ассоциации между носительством гетерозиготного генотипа AG и ОНМК, что позволяет обоснованно использовать его в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной ССП. Мы предполагаем, что носительство генотипа GG и аллеля G rs662799 (A>G) в подгруппах пациентов с факторами риска свидетельствует о снижении уровня аполипопротеина А5, снижении активности липопротеинлипазы, что способствует накоплению липопротеинов низкой плотности и ТГ, развитию атеросклеротического процесса и возможному развитию сосудистых катастроф.

Кластер генов аполипопротеина А1-С3-А5 (APOA1-С3-А5), учитывая его влияние на метаболизм липидов, играет важную роль в патогенезе ИИ. Проанализированы 812 пациентов с ИИ и 844 здоровых человека в контрольной группе в отношении 4 нуклеотидных полиморфизмов APOA1-С3-А5, rs670, rs2854116, rs2854117 и rs662799. Генотипы APOA1 rs670 СТ/ТТ, генотипы APOA5 rs662799 AG/GG и генотип APOC3 rs2854116 СС были связаны с повышенным риском ИИ согласно многомерному логистическому анализу после поправки на смещающие факторы. Значительно повышенный риск ИИ выявлен среди гаплотипов высокого риска (ССТА и ТТСА) для rs670-rs2854116-rs2854117-rs662799, т.е. SNP rs670, rs2854116 и rs662799 кластера APOA1-С3-А5 связаны с ИИ у населения хань северной части Китая [18].

Так как основной причиной возникновения ОНМК является атеросклероз, заболевание может быть ассоциировано с генетически обусловленным повышением уровня ТГ. Для изучения ассоциации носительства rs662799 с развитием ИИ в популяции Турции исследованы 272 пациента с ИИ и 123 пациента в контроле. Среди пациентов – носителей аллеля -1131С, страдающих гипертонической болезнью, диабетом или ожирением, наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИИ по сравнению с пациентами, не являющимися носителями такого аллеля [19]. Результаты этого исследования сопоставимы с полученными нами данными по больным с ОНМК и гипертонической болезнью.

Исследование ассоциации ОНВ rs662799 с ОНМК проведено среди жителей Северного Китая. В исследовании «случай-контроль» приняли участие 812 пациентов с ИИ и 844 пациента контрольной группы. Согласно многомерному логистическому анализу генотипы AG/GG rs662799 гена APOA5 были связаны с повышенным риском ИИ. Гендерных отличий не выявлено [20].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфного варианта с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие ССП и цереброваскулярной патологии. Мы можем предполагать, что носительство генотипа AG и аллель G ОНВ rs662799 (A>G) повышают риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей ССП и факторов риска, в том числе у пациентов с АГ, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом БЦА, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6968-7627

Никулин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ФГБУ ФСНКЦ, ассистент каф. медицинской реабилитации с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-8916-724X

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. науки и инноваций ФГБУ ФСНКЦ, проф. каф. факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-2977-1792

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, проф., науч. рук. центра нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ, зав. каф. нервных болезней с курсом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-4778-2586

Марьяна Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по неврологии, врач центра диагностики и лечения головной боли ФГБУ ФСНКЦ

✉ **Svetlana Yu. Nikulina** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6968-7627

Dmitriy A. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8916-724X

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

Semen V. Prokopenko – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4778-2586

Natalia M. Mar'ina – D. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center

Литература/References

1. Castleberry M, Davis X, Liu M, et al. Functional recombinant apolipoprotein A5 that is stable at high concentrations at physiological pH. *J Lipid Res.* 2020;61(2):244-51. DOI:10.1194/jlr.D119000103
2. Kim M, Kim M, Yoo HJ, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS One.* 2017;12(12):e0186693. DOI:10.1371/journal.pone.0186693
3. De Caterina R, Talmud PJ, Merlini PA, et al. Strong association of the APOA5-1131T>C gene variant and early-onset acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):397-403. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.011
4. Park S, Kang S. Alcohol, Carbohydrate, and Calcium Intakes and Smoking Interactions with APOA5 rs662799 and rs2266788 were Associated with Elevated Plasma Triglyceride Concentrations in a Cross-Sectional Study of Korean Adults. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(8):1318-29.e1. DOI:10.1016/j.jand.2020.01.009
5. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375(9726):1634-9. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60545-4
6. Bhaskar S, Ganesan M, Chandak GR, et al. Association of PON1 and APOA5 gene polymorphisms in a cohort of Indian patients having coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011;15(7-8):507-12. DOI:10.1089/gtmb.2010.0207
7. Chen H, Ding S, Zhou M. Association of rs662799 in APOA5 with CAD in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):2. DOI:10.1186/s12872-017-0735-7
8. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, et al. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One.* 2012;7(9):e46385. DOI:10.1371/journal.pone.0046385
9. Iqbal R, Jahan N, Sun Y, Xue H. Genetic association of lipid metabolism related SNPs with myocardial infarction in the Pakistani population. *Mol Biol Rep.* 2014;41(3):1545-52. DOI:10.1007/s11033-013-3000-x
10. Chen H, Ding S, Zhou M, et al. Association of rs662799 in APOA5 with CAD in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):2. DOI:10.1186/s12872-017-0735-7
11. Yue YH, Liu LY, Hu L, et al. The association of lipid metabolism relative gene polymorphisms and ischemic stroke in Han and Uighur population of Xinjiang. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):120. DOI:10.1186/s12944-017-0491-9
12. Xiao R, Sun S, Zhang J, et al. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. *Oncotarget.* 2017;8(36):60496-503. DOI:10.18632/oncotarget.15549
13. Au A, Griffiths LR, Irene L, et al. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;265:60-70. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003
14. Hu Y, Malyutina S, Pikhart H, et al. The Relationship between Body Mass Index and 10-Year Trajectories of Physical Functioning in Middle-Aged and Older Russians: Prospective Results of the Russian HAPIEE Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):381-8. DOI:10.1007/s12603-016-0769-z
15. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6:255. DOI:10.1186/1471-2458-6-255
16. Боровиков В.П. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001 [Borovikov VP. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na kompiutere. Saint Petersburg: Piter, 2001 (in Russian)].
17. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. Transl. from English. Ed. VP Leonov. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
18. Wang Y, Liu F, Li L, et al. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *Med Res.* 2017;45(6):2042-52. DOI:10.1177/0300060517713517
19. Can Demirdöğen B, Şahin E, Türkanoğlu Özçelik A, et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms in Turkish population: association with serum lipid profile and risk of ischemic stroke. *Mol Biol Rep.* 2012;39(12):10459-68. DOI:10.1007/s11033-012-1926-z
20. You Y, Wu YH, Zhang Y, et al. Effects of polymorphisms in APOA5 on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: a case-control study. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020016. DOI:10.1136/bmjopen-2017-020016

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние инфекционных осложнений на отдаленные исходы каротидного ишемического инсульта

Л.В. Сантикова¹, А.Ч. Жемухов¹, Д.Т. Чипова^{✉2}, Л.Б. Тлапшокова¹

¹ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Нальчик, Россия

Аннотация

Цель. Оценка влияния инфекционных осложнений острого каротидного ишемического инсульта (ИИ) на отдаленные исходы заболевания.

Материал и методы. Всего 98 больных с ИИ, у 46 развились инфекционные осложнения (1-я группа), у 52 они отсутствовали (2-я группа). В динамике оценивали выраженность неврологического дефицита (шкала NIHSS, индекс Бартела) и состояние когнитивных функций (шкалы MMSE, MoCA).

Результаты. Больные 1-й группы оказались достоверно старше, у них исходно был более выраженный неврологический дефицит, чаще наблюдались нарушения глотания. На протяжении полугода после ИИ у больных 1-й группы имелись более тяжелые очаговые неврологические и когнитивные нарушения. Через 12 мес различия между группами нивелировались. Не выявлено различий течения ИИ у больных с инфекционным поражением нижних дыхательных или мочевыводящих путей.

Заключение. Инфекционные осложнения острого ИИ связаны с более тяжелыми когнитивными и неврологическими нарушениями на протяжении полугода. Через 12 мес после перенесенного каротидного ИИ выраженность очагового неврологического дефицита, уровень независимости от посторонней помощи в повседневном быту и состояние когнитивных функций существенным образом не отличаются у пациентов с инфекционными осложнениями и без таковых.

Ключевые слова: ишемический инсульт, каротидный инсульт, инсультассоциированная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, прогноз

Для цитирования: Сантикова Л.В., Жемухов А.Ч., Чипова Д.Т., Тлапшокова Л.Б. Влияние инфекционных осложнений на отдаленные исходы каротидного ишемического инсульта. CardioSomatika. 2021;12(4):214–218. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201263

ORIGINAL ARTICLE

Early and long-term outcomes of ischemic stroke in patients with stroke-associated pneumonia

Liana V. Santikova¹, Aslan Ch. Zhemukhov¹, Dinara T. Chipova^{✉2}, Larisa B. Tlapshokova¹

¹Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

²City Clinical Hospital №1, Nalchik, Russia

Abstract

Aim. Assessment of the influence of infectious complications of acute carotid ischemic stroke (IS) on long-term outcomes of the disease.

Material and methods. 98 patients with IS, 46 developed infectious complications (group 1), 52 did not have them (group 2). In dynamics, the severity of neurological deficit (NIHSS scale, Bartel index) and the state of cognitive functions (MMSE, MoCA scales) were assessed.

Results. Patients of the 1st group turned out to be significantly older, they initially had a more pronounced neurological deficit, and swallowing disorders were more often observed. Within 6 months after IS, patients of the 1st group had more severe focal neurological and cognitive impairments. After 12 months, the differences between the groups leveled off. There were no differences in the course of IS in patients with infectious lesions of the lower respiratory or urinary tract.

Conclusion. Infectious complications of acute IS are associated with more severe cognitive and neurological impairments for 6 months. 12 months after undergoing carotid IS, the severity of focal neurological deficit, the level of independence from outside help in everyday life, and the state of cognitive functions do not differ significantly in patients with and without infectious complications.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГМ – головной мозг

ИАП – инсультассоциированная пневмония

ИБ – индекс Бартела

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

КШОПФ – Краткая шкала оценки психических функций

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) – Шкала инсульта Национального института здоровья

Keywords: ischemic stroke, carotid stroke, stroke-associated pneumonia, urinary tract infection, prognosis

For citation: Santikova LV, Zhemukhov ACh, Chipova DT, Tlapshokova LB. Early and long-term outcomes of ischemic stroke in patients with stroke-associated pneumonia. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):214–218. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201263

Введение

Острый ишемический инсульт (ИИ) – распространенное заболевание, характеризующееся высоким уровнем летальности и стойкой инвалидизации. Исходы острого периода ИИ в значительной степени определяются развитием инфекционных осложнений, в первую очередь со стороны нижних дыхательных и мочевыводящих путей. Показано, что указанные осложнения имеют место не менее чем у 12–16% пациентов с острым ИИ [1, 2]. Вместе с тем результаты современных исследований свидетельствуют о том, что истинная распространенность связанных состояний может быть намного выше, достигая 65% [3]. Считается, что наиболее значимый вклад в течение острого периода ИИ вносит патология нижних дыхательных путей, в первую очередь пневмония, относительно меньшее влияние оказывают инфекции мочевыводящей системы [4]. Результаты опубликованного метаанализа показали, что проблема инфекционных заболеваний мочевыводящих путей у больных с ИИ изучена относительно в меньшей степени, чем заболевания нижних дыхательных путей, при этом их распространенность у больных с инсультом достигает 19% [5]. Наиболее высокая распространенность инфекционных осложнений наблюдается у пациентов старших возрастных групп, с коморбидными состояниями, исходно более тяжелым ИИ [6, 7].

Постинсультные инфекционные осложнения тесно связаны с неблагоприятным ранним исходом ИИ, в частности развитием системной воспалительной реакции, увеличением сроков пребывания в отделении интенсивной терапии, в стационаре в целом, а также более высокой летальностью [8, 9]. Также показано, что пациенты с инфекционными осложнениями острого ИИ на момент окончания стационарного лечения характеризуются более тяжелым неврологическим дефицитом, большей зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни, нуждаются в более длительном периоде медицинских реабилитационных мероприятий и решении вопроса о выборе оптимальной тактики вторичной профилактики [10, 11]. Более того, некоторые исследования продемонстрировали, что инфекционные осложнения, перенесенные в остром периоде ИИ, ассоциированы не только с неблагоприятным ранним исходом, но и с высоким уровнем летальности и тяжелой инвалидизации на протяжении до 3 мес [12, 13]. Относительно меньше известно о том, как острые инфекционные осложнения ИИ влияют на отдаленные его последствия, в частности на выраженность неврологического дефицита и состояние когнитивных функций.

Цель исследования – оценка влияния инфекционных осложнений острого каротидного ИИ на отдаленные исходы заболевания.

Материал и методы

Наблюдалось 98 больных с ИИ, у 46 развилась инсультассоциированная пневмония – ИАП (1-я группа), у 52 инфекционные осложнения отсутствовали (2-я группа). Всем больным проведены клинико-инструментальное обследование и унифицированное лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Протокол исследования получил одобрение этического комитета медицинского факультета

Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

Критерии включения в исследование: острый первичный/повторный ИИ в каротидной системе, радиологическое подтверждение ИИ по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ), госпитализация в отделение для лечения больных с ОНМК в первые 12 ч от момента развития заболевания. **Критерии невключения в исследование:** геморрагический инсульт, лакунарный ИИ, ИИ в вертебрально-базиллярной системе, проведенные тромбозэкстракция и/или тромболитическая терапия, острые или перенесенные ранее травматические или воспалительные заболевания ГМ со стойким очаговым неврологическим дефицитом, новообразования центральной нервной системы, острое инфекционное заболевание, предшествующее настоящему ИИ, проведение искусственной вентиляции легких в 1-е сутки госпитализации. Обследованные больные распределены в 2 группы: 1-ю составили 46 пациентов с инфекционными осложнениями ИИ (у 41 – ИАП, у 5 – острая инфекция мочевыводящих путей), 2-ю (n=54) – больные без инфекционных осложнений. Основные характеристики больных представлены в **табл. 1**.

Диагноз и патогенетический подтип ИИ устанавливался на основании клинической картины и анамнестических сведений, результатов КТ ГМ, ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных артерий, холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Выраженность неврологического дефицита оценивали по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institute Of Health Stroke Scale – NIHSS) США, уровень бодрствования на момент госпитализации – по Шкале комы Глазго, степень инвалидизации – на основании индекса Бартела (ИБ). Исследование состояния когнитивных

Таблица 1. Характеристики обследованных больных
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=54)	p
Возраст, лет	68,3±12,3	56,8±9,3	0,042
Мужчин, абс. (%)	32 (69,6)	32 (59,3)	>0,05
Летальность, абс. (%)	10 (21,7)	7 (13,0)	0,032
ИИ в правой/левой каротидной системе, абс. (%)	24 (52,2)/22 (47,8)	29 (53,7)/25 (46,3)	>0,05
NIHSS, баллы	15,3±3,7	8,6±3,1	0,038
ШКГ, баллы	14,6±1,2	14,9±0,7	>0,05
Содержание глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л	7,9±0,8	7,7±1,1	>0,05
САД, мм рт. ст.	162,7±12,7	156,8±13,8	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	97,3±8,2	95,4±7,5	>0,05
Примечание. ШКГ – Шкала комы Глазго, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.			

Таблица 2. Результаты динамического обследования больных (баллы, M±m)**Table 2. Results of dynamic examination of patients (points, M±m)**

Показатель		1-е сутки	9-11-е сутки	3 мес	6 мес	12 мес
NIHSS	1-я группа	15,2±2,4 (n=46) ¹	14,8±2,6 (n=35)	9,5±1,0 ³ (n=34)	8,1±0,8 ³ (n=34)	4,7±0,87 ³ (n=34)
	2-я группа	8,7±2,9 ⁴ (n=54)	6,0±1,1 ^{3,4} (n=47)	5,3±1,1 ³ (n=47)	5,3±1,1 ³ (n=47)	4,1±0,7 ³ (n=47)
ИБ	1-я группа	–	60,4±7,8 (n=35)	63,2±6,9 (n=34)	63,3±5,2 (n=34)	81,8±5,9 ³ (n=34)
	2-я группа	–	72,3±6,8 ⁴ (n=47)	75,3±6,8 ⁴ (n=47)	79,3±6,8 ^{3,4} (n=47)	89,5±5,2 ³ (n=47)
КШОПФ	1-я группа	–	24,1±1,6 (n=18) ²	23,9±1,0 (n=18)	24,1±0,6 (n=18)	27,6±1,2 ³ (n=18)
	2-я группа	–	27,9±0,9 ⁴ (n=19)	28,5±0,8 ⁴ (n=19)	28,5±0,8 ⁴ (n=19)	28,1±0,9 ³ (n=19)
MoCA	1-я группа	–	23,8±1,2 (n=17)	24,6±1,1 (n=17)	25,2±0,8 (n=17)	26,7±1,4 ³ (n=17)
	2-я группа	–	27,8±0,8 ⁴ (n=19)	29,4±1,1 ^{3,4} (n=19)	29,4±1,1 ^{3,4} (n=19)	28,3±0,7 ³ (n=19)

¹Приведены значения числа больных с учетом летальности; ²приведено число больных без речевых нарушений, которым проведено нейропсихологическое тестирование; ³различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$); ⁴различия между группами достоверны ($p<0,05$).

функций проводилось на основании Краткой шкалы оценки психических функций (КШОПФ) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Обследование проводилось на момент госпитализации (за исключением нейропсихологического тестирования) и при выписке из стационара (7–11 сут), через 3, 6 и 12 мес.

Диагноз ИАП устанавливался при наличии не менее одного из следующих критериев [13, 14]:

- 1) лихорадка менее 38°C, не имеющая другой установленной причины;
- 2) лейкоцитоз менее 2,000 в 1 мм³;
- 3) угнетение сознания, не связанное с другими установленными причинами (для пациентов старше 70 лет), а также не менее двух из нижеперечисленных критериев:
 - а) впервые за последние 24 ч появившиеся гнойная мокрота (или изменение ее характера)/увеличение объема отделяемого из дыхательных путей/необходимость более частой санации бронхиального дерева,
 - б) впервые появившиеся или усилившиеся по интенсивности кашель/диспноэ/тахипноэ (более 25 в минуту),
 - в) хрипы или крепитация, выслушиваемые при аускультации,
 - г) нарушение лабораторных параметров газообмена (значение индекса оксигенации менее 240),
 - д) необходимость ингаляции кислорода,
 - е) впервые обнаруженный или увеличивающийся в размерах инфильтрат, выявленный при одном из не менее чем двух рентгенографических исследований.

В соответствии с приведенными рекомендациями для диагностики ИАП не требовались положительные результаты первого рентгенологического обследования. Диагноз инфекционного поражения мочевыводящих путей устанавливался на основании не менее двух из перечисленных критериев:

- 1) наличие нитритов в общем анализе мочи;
- 2) наличие не менее 100 тыс. колоний в 1 мл при бактериологическом обследовании;
- 3) количество лейкоцитов не менее 35 в 1 мл;
- 4) повышение температуры тела выше 38°C [15, 16].

Лабораторно-инструментальное обследование проведено в соответствии с нормативными документами, регламентирующи-

ми оказание медицинской помощи больным с ОНМК, и включало КТ ГМ, электрокардиографию, ультразвуковое обследование экстракраниальных артерий головы и внутричерепных сосудов, клинический и биохимический анализы крови и мочи.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи программы SPSS 20.0. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера (с поправкой Йейтса для малых выборок). Для оценки связи между независимыми переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми принимались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных сопоставимы по половому составу, уровню бодрствования, локализации очага инфаркта в той или иной сосудистой системе, уровням гликемии, систолического и диастолического артериального давления в 1-е сутки ИИ, однако больные 1-й группы оказались достоверно старше, с более тяжелым неврологическим дефицитом, в 1-й группе была выше летальность (см. табл. 1).

На фоне проведенного лечения у пациентов обеих групп имела место положительная динамика в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита, в первую очередь пирамидных двигательных нарушений (табл. 2). У больных 2-й группы различия по сравнению с исходным уровнем регистрировались уже при выписке из стационара и нарастали в последующем, тогда как у пациентов 1-й группы статистически значимое уменьшение значений по шкале NIHSS имело место при обследовании только через 3 мес. В последующем, через 6 и 12 мес, различия между группами отсутствовали, показатели в обеих группах достоверно отличались от исходных. Значения ИБ у больных 2-й группы нарастали (свидетельство снижения степени инвалидизации) начиная с момента выписки из стационара и увеличивались в последующем, достигая максимальных значений через 12 мес. У больных 1-й группы при выписке из стационара значения ИБ были достоверно ниже, чем во 2-й группе, оставались практически на этом уровне через 3 мес и только через 6 мес демонстрировали тенденцию к увеличению (различия по сравнению с исходным уровнем носили достоверный характер). Через 12 мес у больных обеих

групп значения ИБ достигали максимальных показателей и не различались.

Показатели по КШОПФ и МоСА у пациентов 2-й группы нарастали начиная с 3 мес (различия по сравнению с исходным уровнем носили достоверный характер) и достигали максимума через 12 мес. У больных 1-й группы значения по шкалам КШОПФ и МоСА на 3 и 6-й месяцы были выше исходных, однако отличия не носили достоверного характера, статистически значимые различия регистрировались только при обследовании через 12 мес. Соответственно, при обследовании через 3 и 6 мес показатели по указанным шкалам были достоверно ниже у пациентов 1-й группы, различие регрессировало только при обследовании через 12 мес.

Установлена прямая зависимость риска развития ИАП и инфекции мочевыводящих путей с возрастом больных ($r=0,632$; $p<0,05$), исходной тяжестью неврологического дефицита ($r=0,502$; $p<0,05$), наличием дисфагии ($r=0,536$; $p<0,05$). Не выявлено статистически значимых отличий выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации и характера инфекционных осложнений.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что инфекционные осложнения острого ИИ чаще развиваются у более пожилых пациентов, с изначально более выраженным неврологическим дефицитом, в частности с нарушением глотания. Инфекционные осложнения связаны с более высоким уровнем летальности в остром периоде ИИ и замедленным восстановлением неврологических и когнитивных функций в постинсультном периоде. Через 12 мес после перенесенного каротидного ИИ выраженность очагового не-

врологического дефицита, уровень независимости от посторонней помощи в повседневном быту и состояние когнитивных функций существенным образом не отличаются у пациентов с инфекционными осложнениями острого ИИ и без таковых.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чипова Динара Туземовна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием общей неврологии ГБУЗ ГКБ №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1641-3681

Сантикова Лиана Владимировна – аспирант каф. неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0002-3361-6819

Жемухов Аслан Черимович – аспирант каф. неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0002-8877-9965

Тлапшокова Лариса Биталовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0001-8564-1242

✉ **Dinara T. Chipova** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1641-3681

Liana V. Santikova – Graduate Student, Berbekov Kabardino-Balkarian State University. ORCID: 0000-0002-3361-6819

Aslan Ch. Zhemukhov – Graduate Student, Berbekov Kabardino-Balkarian State University. ORCID: 0000-0002-8877-9965

Larisa B. Tlapshokova – D. Sci. (Med.), Prof., Berbekov Kabardino-Balkarian State University. ORCID: 0000-0001-8564-1242

Литература/Reference

- Davenport R, Dennis M, Wellwood I, Warlow C. Complications after acute stroke. *Stroke*. 1996;27:415-20. DOI:10.1161/01.STR.27.3.415
- Aslanyan S, Weir C, Diener H, et al.; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004;11:49-53. DOI:10.1046/j.1468-1331.2003.00749.x
- Vermeij F, Reimer W, de Man P, et al. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands stroke survey. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:465-71. DOI:10.1159/000210093
- Ulm L, Ohlraun S, Harms H, et al. STROke Adverse outcome is associated With NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients – rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke*. 2013;8:598-603. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00858.x
- Yan T, Liu C, Li Y, et al. Prevalence and predictive factors of urinary tract infection among patients with stroke: a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46:402-9. DOI:10.1016/j.ajic.2017.10.001
- Пирадов М.А., Танашиян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018 [Piradov MA, Tanashian MM, Maksimova Miu. Insult: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian)].
- Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;12(2):73-80 [Evselman MA, Mitiaeva EV,

- Lashkhia JB, Kamchatnov PR. Acute cerebral ischemia and inflammation. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;12(2):73-80 [in Russian]. DOI:10.17116/jnevro201911911273
8. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341-53. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70061-9
 9. Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А., и др. Возможность диагностики воспалительной реакции при ишемическом инсульте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118;9(2):41-5 [Titov VYu, Ivanova AV, Petrov VA, et al. Possibilities for the diagnosis of inflammatory reaction in ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;9(2):41-5 [in Russian]]. DOI:10.17116/jneuro201811809241
 10. Teh W, Smith C, Barlas R, et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(4):293-300. DOI:10.1111/ane.12956
 11. Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.Р., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2019;1:12-24 [Reznik EV, Dzhioeva ON, Kamchatnov PR, Nikitin IG. Secondary prevention of stroke: the opinion of the therapist and cardiologist. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2019;1:12-24 [in Russian]]. DOI:10.26442/2414357X.2019.1.190366
 12. Suda S, Aoki J, Shimoyama T, et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J Neurol*. 2018;265:370-5. DOI:10.1007/s00415-017-8714-6
 13. Chaves M, Gittins M, Bray B, et al. Variation of stroke-associated pneumonia in stroke units across England and Wales: A registry-based cohort study. *Int J Stroke*. 2021;17474930211006297. DOI:10.1177/17474930211006297
 14. Smith C, Kishore A, Vail A, et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke consensus group. *Stroke*. 2015;46:2335-40. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.009617
 15. Tørnes M, McLernon DJ, Bachmann M, et al. Hospital-Level Variations in Rates of Inpatient Urinary Tract Infections in Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:827. DOI:10.3389/fneur.2019.00827
 16. Yan T, Liu C, Li Y, et al. Prevalence and predictive factors of urinary tract infection among patients with stroke: a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46:402-9. DOI:10.1016/j.ajic.2017.10.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Потребление сердечно-сосудистых и антитромботических препаратов в период распространения коронавирусной инфекции в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области

И.К. Петрухина, П.А. Лебедев✉, Т.К. Рязанова, П.Р. Блинкова, Е.В. Паранина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Цель. Изучение многолетней статистики продаж в сегменте аптечного рынка для оценки объема и структуры потребляемых сердечно-сосудистых и антитромботических препаратов в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. Сведения о номенклатуре и объемах отпуска препаратов аптечного сегмента Самарской области в 2015–2020 гг.

Результаты. Показано, что доля основных сердечно-сосудистых препаратов в натуральном выражении незначительна (5,2–3%). Наибольший объем продаж составляют препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (28%) и β-адреноблокаторов (23,5%). Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов составляют лишь 13% объема реализованных основных сердечно-сосудистых препаратов, а доля статинов – 7,6%, что не соответствует их роли как наиболее эффективных препаратов в первичной и вторичной кардиопревенции. Доля антитромботических препаратов в общем объеме продаж в натуральном выражении в 2015–2019 гг. составляла 0,45%. В абсолютном выражении продажи антикоагулянтов и дезагрегантов возросли в 2018–2020 гг., что сопровождалось увеличением стоимости суточной дозы в среднем на 15%. Среди дезагрегантов наиболее часто реализуется ацетилсалициловая кислота (66,6%), клопидогрел (21,6%), дипиридамол (10,2%). Доля дезагрегантов в объемах продаж снизилась с 74,8 до 57,6% за счет препаратов ацетилсалициловой кислоты. В 2020 г. значительно выросло потребление дипиридамола до 16,6% в связи с включением препарата в протоколы ведения пациентов с COVID-19. Среди антикоагулянтов доля новых оральных препаратов характеризуется поступательным увеличением с 7,8% в 2015 г. до 27% в 2020 г. В период пандемии COVID-19 наиболее востребованной является группа блокаторов Ха фактора с преобладанием аписабана (63,8%), что может объясняться более низкой стоимостью (на 16%) суточной эквивалентной дозы в сравнении с ривароксабаном.

Заключение. Отмечено низкое потребление основных сердечно-сосудистых препаратов среди населения Самарской области, особенно статинов и комбинированных гипотензивных препаратов. В период пандемии COVID-19 произошло увеличение потребления антитромботических препаратов за счет дипиридамола и новых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение населения, препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, антитромботические препараты, COVID-19

Для цитирования: Петрухина И.К., Лебедев П.А., Рязанова Т.К., Блинкова П.Р., Паранина Е.В. Потребление сердечно-сосудистых и антитромботических препаратов в период распространения коронавирусной инфекции в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области. CardioСоматика. 2021;12(4):219–226. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201282

Введение

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний является эффективной стратегией снижения ассоциированной инвалидности и смертности и рассматривается в качестве основного направления борьбы с неинфекционными заболеваниями. Особенность современного этапа заключается в сочетании двух пандемий – инфекционной, обусловленной распространением COVID-19, и пандемией сердечно-сосудистых заболеваний, которая продолжает наносить основной ущерб популяции Российской Федерации. Известно, что сердечно-сосудистая коморбидность является детерминантой тяжелого течения и смертности у пациентов с COVID-19 [1].

Вирус SARS-CoV-2, обладая высокой тропностью к сосудистому эндотелию, усугубляет его дисфункцию, пропорциональную сердечно-сосудистому риску, тем самым создавая основу для артериальных и венозных тромбозов, дестабилизации существующих атеросклеротических бляшек [2, 3].

В сложившейся ситуации купирование основных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии и дислипидемии наряду с фармакотерапией заболеваний, обусловленных атеросклерозом, приобретает как никогда острую медико-социальную значимость [4, 5].

В условиях пандемии COVID-19 весьма затруднительны традиционные подходы, использующиеся в крупных эпидемио-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТХ – анато-терапевтически-химический
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
БСК – болезни системы кровообращения
ГХТ – гидрохлоротиазид
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛП – лекарственный препарат
МНН – международное непатентованное наименование
ООР – общий объем реализации
ССП – сердечно-сосудистый препарат
ФК – фиксированная комбинация
DDD (defined daily dose) – средняя суточная поддерживающая доза

Consumption of cardiovascular and antithrombotic drugs during the spread of coronavirus infection in retail sector of the Samara region pharmaceutical market

Irina K. Petrukhina, Petr A. Lebedev✉, Tatyana K. Ryazanova, Polina R. Blinkova, Elena V. Paranina

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Aim. Study of multi-year sales statistics in pharmacy market segment to assess the volume and structure of consumed cardiovascular and antithrombotic drugs under COVID-19 pandemic conditions.

Material and methods. Data on nomenclature and sales volumes of drugs in pharmacy segment of Samara region in 2015–2020.

Results. It is shown that the share of basic cardiovascular drugs in physical terms is insignificant (5.2–3%). The largest volume of sales are drugs of angiotensin-converting enzyme inhibitor group (28%) and β -adrenoblockers (23.5%). Fixed combinations of hypotensive drugs account for only 13% of the volume of sold basic cardiovascular drugs, and the share of statins is 7.6%, which does not correspond to their role as the most effective drugs in primary and secondary cardiac prevention. The share of antithrombotic drugs in total sales in volume terms was 0.45% in 2015–2019. In absolute terms, sales of anticoagulants and disaggregants increased in 2018–2020, which was accompanied by an average 15% increase in the cost per daily dose. Among disaggregants, acetylsalicylic acid (66.6%), clopidogrel (21.6%), and dipyridamole (10.2%) are most frequently sold. The share of disaggregants in sales fell from 74.8 to 57.6% at the expense of acetylsalicylic acid drugs. In 2020, consumption of dipyridamole increased significantly to 16.6% due to inclusion of the drug in protocols for managing patients with COVID-19. Among anticoagulants, the proportion of new oral medications is characterized by a progressive increase from 7.8% in 2015 to 27% in 2020. During the COVID-19 pandemic, the most demanded group of Xa factor blockers is dominated by apixaban (63.8%), which can be explained by the lower cost (by 16%) of a daily equivalent dose compared to rivaroxaban.

Conclusion. Low consumption of basic cardiovascular drugs among the population of Samara region, especially statins and combined hypotensive drugs was observed. During COVID-19 pandemic there was an increase in consumption of antithrombotic drugs, due to dipyridamole and new oral anticoagulants.

Keywords: medication supply, cardiovascular drugs, antitrombotic drugs, COVID-19

For citation: Petrukhina IK, Lebedev PA, Ryazanova TK, Blinkova PR, Paranina EV. Consumption of cardiovascular and antithrombotic drugs during the spread of coronavirus infection in retail sector of the Samara region pharmaceutical market. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):219–226. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201282

логических исследованиях, посвященных изучению профиля используемых в реальной клинической практике препаратов, их соответствия утвержденным рекомендациям, как, например, в программах «Пифагор» и ЭССЕ РФ [6]. Потребление лекарственных препаратов (ЛП), реализуемых через аптечную сеть за счет собственных средств населения, в денежном выражении составляет 64 и 85% – в упаковках от общего объема [7]. Использование фармакоэпидемиологического подхода – изучения статистики продаж препаратов, реализуемых населению через аптечную сеть, – позволяет оценить объемы и структуру потребляемых препаратов в популяции, изучить динамику спроса, с тем чтобы управлять ими в дальнейшем. С этой целью нами предпринято исследование потребления основных сердечно-сосудистых средств в виде монопрепаратов и фиксированных комбинаций (ФК), а также антитромботических средств в аптечном сегменте Самарской области.

Материал и методы

Материалом исследования являлись сведения о номенклатуре и объемах отпуска препаратов за 2015–2020 гг. «Дежурная аптека 245», относящихся к сердечно-сосудистым: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы, диуретики, селективные блокаторы α -рецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов, а также их ФК. Антитромботические препараты

проанализированы в разрезе подгрупп по анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации: В01АА «Антагонисты витамина К», В01АВ «Гепарин и его производные», В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)», В01АЕ «Прямые ингибиторы тромбина», В01АF «Прямые ингибиторы фактора Ха» и В01АХ «Прочие антикоагулянты».

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического программного пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 №5725-A54 (IBM, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для всех количественных признаков производилась оценка средних арифметических и медианы. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, или Med (в случае, если выборка не подчинялась закону нормального распределения).

Оценка репрезентативности выборки в проводимых исследованиях осуществлялась по оценке количества покупок антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП. С этой целью использована формула

$$m=2\sqrt{n},$$

где m – полученная численность выборки, n – численность генеральной совокупности.

Под генеральной совокупностью в проводимых исследованиях понимается численность населения Самарской области

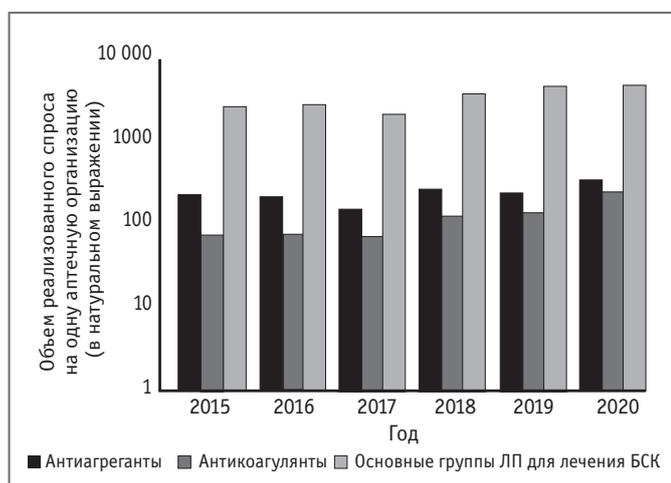


Рис. 1. Объем реализованного спроса в упаковках в 2015–2020 гг. препаратов для лечения БСК, антикоагулянтов и дезагрегантов на одну аптечную организацию.

Fig. 1. The volume of sold cardiovascular drugs, anticoagulants and disaggregants in packages per pharmacy organization in 2015–2020.

(п в 2020 г. составляет 3 179 000 человек). Следовательно, численность выборки для обеспечения ее репрезентативности должна составлять 3566 покупок ЛП в 2020 г. В 2015–2020 гг. в исследуемой сети ежегодно совершалось более 5,5 тыс. покупок, что подтверждает репрезентативность полученных данных, т.е. соответствие характеристик выборки характеристикам генеральной совокупности.

Для препаратов рассчитывали стоимость одной средней суточной поддерживающей дозы (defined daily dose – DDD) путем деления общей стоимости упаковок препаратов с одним международным непатентованным наименованием (МНН) на общее количество DDD.

Результаты

1. Структура реализованного спроса на основные сердечно-сосудистые препараты (ССП). В настоящее время фармацевтическая индустрия предоставляет разнообразный спектр препаратов для лечения болезней системы кровообращения (БСК) различного механизма действия, в том числе наделенных плейотропными свойствами, не только в виде монопрепаратов, но и в виде ФК, обеспечивая врача разнообразным инструментарием. Хотя большинство исследуемых препаратов относится к гипотензивным средствам, сфера их применения гораздо шире и включает хроническую сердечную недостаточность (β-адреноблокаторы, ИАПФ/БРА, диуретики), ишемическую болезнь сердца (БКК, β-адреноблокаторы, статины). Доля в реализованных упаковках этих препаратов в общем объеме продаж составила от 5,2 до 5,8% в 2015–2017 гг. и уменьшилась до 2,7% в 2018 г., до 3,2% в 2019 г. и до 3% – в 2020 г. В абсолютных цифрах реализованных упаковок на одну аптечную организацию с 2018 г. отмечен слабый прирост (**рис. 1**). Тем не менее востребованность этой группы препаратов населением представляется низкой.

При изучении структуры потребления среди основных препаратов для лечения БСК выявлено, что 1-е место от общего объема реализации (ООР) как монопрепараты составляют ИАПФ – 28,0% (**рис. 2**). Внутри этой группы по объемам потребления в натуральном выражении преобладали ЛП эналаприла (58,7%) и каптоприла (19,8%). Современные представители этой группы – лизиноприл (6,1%) и периндоприл (9,8%) – пользуются существенно меньшим спросом. Из этой группы эналаприл и

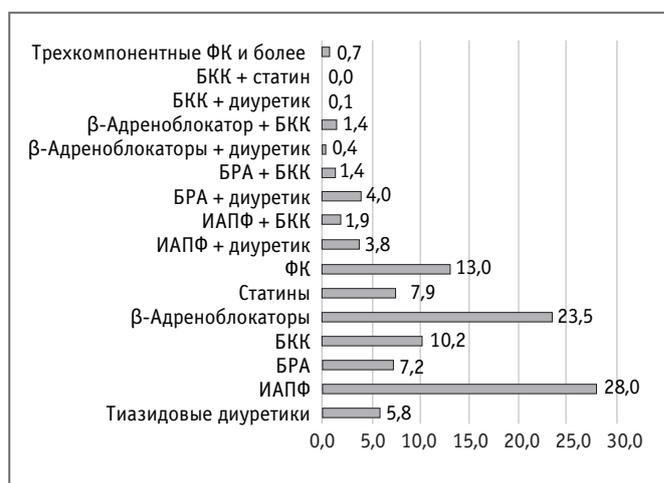


Рис. 2. Средние доли объема реализованного спроса монопрепаратов и комбинированных ЛП разных фармакотерапевтических групп, применяемых для лечения гипертонической болезни в 2015–2020 гг.

Fig. 2. Average shares of sales volume of monodrugs and combined drugs of different pharmacotherapeutic groups used for the treatment of hypertension in 2015–2020.

каптоприл реализуются как монопрепараты в 93,5 и 98,7% случаев, лизиноприл – в 83,6%, периндоприл – в 39,4%. Доля оригинальных препаратов в этой группе составляет 20%.

В структуре потребления монопрепаратов β-адреноблокаторы статистически недостоверно уступают ИАПФ – 23,5% от ООР. Среди этой группы наибольшие объемы потребления в натуральном выражении имели препараты бисопролола (69,4%) и метопролола (11,7%). Фактически подавляющее большинство β-адреноблокаторов реализуется как монопрепараты. Их доля составляет 92,7%. Доля оригинальных препаратов – 41,9%.

БКК в доле ООР занимают 3-е место (10,2%) с тенденцией к снижению (11,1–9,3%). Наибольший объем продаж в этой группе обеспечивает амлодипин – 64,6%, затем нифедипин – 22,4%, оба представителя дигидропиридиновых производных. На долю препаратов нифедипина короткого действия в среднем приходилось 20% общего объема потребления препаратов нифедипина.

БРА – перспективная, бурно развивающаяся группа гипотензивных препаратов [6] – в изученном секторе розничной сети Самарской области занимает 4-е место по ООР (7,2%) с четкой тенденцией к росту (5,8–8,7%). Самым продаваемым является препарат лозартан (52,8%), валсартан с большим отрывом занимает 2-е место (18,0%). Доля современных препаратов (кандесартана – 9,1%, телмисартана – 8,2%, азилсартана – 8,5%) незначительна, но для двух последних имеет выраженную тенденцию к росту (3,9–12,36%).

На долю тиазидовых диуретиков приходится 5,8% ООР, из них индапамид как монопрепарат обеспечивает 75,3% продаж в этой группе, а гидрохлортиазид (ГХТ) – 25%. В нашем анализе диуретики явились компонентами 23 МНН ФК, в которых наиболее часто использовался ГХТ – исторически один из первых представителей данной группы.

Средняя доля комбинированных препаратов в общей структуре отпущенных упаковок в 2015–2020 гг. составила 13%. Ассортимент ЛП, назначаемых для лечения АГ, увеличился с 78 МНН в 2015 г. до 88 МНН в 2020 г., главным образом за счет ФК. Комбинированными препаратами с наибольшими объемами отпущенных упаковок были периндоприл + индапамид – 2,12% общего объема отпущенных упаковок; лозартан + ГХТ – 2,05%, амлодипин + периндоприл – 1,45%, эналаприл + ГХТ – 0,94%,

Таблица 1. Структура потребления антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП в розничном сегменте фармацевтического рынка Самарской области
Table 1. Consumption structure of anticoagulant and antiplatelet drugs in the retail segment of the Samara region pharmaceutical market

АТХ-группа антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП. МНН*	Доля объема реализованного спроса (в упаковках), %**							стандартное отклонение (SD) в 2015–2020 гг.
	данные для отдельных лет							
	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.		
В01АА «Антагонисты витамина К»	7,5	6,7	7,5	6,0	6,1	4,9	6,5 (1,0)	
Фениндион	22,9	4,3	8,1	4,8	7,8	8,3	9,4 (6,8)	
Варфарин	77,1	95,7	91,9	93,8	92,1	91,7	90,4 (6,7)	
Аценокумарол	0,0	0,0	0,0	1,4	0,2	0,0	0,3 (0,6)	
В01АВ «Гепарин и его производные»	18,8	16,1	19,1	24,2	23,1	16,9	19,7 (3,3)	
Гепарин натрия	4,8	6,3	4,1	3,1	2,0	8,7	4,8 (2,4)	
Далтепарин натрия	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,1 (0,2)	
Эноксапарин натрия	23,3	18,1	17,7	19,8	14,5	25,3	19,8 (3,9)	
Надропарин кальция	6,5	5,3	3,6	4,0	6,3	5,4	5,2 (1,2)	
Парнапарин натрия	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	8,1	1,5 (3,2)	
Сулодексид	18,4	26,8	25,6	29,6	29,9	13,9	24,0 (6,5)	
В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)»	74,8	72,8	70,1	67,2	63,7	57,6	67,7 (6,3)	
Клопидогрел	18,0	19,9	19,4	24,5	28,5	19,1	21,6 (4,1)	
АСК	71,7	71,5	71,4	62,7	61,2	61,6	66,7 (5,4)	
Дипиридамол	9,0	7,7	8,4	12,1	7,5	16,7	10,2 (3,6)	
Илопрост	0,8	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,3 (0,3)	
Прасугрел	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,1 (0,2)	
Цилостазол	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	1,2	0,4 (0,7)	
Тикагрелор	0,5	0,5	0,5	0,8	1,4	1,1	0,8 (0,4)	
В01АЕ «Прямые ингибиторы тромбина»	2,6	3,5	3,8	2,5	3,2	3,0	3,1 (0,5)	
Дабигатрана этексилат	Единственный представитель группы							
В01АF «Прямые ингибиторы фактора Ха»	5,2	7,9	8,8	10,5	14,7	24,0	11,9 (6,7)	
Ривароксабан	81,9	59,4	53,4	50,8	40,9	36,2	53,8 (16,2)	
Апиксабан	18,1	40,6	46,6	49,2	59,1	63,8	46,2 (16,2)	
В01АХ «Прочие антикоагулянты»	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,01 (0,01)	
Фондапаринукс натрия	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	н/п	

Примечание: н/п – неприменимо.
*Представлены МНН с наибольшими объемами реализованного спроса внутри каждой фармакотерапевтической группы.
**Для анализа использованы показатели реализованного спроса в упаковках. Для фармакотерапевтических групп указаны доли общего объема реализованного спроса, для МНН – доля объема реализованного спроса для конкретной фармакотерапевтической группы.

азилсартан + хлорталидон – 0,66%, амлодипин + индапамид + периндоприл – 0,47%.

Доля статинов в объеме реализации ССП составила лишь 7,6%, что никак не соответствует той роли, которую статинам отводит современная кардиопрвенция. Аторвастатин в обновленном рейтинге ЛП в 2020 г. в США занимает 1-е место (110 млн выписанных рецептов), розувастатин – 29-е место (24 млн рецептов) [8]. В нашем исследовании в 98% статины продавались как монопрепараты, одинаково часто были востребованы аторвастатин (46%) и розувастатин (44%).

Тенденции последних лет заключаются в расширенном применении ФК как наиболее эффективных для коррекции артериального давления и в использовании статинов – плейотропных

препаратов с основным холестеринснижающим действием у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от наличия АГ. Актуальность такого подхода обоснована значительным вкладом АГ и гиперхолестеринемии в развитие инфарктов миокарда и инсультов – основных причин смертности в РФ и мире [9] и связанных с ними социальными и экономическими потерями. Достаточно сказать, что распространенность АГ в РФ среди взрослого населения составляет не менее 45% и требует у большинства пациентов долговременного приема препаратов. Жесткий подход к контролю артериального давления стал лейтмотивом современных клинических рекомендаций [10], что несомненно значительно увеличивает потребность в использовании ФК уже на старте терапии.

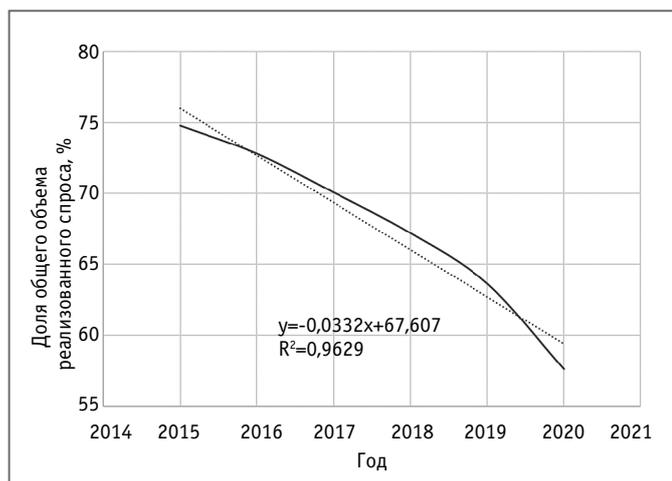


Рис. 3. Динамика доли ЛП АТХ-подгруппы В01АС в общем объеме потребления антитромботических ЛП в розничном сегменте фармацевтического рынка Самарской области в 2015–2020 гг.

Fig. 3. Dynamics of the share of B01AC anatomical therapeutic chemical subgroup drugs in the total consumption of antithrombotic drugs in the retail segment of the Samara region pharmaceutical market in 2015–2020.

2. Потребление антитромботических препаратов.

В 2015–2019 гг. в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области доля антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП в общей структуре отпущенных упаковок в среднем составила 0,45%, т.е. примерно в 10 раз меньше, чем препаратов для лечения БСК: 0,59% в 2015 г., 0,58% – в 2016 г., 0,59% – в 2017 г., 0,27% – в 2018 г. и 0,28% – в 2019 г.). По итогам 2020 г. этот параметр составил 0,38%. Вместе с тем в абсолютном выражении продажи антикоагулянтов и дезагрегантов возросли в 2018–2020 гг. (см. рис. 1).

В течение всего временного промежутка максимальная доля общего объема реализованного спроса антитромботических ЛП приходится на АТХ-подгруппу В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов» (табл. 1, рис. 3). Прирост потребления антикоагулянтов, наблюдаемый с 2018 г. (см. рис. 1), стал особенно явным в 2020 г., благодаря ему преваляирование продаж дезагрегантов уменьшилось с 74,8% в 2015 г. до 57,6% в 2020 г. (рис. 3).

В 2020 г. по сравнению с 2015–2019 гг. ассортимент ЛП рассматриваемой группы практически не изменился. В этом периоде в ассортименте исследуемой аптечной сети было представлено от 13 до 17 МНН и группировочных наименований, относящихся к антикоагулянтным и антиагрегантным ЛП (см. табл. 1).

В 2020 г., как и в предшествующие годы (2015–2019 гг.), в группе В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)» наибольшие объемы потребления в натуральном выражении приходились на препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела: 66,7 и 21,6% соответственно. Доли потребления новых дезагрегантов – прасугрела и тикагрелора – незначительны. В то же время отмечено существенное увеличение относительной доли препаратов, содержащих дипиридамола (с 7,5% в 2019 г. до 16,7% в 2020 г.).

Интерес к этому, фактически забытому в кардиологии, пероральному препарату связан с редким сочетанием свойств, потенциально полезных в лечении пациентов с COVID-19. Если дезагрегантные свойства препарата и способность снижать сосудистый тонус хорошо известны, то наличие противовирусных эффектов дипиридамола никогда ранее не привлекало внимание клиницистов. Механизм действия основан на ингибировании аденозиндезаминазы, в результате чего блокируется распад

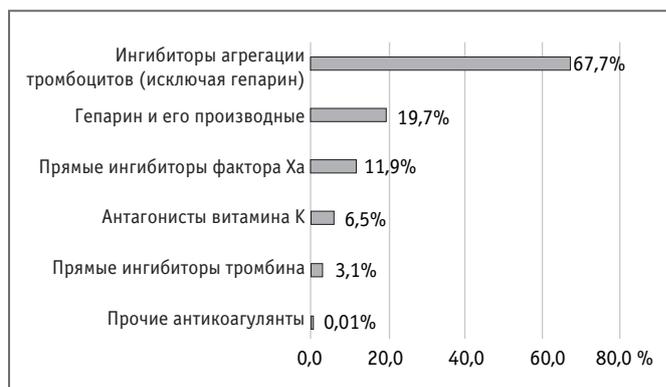


Рис. 4. Средние доли объема реализованного спроса антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП в 2015–2020 гг.

Fig. 4. Average shares of sales volume of anticoagulant and antiaggregant drugs in 2015–2020.

аденозина. Образование циклического аденозинмонофосфата снижает адгезию тромбоцитов с падением тонуса артериол. Эти эффекты лежат в основе хорошо известных показаний к препарату, как, например, лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, дисциркуляторная энцефалопатия, профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений. Другими зарегистрированными в РФ показаниями к дипиридамолу являются профилактика и лечение гриппа, острых респираторных вирусных инфекций [11]. Являясь производным пиримидина, препарат способен подавлять синтез РНК вируса за счет ингибирования использования нуклеозидов. В качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора дипиридамола в ряде исследований показал у инфицированных пациентов усиление противовирусного иммунного ответа [12]. Однако подтверждений клинической эффективности у пациентов с COVID-19, оправдывающих повышение спроса на препарат, на данный момент нет.

На 2-м месте в структуре потребления антикоагулянтов и антиагрегантов в натуральном выражении находятся ЛП АТХ-подгруппы В01АВ «Гепарин и его производные» [SD – 19,7% (3,3%)] (см. табл. 1 и рис. 4). Несмотря на то, что в 2015–2020 гг. доля ЛП этой АТХ-подгруппы в общем объеме потребления оставалась достаточно стабильной, в натуральных показателях отмечено увеличение объемов отпуска препаратов гепарина и его производных (на 68%). При этом наибольший рост числа реализованных упаковок выявлен для ЛП, содержащих гепарин натрия (в 5,9 раза по сравнению с данными для 2019 г. и в 4,6 раза по сравнению со средним значением объема отпуска в 2015–2019 гг.) и эноксапарин натрия (в 2,4 и 2,6 раза соответственно).

В 2020 г. отмечено существенное увеличение спроса на ЛП, относящиеся к новым оральным антикоагулянтам. Доля реализации совокупно дабигатрана, апиксабана и ривароксабана поступательно увеличивалась с 7,75% в 2015 г., 11,5% в 2016 г., 12,7% в 2017 г., 13,1% в 2018 г., 17,9% в 2019 г. до 27% в 2020 г. Как видно, в структуре потребления этих препаратов доля дабигатрана незначительна (см. табл. 1), основная доля реализации принадлежит представителям прямых ингибиторов фактора Ха: ривароксабану и апиксабану (АТХ-подгруппа В01АФ), а лидирует апиксабан. В период с 2019 по 2020 г. доля этой подгруппы возросла с 14,7 до 24,0% (см. табл. 1). Объемы продаж в натуральном выражении для апиксабана выросли на 227%, ривароксабана – на 168%. Меньший спрос на ривароксабан, очевидно, обусловлен большей стоимостью эквивалентной дозы (табл. 2). Доля конкурирующих оральных антикоагулянтов –

Таблица 2. Средняя стоимость одной суточной дозы антиагрегантных и антикоагулянтных ЛП в 2019–2020 гг.

Table 2. Average cost per daily dose of antiaggregant and anticoagulant drugs in 2019–2020

Группа/МНН	Медиана (минимум–максимум) стоимости 1 DDD, руб.	
	2019 г.	2020 г.
В01АА «Антагонисты витамина К»	6,25 (2,46–37,33)	5,04 (3,08–20,92)
Фениндион	11,06 (11,06–11,06)	20,92 (20,92–20,92)
Варфарин	4,16 (2,46–6,88)	4,81 (3,08–5,70)
Аценокумарол	37,33 (37,33–37,33)	–
В01АВ «Гепарин и его производные»	210,23 (45,09–279,65)	234,51 (13,42–813,72)
Гепарин натрия	226,26 (217,19–274,50)	283,90 (245,01–813,72)
Далтепарин натрия	159,69 (159,69–159,69)	279,06 (216,10–342,03)
Эноксапарин натрия	133,30 (45,09–203,28)	121,70 (13,42–201,56)
Надропарин кальция	279,65 (237,39–279,65)	284,71 (267,03–319,77)
Парнапарин натрия	248,34 (248,34–248,34)	238,36 (188,94–246,94)
Сулодексид	129,91 (104,63–155,183)	145,00 (115,63–270,23)
В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)»	15,44 (0,71–204,59)	15,62 (0,77–208,97)
Клопидогрел	16,60 (9,85–48,57)	18,10 (9,97–49,31)
АСК	1,69 (0,71–5,42)	1,69 (0,77–5,35)
Дипиридамол	69,33 (50,69–120,48)	71,49 (57,92–165,37)
Прасугрел	144,10 (144,10–144,10)	188,94 (188,94–188,94)
Цилостазол	101,17 (87,39–175,58)	102,96 (89,71–174,52)
Тикагрелор	197,41 (192,50–204,59)	202,92 (186,83–208,97)
В01АЕ «Прямые ингибиторы тромбина»	162,00 (125,27–303,03)	166,15 (133,25–209,57)
Дабигатрана этексилат	162,00 (125,27–303,03)	166,15 (133,25–209,57)
В01АF «Прямые ингибиторы фактора Ха»	165,81 (102,36–298,76)	186,27 (103,92–626,90)
Ривароксабан	165,81 (119,56–298,76)	186,27 (127,55–626,90)
Апиксабан	153,79 (102,36–205,30)	157,50 (103,92–210,00)
В01АХ «Прочие антикоагулянты»	–	837,22 (837,22–837,22)
Фондапаринукс натрия	–	837,22 (837,22–837,22)

кумариновых производных – антагонистов витамина К, продажи которых традиционно обеспечены варфарином от 77,3% в 2015 г. до 91,7% в 2020 г., закономерно уменьшалась в исследуемый период (см. табл. 1).

Повышение объемов продаж антикоагулянтов особенно заметно в 2020 г. (см. табл. 1), что обусловлено влиянием распро-

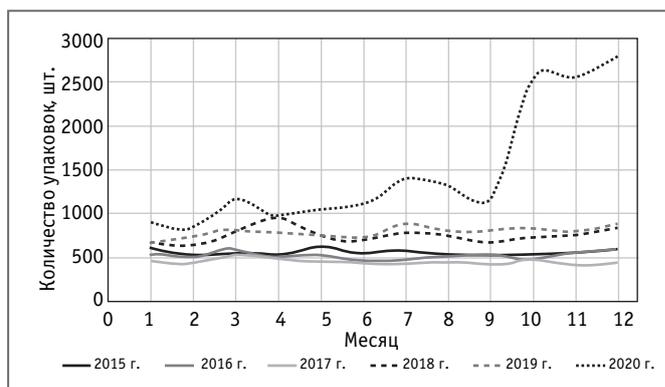
**Рис. 5. Динамика изменения спроса на антиагрегантные и антикоагулянтные ЛП в 2015–2020 гг.**

Fig. 5. Dynamics of demand for antiaggregant and anticoagulant drugs in 2015–2020.

странения новой коронавирусной инфекции, так как ривароксабан, апиксабан и низкомолекулярные гепарины включены в методические рекомендации Минздрава России и международные рекомендации для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии у пациентов, госпитализированных с COVID-19, а также после выписки при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозных осложнений и низком риске кровотечений [13].

Средняя доля оригинальных ЛП в общем количестве отпущенных антикоагулянтных и антиагрегантных ЛП в 2015–2020 гг. составила 21,6% (диапазон – от 15,7% в 2015 г. до 34,2% в 2020 г.).

При анализе реализации ЛП по месяцам отмечается существенный рост потребления антитромботических препаратов в конце 2020 г. (октябрь–декабрь), превышающий соответствующие значения в 2015–2019 гг., что совпадает с ростом заболеваемости COVID-19 в Самарской области (рис. 5).

В 2020 г. медианная стоимость 1 DDD при лечении антикоагулянтными и антиагрегантными ЛП составляла 57,92 руб. и варьировала в пределах от 0,77 (АСК) до 837,2 руб. (фондапаринукс натрия); см. табл. 2. В 2019 г. медианная стоимость составляла 39,19 руб., диапазон варьирования – от 0,71 (АСК) до 303,0 руб. (дабигатрана этексилат). Препараты фондапаринукса натрия в аптечной сети в 2019 г. не были представлены. Стоимость лечения оригинальными препаратами достоверно превышала стоимость лечения воспроизведенными препаратами.

Как видно из табл. 2, медианы стоимости 1 DDD для большинства рассматриваемых групп антитромботических ЛП не превышали 200 руб., при этом наименьшие медианы стоимости имели антагонисты витамина К и ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. табл. 2). Наибольшая стоимость 1 DDD отмечена для ЛП АТХ-подгрупп «Гепарин и его производные» и «Прочие антикоагулянты». При анализе отдельных МНН выявлено, что наибольшую стоимость 1 DDD имели ЛП с действующими веществами фондапаринукс натрия, надропарин кальция, парнапарин натрия (см. табл. 2). Определено, что по отношению к соответствующему значению в 2019 г. стоимость 1 DDD в 2020 г. в среднем возросла на 15,9%.

Заключение

Доля основных ССП в натуральном выражении, реализуемая населению через сегмент аптечной сети, незначительна и не соответствует распространенности сердечно-сосудистой патологии, требующей долговременной фармакотерапии. В период распро-

странения COVID-19 она уменьшилась с 5,2 (2015–2016 гг.) до 3% в 2020 г. Наибольший объем продаж относится к препаратам группы ИАПФ (28%) и β-адреноблокаторов (23,5%). ФК гипотензивных препаратов составляют лишь 13% объема реализованных основных ССП, преимущественно представлены двухкомпонентными препаратами, доля трехкомпонентных ФК незначительна – 0,7%.

Доля статинов в общем объеме продаж основных ССП составляет 7,6%, что не соответствует их роли как наиболее эффективных препаратов в первичной и вторичной кардиопрвенции.

Доля антитромботических препаратов в общем объеме продаж в натуральном выражении в 2015–2019 гг. составляет 0,45%. В абсолютном выражении продажи антикоагулянтов и дезагрегантов возросли в 2018–2020 гг., что сопровождалось увеличением стоимости 1 DDD в среднем на 15%. В течение всего временного промежутка максимальная доля ООР антитромботических ЛП приходится на АТХ-подгруппу В01АС «Ингибиторы агрегации тромбоцитов».

Среди дезагрегантов наиболее часто реализуется АСК (66,6%) в виде генерических препаратов, клопидогрел (21,6%), дипиридамол (10,2%). Доля дезагрегантов в объемах продаж снизилась с 74,8 до 57,6% за счет препаратов АСК. Наиболее значительно в 2020 г. выросло потребление дипиридамола – до 16,6% – в связи с включением препарата в протоколы ведения пациентов с COVID-19. Доля продаж новых дезагрегантов – прасургела и тикагрелора – незначительна.

Среди антикоагулянтов доля новых оральных препаратов характеризуется поступательным увеличением с 7,8% в 2015 г. до 27% в 2020 г. Впервые за исследуемый период доля гепарина и его производных в 2020 г. была ниже реализованного коли-

чества упаковок оральных антикоагулянтов – 16,9%. В период пандемии COVID-19 наиболее востребованной является группа блокаторов Ха фактора с преобладанием апиксабана (63,8%), что может объясняться более низкой стоимостью (на 16%) 1 DDD в сравнении с ривароксабаном.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лебедев Петр Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: palebedev@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-1404-7099

Петрухина Ирина Константиновна – д-р фармацевт. наук, доц., зам. дир., зав. каф. управления и экономики фармации Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0001-6207-5575

Рязанова Татьяна Константиновна – канд. мед. наук, канд. фармацевт. наук, доц. каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4581-8610

Блинкова Полина Романовна – аспирант каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-8604-0729

Паранина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0001-7021-4061

✉ **Petr A. Lebedev** – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: palebedev@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-1404-7099

Irina K. Petrukhina – D. Sci. (Pharmaceut.), Assoc. Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0001-6207-5575

Tatyana K. Ryzanovna – Cand. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Pharmaceut.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-4581-8610

Polina R. Blinkova – Graduate Student, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-8604-0729

Elena V. Paranina – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0001-7021-4061

Литература/References

- Guan WJ, Liang WH, He JX, Zhong NS. Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001227. DOI:10.1183/13993003.01227-2020
- Potere N, Valeriani E, Candeloro M, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):389. DOI:10.1186/s13054-020-03022-1
- Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):50-61 [Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development.

- Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50-61 [in Russian]. DOI:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
4. Responding to noncommunicable diseases during and beyond the COVID-19 pandemic. Geneva 2020 (WHO/2019-nCoV/Noncommunicable_diseases/Policy_brief/2020).
 5. Monaco A, Blanco AC, Cobain M, et al. The role of collaborative, multistakeholder partnerships in reshaping the health management of patients with noncommunicable diseases during and after the COVID 19 pandemic. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:2899-907. DOI:10.1007/s40520-021-01922-y
 6. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии Пифагор IV: приверженность врачей. *Рос. кардиол. журн.* 2015;1(117):59-66 [Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension Pifagor IV: Physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(1):59-66 [in Russian]]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66
 7. Фармацевтический рынок России 2020. Режим доступа: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf. Ссылка активна на 05.12.2021 [Pharmaceutical Market in Russia 2020. Available at: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf. Accessed: 05.12.2021 [in Russian]].
 8. The top 300 drugs of 2021 provided by the ClinCalc drugstats Database. Available at: <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>. Accessed: 05.12.2021.
 9. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010
 10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(8):579.e1-73. DOI:10.1016/j.jash.2018.06.010
 11. Бурашникова И.С., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020;4S:92-5 [Burashnikova IS, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2020;4S:92-5 [in Russian]]. DOI:10.37489/2588-0519-2020-S4-92-95
 12. Куртов И.В., Берман Ю.О., Никулина Н.А. Возможность неспецифической первичной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников с применением дипиридамола. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4 [Kurtov IV, Berman YO, Nikulina NA, et al. The opportunity of dipyridamole using for nonspecific primary prophylaxis against the COVID-19 infection in healthcare staff. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;4 [in Russian]]. DOI:10.25555/THR.2020.4.0947
 13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Краткая версия. Режим доступа: https://covid19.rosminzdrav.ru/wp-content/uploads/2021/10/short_bmp_13-1.pdf. Ссылка активна на 05.12.2021 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines. Short version. Available at: https://covid19.rosminzdrav.ru/wp-content/uploads/2021/10/short_bmp_13-1.pdf. Accessed: 05.12.2021 [in Russian]].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новые тенденции становления искусственного интеллекта в медицине

С.В. Рязанова¹, В.П. Мазаев¹, А.А. Комков^{1,2}

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются современные аспекты применения искусственного интеллекта (ИИ) в медицине, применение технологий ИИ в России и за рубежом. Дана характеристика ограничений применения ИИ в различных областях медицины, приведено обсуждение возможных путей решения, развития электронных устройств для дистанционного и самостоятельного мониторинга. Представлены проблемы информационной безопасности и этические вопросы применения ИИ с приведением рассуждений экспертов и экспертных организаций в вопросах ИИ, а также перспективы развития и возможные последствия внедрения ИИ. Разъяснены возможности применения ИИ в реальной клинической практике с указанием перспектив для будущего поколения врачей и их пациентов. Приведены примеры систематизации данных для обработки ИИ, что является ключевым фактором достоверности полученных с помощью ИИ прогностических моделей.

Ключевые слова: искусственный интеллект, электронные медицинские системы, компьютерное зрение, дистанционный мониторинг, нейросети

Для цитирования: Рязанова С.В., Мазаев В.П., Комков А.А. Новые тенденции становления искусственного интеллекта в медицине. CardioСоматика. 2021;12(4):227–233. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201264

REVIEW

New trends for artificial intelligence development in medicine

Svetlana V. Ryazanova¹, Vladimir P. Mazaev¹, Artem A. Komkov^{1,2}

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses the modern aspects of the use of artificial intelligence (AI) in medicine, the use of AI technologies in Russia and abroad. The article describes the limitations of the use of AI in various fields of medicine, discusses possible solutions, and develops electronic devices for remote and independent monitoring. The problems of information security and ethical issues of AI application are presented with the arguments of experts and expert organizations in AI issues, as well as the prospects for development and possible consequences of AI implementation. The possibilities of using AI in real clinical practice are explained, indicating the prospects for the future generation of doctors and their patients. Examples of data systematization for AI processing are given, which is a key factor in the reliability of predictive models obtained using AI.

Keywords: artificial intelligence, electronic health records, computer vision, remote monitoring, neural networks

For citation: Ryazanova SV, Mazaev VP, Komkov AA. New trends for artificial intelligence development in medicine. CardioSomatics. 2021;12(4):227–233. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201264

Многие новейшие технологии искусственного интеллекта находят повсеместное применение, часто даже не называясь искусственным интеллектом: как только что-то становится достаточно полезным и распространенным, его перестают называть искусственным интеллектом.

Bostrom N. Superintelligence: Paths, Dangers, Strategies. Financial Times. 2014.

Введение

Цель исследования – обратить внимание, что именно сейчас в нашей стране идет создание базы больших данных, качество которой зависит от каждого врача, который является участником и создателем. Насколько четко и правильно будет вноситься

материал (электронные карты, истории болезни, результаты обследования), настолько наши выводы и заключения по лечению, диагностике, научным исследованиям будут верны. Именно сегодня идет создание общественного здравоохранения, которое будет рассматриваться как национальное богатство.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИИ – искусственный интеллект

КЗ – компьютерное зрение

КТ – компьютерная томография

Как электричество привело к новой промышленной революции в XIX в., так и информационные технологии воспринимаются сегодня как источник глубокой трансформации общества и экономики в XXI в. [1].

Определение искусственного интеллекта (ИИ) дали в начале 1980-х годов ученые в области теории вычислений Барр и Фенгенбаум: «ИИ – это область информатики, которая занимается разработкой интеллектуальных компьютерных систем, т.е. систем, обладающих возможностями, которые мы традиционно связываем с человеческим разумом, – понимание языка, обучение, способность рассуждать, решать проблемы и т.д.» [1].

Со временем компьютеры стали достаточно мощными, чтобы справиться с комплексными вычислениями ИИ, алгоритмы машинного обучения наращивали точность и скорость, появились облачные технологии и IoT (internet of things – интернет вещей – концепция сети передачи данных между физическими объектами [«вещами»], оснащенными встроенными средствами и технологиями для взаимодействия друг с другом или с внешней средой) [2], что стало позволять даже небольшим устройствам получать доступ к огромным возможностям ИИ.

В 2017 г. Джефф Безос, CEO Amazon, уже так написал об ИИ: «Современные технологии машинного обучения позволяют нам делать то же самое с задачами, для которых намного сложнее задать четкие правила» [3].

Практики применения ИИ в медицине

Внедрение систем ИИ в медицине – это один из важнейших современных трендов мирового здравоохранения.

Главные вызовы здравоохранения – это рост населения, снижение доступности медицинской помощи, увеличение продолжительности жизни и, как следствие, частоты хронических заболеваний – коморбидности.

В настоящее время происходит переход к стоимостно ориентированным выплатам. Учитывая необходимость таких изменений, медицинские учреждения подвергаются беспрецедентному давлению и вынуждены постоянно оптимизировать затраты и повышать качество услуг. Это диктует необходимость использовать большие данные для анализа производительности, выявления возможностей оптимизации и переосмысления концепции оказания медицинских услуг.

Среди крупных технологических компаний одними из пионеров применения Data Science в медицине стали компании Google (проект в рамках направления Google Health) и IBM, которые создали линейку решений под маркой IBM Watson и сейчас активно используют их в здравоохранении: портфолио IBM Watson Health включает в себя платформы для онкологии, кардиологии, радиологии [4].

30 января 2020 г. Microsoft объявила о запуске 5-летней программы AI for Health, в рамках которой инвестирует 40 млн дол. США в технологии ИИ для сферы здравоохранения в течение 5 лет [5].

В конце января 2020 г. Bayer объявила о сотрудничестве с компанией Exscientia, занимающейся поиском лекарств с помощью ИИ. В рамках этого проекта будут исследоваться соединения, которые потенциально могли бы стать лекарствами для терапии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6].

26 сентября 2018 г. стало известно о начале реализации в России масштабного проекта по созданию национального оператора биомедицинских данных граждан. Им занялась Ассоциация разработчиков и пользователей систем ИИ «Национальная база медицинских знаний» совместно с медицинским сообще-

ством. Цель – создание экосистемы для разработки в сфере ИИ. Как рассказал член объединения Сергей Воинов, создание баз данных по группе наиболее распространенных заболеваний может занять от 3 до 5 лет. Стоимость создания баз по одной группе заболеваний он оценивает в несколько миллиардов рублей [7].

В рамках нацпроекта «Здравоохранение» на внедрение инновационных медицинских технологий выделено 63,9 млрд руб.

С 1 июля 2020 г. в Москве стартовал 5-летний эксперимент по внедрению технологий ИИ. Он установлен Федеральным законом №123-ФЗ от 24.04.2020, который регламентирует условия для разработки и внедрения технологий ИИ, а также возможность последующего использования результатов их применения. Минэкономразвития разработало законопроект, который позволит разработчикам ИИ использовать данные пациентов без их личного согласия.

На Петербургском международном экономическом форуме, который проходил 16 июня 2021 г., отмечено, что возможности для оптимизации нагрузки на систему здравоохранения аналитики видят в цифровой трансформации и интероперабельности медицинских данных [8].

Создание систем ИИ становится серьезным вызовом в профессиональном плане. Врачам и программистам, работающим над этой задачей, придется не просто сотрудничать, а в определенной мере осваивать профессии друг друга. Многие решения создаются в отрыве от понимания рабочего процесса врача, разработчики не имеют медицинского образования, а врачу требуются знания для того, чтобы разметить данные по заранее утвержденным правилам. Но нельзя не видеть, что число интеллектуальных медицинских и парамедицинских сервисов постоянно растет, а услуги врача-человека выглядят менее доступными.

28 августа 2019 г. Национальная база медицинских знаний сообщила, что договорилась с Фондом Международного медицинского кластера об открытии в Сколково совместной лаборатории «Медицинские знания». Статус международного медицинского кластера позволяет, с одной стороны, оперативно тестировать передовые зарубежные решения, а с другой, привлекать к работе лучших отечественных специалистов [9].

Правительство запустило программу «Цифровая экономика», одним из приоритетных направлений которой является цифровизация здравоохранения [10].

Сейчас в рамках диспансеризации за 1 год в Москве выполняется 500 тыс. маммографий и 6,5 млн флюорографий. Аудит рентгенологических исследований показал: погрешности в интерпретации результатов исследования выявлены в 20% случаев [11].

В Москве стартовал масштабный эксперимент по внедрению инновационных технологий компьютерного зрения (КЗ) в лучевую диагностику в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы: оценка результатов визуализации с целью выявления рака легких по рентгенографии грудной клетки и рака молочной железы по маммографии [12].

Планируется, что алгоритмы, которые будут разрабатываться с помощью ИИ, позволят повысить точность постановки диагноза и выявлять заболевания на ранних стадиях, что сделает лечение максимально эффективным и менее затратным. Уже сейчас описываются прецеденты, когда ИИ превосходит врача в точности диагностики. Это случаи, когда для постановки диагноза требуется провести тщательный многогранный анализ медицинских данных [13].

Ограничения

Несмотря на всю перспективность использования технологий ИИ в здравоохранении, их внедрение в реальную клиническую практику происходит очень медленно и осторожно.

Применение ИИ в медицине поднимает целый ряд этических вопросов. С врачебной ошибкой все более или менее ясно: ответственность за нее всегда несет тот, кто принял решение. А если ИИ ошибся – кто виноват? Врач в своей работе использовал ИИ и не заметил неправильность сделанных выводов, а может быть, и не проверял их. В итоге неправильно и несвоевременно поставлен диагноз.

Термин «система поддержки принятых врачебных решений» подчеркивает, что ИИ – дополнение к врачу, а не его замена. Мелкие погрешности «на входе» могут привести к «принципиально разным диагнозам “на выходе”». Опытный врач сможет отличить дефект изображения от какого-либо образования, ИИ так не умеет. Малейшее искажение на снимках, которое может быть вызвано простым движением пациента, сильно ухудшает результаты распознавания изображений [14]. Сложность понимания логики, лежащей в основе выводов, сделанных «черным ящиком», приводит к неуверенности в достигнутых результатах. Заключительное решение всегда должен будет принимать человек.

Одна из главных причин, которая сдерживает развитие ИИ в отечественной медицине, – отсутствие стандартов. Яркий пример приводит Борис Зингерман, гендиректор Ассоциации разработчиков и пользователей ИИ в медицине «Национальная база медицинских знаний» [15]: «Даже если вы обучили нейросеть на каком-то датасете и получили великолепные результаты, у вас нет никакой гарантии, что в соседней медорганизации данные собираются в том же виде. Там может стоять аппарат другой фирмы, применяться другие настройки контрастности и т.д. В результате нейросеть, показывающая хорошие результаты в одной клинике, в другой работать уже не будет. Сегодня мало компаний, которые создают универсальные нейросети, работающие на широком круге оборудования. Но нет гарантий, что их нейросети будут работать на любой аппаратуре».

Для решения этой проблемы необходимо создавать «золотые датасеты», на которых можно будет корректно и справедливо сравнивать конкурирующие сервисы. Московский Центр диагностики и телемедицины активно способствует созданию «золотых датасетов» в направлении маммографии, компьютерной томографии (КТ) легких, флюорографии [16].

Кроме этого, сдерживающими факторами являются: несовершенство законодательной базы, наукоемкость сферы, отношение бизнеса, которому пока не очевидны выгоды от применения ИИ.

Сложность и высокая стоимость разработок сдерживают процессы внедрения ИИ. Медицинский труд в России дешев, а значит, нет экономического обоснования автоматизации функций медсестры и врача. Только 23% управленцев отрасли здравоохранения в регионах России видят перспективу в использовании ИИ. Существует недоверие медицинских экспертов и сообщества в целом [17].

Обеспечение работы ИИ связано с вычислительными мощностями, которых во многих медицинских учреждениях нет. Для построения моделей с высокой точностью необходимым условием является большое количество размеченных данных. Адель Валиуллин, экс-руководитель направления машинного обучения Департамента информационных технологий г. Москвы, считает, что разметка данных – крайне сложный и дорогостоящий процесс, а появление каждого нового датасета – событие [15].

В медицине огромное количество несистематизированных данных. Сведения в карточках пациентов не всегда могут быть достоверными или исчерпывающими. В них могут быть ошибки и неточности, процесс анализа затруднен неразборчивым почерком. Кроме того, медицина – неточная наука. Данные, полученные от различных медицинских школ, могут быть противоречивые. Системы ИИ требуют от врача точного ввода данных.

Электронные медицинские системы

Как известно, в настоящее время идет внедрение единой электронной медицинской карты. Медицинские данные не структурированы, имеет место огромный объем лишней информации. Необходима огромная работа, чтобы привести их в надлежащий порядок. Это диктует необходимость внедрения современных методов сбора, хранения и обработки информации, а также ее обмена в рамках медицинской системы.

Внедрение больших данных в медицинскую практику в западных странах идет ускоренными темпами. Главным технологическим промотором этого процесса является повсеместный переход на электронные медицинские карты.

В России в 2016 г. сформулирован ГОСТ Р 52636–2006, который определяет параметры электронной медицинской карты.

Уже в 2020–2025 гг. Минздрав России в сотрудничестве с Ростехом собирается обеспечить масштабное внедрение Единой государственной системы в здравоохранении, предназначенной, в частности, для «развития системы электронного медицинского документооборота и внедрения единых стандартов информационного обмена в этой сфере» [18]. Внедрение электронных медицинских карт существенно снижает вероятность врачебной ошибки. Если данные в медицинской системе агрегируются системно, построить на таком фундаменте медицину будущего гораздо легче и быстрее. Поэтому очень важна грамотная целенаправленная работа с медицинскими данными.

Благодаря внедрению программного обеспечения формируются инструменты наблюдения, управления и контроля.

Энн Линдсей Билл (Anna-Lindsay Beall), редактор SAS Insights, сообщила о «горькой пилюле для налогоплательщиков США»: 10 лекарственных препаратов, которые наиболее часто прописываются в рамках страховой программы Medicare (МедиКэр), помогают лишь 21% пациентов [19]. Избежать смерти от рака груди удастся лишь 5 из 10 тыс. женщин в возрасте от 50 лет, которые в течение 10 лет ежегодно проходят процедуру маммографии. Мало того, 6 тыс. из них получают ложноположительные результаты.

Доктор медицинских наук Эрик Тополь (Eric Topol) в докладе на виртуальном форуме SAS Health Analytics Virtual Forum признал эти факты как пример обезличенного здравоохранения. «Дело в том, что в современной медицине применяют стандартные методы лечения для всех пациентов». Тополь говорит о возможности оцифровать и количественно измерить практически любой аспект организма человека. По аналогии с Google картами, в которых доступен вид местности со спутника, просмотр пробок на дорогах и виртуальные прогулки по улицам города, сегодня мы можем создать «медицинскую карту Google» человеческого организма, которая будет содержать информацию о его внешних признаках, анатомическом строении (эти данные получают с помощью сканирования), физиологических процессах, ДНК, РНК, биохимических параметрах. Можно провести анализ окружающей среды, социальных и поведенческих характеристик пациентов. Все это будет основой для индивидуального подхода к лечению.

Как известно, в Америке в 2007 и 2008 г. запущены сервисы Google Health и Microsoft Health Vault, что позволяет пользователям сохранять и распоряжаться своими персональными медицинскими данными в режиме онлайн. Пользователи могут собирать информацию у врачей, из больниц и лабораторий и предоставлять ее в другие медицинские организации, обладать копиями результатов всех обследований. Вся информация о пациенте предоставляется ему в электронной форме.

Пациенты, пользующиеся электронными базами данных, используют порталы, поддерживаемые учреждениями здравоохранения. Обычно пациенты могут просматривать свои назначения, результаты лабораторных исследований и диагнозы. В некоторых случаях они могут посылать врачам электронные сообщения или записываться на прием через интернет.

Чем больше поставщиков медуслуг будут приобщаться к этим системам, тем проще пациентам будет предоставлять результаты КТ, рентгеновских обследований и лабораторных анализов другим специалистам. Эта возможность необходима для экстренных пациентов, поскольку врачам очень важно получить достоверную информацию о пациенте и принимаемых им препаратах.

Внедрение электронных медицинских карт существенно снижает вероятность врачебной ошибки. Если данные в медицинской системе агрегируются системно, построить на таком фундаменте персонализированную медицину будет гораздо легче и быстрее [20].

В России компания GSK Consumer Healthcare в декабре 2019 г. открыла доступ к сервису, который подсказывает онлайн, какому заболеванию могут соответствовать различные проявления на коже, на основании загруженных пользователем фотографий и пройденного тестирования [21].

Борис Зингерман из Ассоциации разработчиков и пользователей ИИ в медицине «Национальная база медицинских знаний» говорит, что 5–10 лет ИИ активно будет закрывать ниши, в которых не хватает квалифицированных врачей. Такие системы возьмут на себя функции первичной сортировки и контроля медицинских изображений (рентгенограммы, томограммы, гистологические, цитологические, геномные исследования). Это позволит сосредоточить внимание врачей-специалистов только на сложных случаях, а опыт лучших врачей будет доступен большому количеству людей [9].

Медицина – это область, где цена ошибки невероятно высока, а участие профессионала высокого уровня не всегда возможно при обсуждении тактики ведения пациента. Поэтому применение ИИ с целью постановки диагноза и выбора лечения принесет огромную пользу.

Дистанционный мониторинг

Анализ всего пула информации, окружающей пациента, ведет к новой персонализированной и превентивной медицине. С целью оценки состояния пациентов можно использовать носимые устройства – фитнес-трекеры и браслеты, специальные мобильные приложения. Основной тренд в компаниях, производящих одежду, сейчас заключается в том, чтобы встраивать разные датчики прямо в одежду (Team Pro Shirt, Polar).

Для правильного лечения, своевременного принятия решений, связанных с ухудшением состояния пациента, важно мониторить его физическое состояние. С этой целью в организм могут внедряться микродатчики. Это могут быть небольшие таблетки вроде Fit Bit или биометрические татуировки, такие как Viva LNK, или RFID – микрочипы, имплантируемые под кожу. Подобные датчики не только в режиме реального времени измеря-

ют все важные параметры здоровья, но и создают полноценную медицинскую карту в облаке, которую может использовать лечащий врач.

Проекты вроде Qualcomm Tricorder X Prize или Viatom Check Me, измеряющие пульс, температуру тела, насыщение кислородом, систолическое артериальное давление, позволяют отслеживать динамику состояния пациентов на протяжении месяцев. Это дает возможность быстро замечать негативные изменения в состоянии здоровья не только врачом, но и самим пациентом [22].

Сейчас, по мнению Бориса Зингермана, сложились отличные технологические условия для дистанционного мониторинга в домашних условиях. Для этого почти все есть: гаджеты, каналы телекоммуникации, фитнес-браслеты, умные весы, Bluetooth-тонометры – все это в скором времени будет завязано в единую систему мониторинга состояния человека. На основе Real World Evidence врачи будут давать рекомендации по лечению, мы будем понимать, помогает ли то или иное лекарство, считает Владимир Сизых, директор по стратегическому маркетингу сервиса Actenzo [9].

Компьютерное зрение

Пока же технологии ИИ применяются довольно точно, отмечают участники рынка ИИ. «К примеру, в области КЗ в мире насчитывается несколько сотен (200–300) компаний, которые уже вышли из области научных разработок и получили регистрацию на медицинские изделия (на медицинское программное обеспечение)», – говорит Сергей Морозов, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». В России таких компаний только 10. Они уже имеют контакт с медицинскими учреждениями. При этом большинство международных компаний явным образом в последнее время стало уходить с рынка прямых продаж больницам на рынок продаж своих сервисов через производителей оборудования.

Что касается российских сервисов на основе ИИ, то они, как правило, не могут взаимодействовать с другими информационными системами, с которыми работают врачи.

В 2019 г. в Москве в рамках эксперимента по созданию ИИ запущена программа по использованию КЗ для анализа медицинских изображений. На это отпущены большие деньги – сначала 143,8 млн руб., потом в связи с приходом пандемии и необходимостью ускоренной разработки системы распознавания COVID-19 сумма выросла до 213,4 млн руб. (постановление Правительства Москвы от 28.04.2020 №466-ПП).

В рамках реализации программы создания ИИ для медицины Центром диагностики и телемедицинских технологий развернута система ЕРИС (Единый радиологический информационный сервис). Сюда стекаются все цифровые изображения из поликлиник Москвы (на конец апреля к ней было подключено диагностическое оборудование 80 учреждений московского здравоохранения). ИИ на сегодняшний день определяет степень поражения легких при коронавирусной пневмонии с точностью до 96% [23]. Время анализа снимков сокращено до 10 с, тогда как на старте обработка данных КТ занимала до 15 мин с учетом сопутствующих действий.

Несмотря на то, что ряд диагностических процедур с использованием ИИ уже одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США, пока что неясно, как должна происходить сертификация таких инструментов.

Процедура одобрения подразумевает полную прозрачность: создатели должны представить подробное описание того, как

и почему работает их продукт. Что же касается программного алгоритма, то он представляет собой своеобразный «черный ящик». Мы видим данные на входе и результат их анализа на выходе, но что происходит внутри – от нас скрыто. Это создает определенные сложности для контрольных и надзорных медицинских агентств в выработке правил, по которым будет происходить процедура одобрения. Тот же «черный ящик» может вызывать опасения у пациента.

Информационная безопасность

Сведения многих медицинских информационных ресурсов остаются незащищенными. Исследование Philips «Индекс здоровья будущего – 2019» показало, что главным барьером на пути к внедрению цифровых медицинских технологий является вопрос конфиденциальности [24]. Люди хотят знать, насколько защищена информация, которую они представляют компьютеру для анализа переданной врачу информации.

В связи с конфиденциальностью информации возникает целый ряд серьезных этических вопросов. Нет закона о неразглашении данных без ведома пациента. Существует возможность утечки информации, которую компании могут использовать для маркетинга своей продукции. Необходима разработка законодательства, обеспечивающего пользователям надежную защиту их медицинской информации от утечки и продажи заинтересованным лицам.

29 июня 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила доклад о перспективах применения ИИ в медицине. Документ «Этика и управление ИИ в интересах здоровья» подготовлен по итогам 2 лет консультаций, проведенных группой международных экспертов, назначенных ВОЗ [25].

Эксперты ООН предупреждают от переоценки преимуществ ИИ для здравоохранения. Существует риск того, что, чрезмерно уповав на цифровые решения, чиновники от здравоохранения могут отказаться от инвестиций в развитие системы медицинских учреждений, в особенности всеобщего охвата услугами здравоохранения и медицинское образование.

Предупреждают в ВОЗ и об опасностях, связанных с неэтичным сбором и использованием данных о здоровье пациента, с предубеждениями, закодированными в алгоритмах. Например, нерегулируемое использование ИИ может подчинить права и интересы пациентов и всей медицинской сферы коммерческим целям влиятельных технологических компаний или интересам правительств в сфере наблюдения и социального контроля.

Не стоит забывать и о том, что разработка систем ИИ ведется в основном богатыми странами, а потому и алгоритмы построены на данных, собранных от людей со сравнительно высоким уровнем дохода.

Чтобы ИИ был в помощь, а не во вред, в ВОЗ предлагают соблюдать ряд принципов при разработке и использовании передовых систем в здравоохранении:

1. Контроль за системами здравоохранения должен оставаться в руках человека. Только человек, а не компьютер, может принимать решения, касающиеся здоровья.
2. Неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность должны быть защищены, а пациенты должны давать действительное информированное согласие на обработку личной информации и принятия решений с использованием ИИ.
3. Разработчики технологий ИИ должны действовать строго в рамках нормативных требований по безопасности, точности и эффективности использования ИИ в здравоохра-

нении. Должны быть доступны и меры контроля качества применения таких решений.

4. Принципы внедрения ИИ в здравоохранение следует сделать максимально понятными пользователям. Должно быть также ясно, кто несет ответственность за те или иные принятые ИИ решения.
5. ИИ для здравоохранения должен быть разработан таким образом, чтобы не возникало никакой дискриминации, а его использование было справедливым независимо от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, сексуальной ориентации, уровня благосостояния или других характеристик, защищаемых кодексами прав человека.
6. Системы ИИ должны легко и адекватно адаптироваться под нужды каждого конкретного региона или сообщества, а также быть разработаны таким образом, чтобы минимизировать их воздействие на окружающую среду и повысить энергоэффективность.
7. И, естественно, все работники здравоохранения должны пройти подготовку с такими цифровыми решениями.

Нерешенные вопросы ИИ

Наши технологические прогнозы – и даже наши легенды – по меньшей мере представляют собой увлекательную картину познания и творчества и показывают, как мы проникаем в разные культуры и эпохи, чтобы понять друг друга и выяснить, что ценно и сакрально для нашего общества. Но, отдавая дань человеческому воображению и изобретательности, крайне важно задумываться о нежелательных последствиях, в том числе о потенциальной опасности ИИ. В 2014 г. физик-теоретик Стивен Хокинг сказал в интервью Би-би-си: «Развитие полноценного искусственного разума может положить конец человеческой расе... Этот разум возьмет инициативу на себя и станет сам себя совершенствовать со все возрастающей скоростью» [26]. Иными словами, существует вероятность, что объекты с ИИ станут настолько разумными и умелыми, что, постоянно улучшая себя, в конце концов создадут некий сверхразум, чрезвычайно опасный для человечества, что может привести к невообразимым изменениям в цивилизации, обществе и жизни людей.

ИИ не может заменить живое человеческое общение. Систему нельзя обучить состраданию и искренней моральной поддержке. Доверительные отношения врача и пациента были и всегда будут залогом наилучшего результата лечения. Однако, как говорит известный блогер доктор Берталан Меско, выступающий под именем Медицинский футурист, «ИИ вряд ли в обозримом будущем заменит врачей, но врачи, использующие ИИ, точно заменят врачей, не использующих ИИ» [27].

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Комков Артем Андреевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». E-mail: artemkomkov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7159-1790

Рязанова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». E-mail: sryazanova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0001-6776-0694

Мазаев Владимир Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». E-mail: vpmazaev@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0002-9782-0296

✉ **Artem A. Komkov** – Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Vorokhobov City Clinical Hospital №67. E-mail: artemkomkov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7159-1790

Svetlana V. Ryazanova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: sryazanova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0001-6776-0694

Vladimir P. Mazaev – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: vpmazaev@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0002-9782-0296

Литература/References

1. Искусственный интеллект (ИИ) / Artificial Intelligence (AI) как ключевой фактор цифровизации глобальной экономики. Режим доступа: <https://www.crn.ru/news/detail.php?ID=117544>. Ссылка активна на 18.08.2021 [Artificial Intelligence (AI) as a key factor in the digitalization of the global economy. Available at: <https://www.crn.ru/news/detail.php?ID=117544>. Accessed: 18.08.2021 (in Russian)].
2. Definition of Internet Of Things (IoT) – IT Glossary. Available at: <https://www.gartner.com/en/information-technology/glossary/internet-of-things>. Accessed: 17.08.2021.
3. Heath A. Amazon's Jeff Bezos constantly reminds his workers about the biggest enemy: "Irrelevance. Followed by excruciating, painful decline". 2017. Available at: <https://www.businessinsider.com/read-amazon-ceo-jeff-bezos-2016-letter-to-shareholders-2017-4>. Accessed: 19.08.2021.
4. Aggarwal M, Madhukar M. IBM's Watson analytics for health care: A miracle made true. *Cloud Computing Systems and Applications in Healthcare*. 2016;117-34.
5. Microsoft launches new AI for Good program, AI for Health, to accelerate global health initiatives – Microsoft News Center Canada. 2020. Available at: <https://news.microsoft.com/en-ca/2020/01/29/microsoft-launches-new-ai-for-good-program-ai-for-health-to-accelerate-global-health-initiatives/>. Accessed: 19.08.2021.
6. Bayer and Exscientia collaborate to leverage the potential of artificial intelligence in cardiovascular and oncology drug discovery. 2020. Available at: <https://www.exscientia.ai/news-insights/bayer-and-exscientia-collaborate-to-leverage-the-potential-of-ai-in-cardiovascular-and-oncology-discovery>. Accessed: 19.08.2021.
7. В России создается национальный оператор биомедицинских данных. *Медвестник*. 2018. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-sozdaetsya-nacionalnyi-operator-biomedicinskih-dannyh.html>. Ссылка активна на 19.08.2021 [A national biomedical data operator is being created in Russia. *Medvestnik*. 2018. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-sozdaetsya-nacionalnyi-operator-biomedicinskih-dannyh.html>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
8. Резник И. Здравоохранение подключает искусственный интеллект. Решения на РБК+. 2021. Режим доступа: <https://plus.rbc.ru/news/60b769367a8aa93e70361a37>. Ссылка активна на 19.08.2021. [Reznik I. Healthcare connects artificial intelligence. Solutions on RBC+. 2021. Available at: <https://plus.rbc.ru/news/60b769367a8aa93e70361a37>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
9. В Сколково открывается лаборатория искусственного интеллекта для медицины. *Медвестник*. 2019. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Skolkovo-otkryvaetsya-laboratoriya-iskusstvennogo-intellekta-dlya-mediciny.html>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Artificial intelligence laboratory for medicine opens in Skolkovo. *Medvestnik*. 2019. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Skolkovo-otkryvaetsya-laboratoriya-iskusstvennogo-intellekta-dlya-mediciny.html>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
10. Цифровая экономика РФ. Национальная программа. 2021. Режим доступа: <https://digital.gov.ru/ru/activity/directions/858/>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Digital economy of the Russian Federation. The National program. 2021. Available at: <https://digital.gov.ru/ru/activity/directions/858/>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
11. Искусственный интеллект изменит будущее медицины. 2020. Режим доступа: <https://tele-med.ai/press-centr/novosti/iskusstvennyj-intellekt-izmenit-budushee-mediciny>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Artificial intelligence will change the future of medicine. 2020. Available at: <https://tele-med.ai/press-centr/novosti/iskusstvennyj-intellekt-izmenit-budushee-mediciny>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
12. Самбурский С.Е., Сергунова К.А. Московский эксперимент по компьютерному зрению в лучевой диагностике. *Московская медицина*. 2020;10:32-9 [Sambursky SE, Sergunova KA. Moscow experiment on computer vision in radiation diagnostics. *Moscow Medicine*. 2020;10:32-9 (in Russian)].
13. Поряева Е.П., Евстафьева В.А. Искусственный интеллект в медицине. *Вестник науки и образования*. 2019;6(60):15-8 [Porjaeva EP, Evstafjeva VA. Artificial intelligence in medicine. *Vestnik nauki i obrazovaniia*. 2019;6(60):15-8 (in Russian)].
14. Antun V, Renna F, Poon C, et al. On instabilities of deep learning in image reconstruction and the potential costs of AI. *PNAS*. 2020;117(48):30088-95. DOI:10.1073/pnas.1907377117
15. Медицина будущего: перспективы и роль искусственного интеллекта. 2020. Режим доступа: <https://ict.moscow/news/medtech-iskusstvennyj-intellekt/>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Medicine of the future: prospects and role of artificial intelligence. 2020. Available at: <https://ict.moscow/news/medtech-iskusstvennyj-intellekt/>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].

- <https://ict.moscow/news/medtech-i-iskusstvennyi-intellekt/>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
16. Искусственный интеллект в медицине: как ожидания не совпали с реальностью. РБК. 2020. Режим доступа: <https://trends.rbc.ru/trends/industry/5ef0f9259a7947d3285a473d>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Artificial intelligence in medicine: how expectations did not coincide with reality. RBC. 2020. Available at: <https://trends.rbc.ru/trends/industry/5ef0f9259a7947d3285a473d>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 17. Что думают об искусственном интеллекте руководители Российского здравоохранения. 2019. Режим доступа: <https://webiomed.ai/blog/chto-dumaiut-ob-iskusstvennom-intellekte-rukovoditeli-rossiiskogo-zdravookhraneniia/>. Ссылка активна на 19.08.2021 [What do the leaders of Russian healthcare think about artificial intelligence? 2019. Available at: <https://webiomed.ai/blog/chto-dumaiut-ob-iskusstvennom-intellekte-rukovoditeli-rossiiskogo-zdravookhraneniia/>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 18. Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)». 2019. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravookhranenie/tsifra>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Federal project "Creation of a single digital circuit in healthcare on the basis of a unified state information system in the field of healthcare (EGISZ)". 2019. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravookhranenie/tsifra>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 19. Билл Э.-Б. Большие данные в сфере здравоохранения. Режим доступа: https://www.sas.com/ru_ru/insights/articles/big-data/big-data-in-healthcare.html. Ссылка активна на 19.08.2021 [Beall A-L. Big data in healthcare. Available at: https://www.sas.com/ru_ru/insights/articles/big-data/big-data-in-healthcare.html. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 20. Ларченко И. Big data на страже здоровья: как и зачем медицинские организации собирают и хранят данные. 2018. Режим доступа: <https://hightech.fm/2018/09/21/bigdata-med>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Larchenko I. Big data on the guard of health: how and why medical organizations collect and store data. 2018. Available at: <https://hightech.fm/2018/09/21/bigdata-med>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 21. GSK Consumer Healthcare запустила сервис CheckDerm. 2019. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87631>. Ссылка активна на 19.08.2021 [GSK Consumer Healthcare zapustila servis CheckDerm. 2019. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87631>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 22. Луценко В. Медицина будущего: какие технологии позволят людям победить старость, болезни и смерть? 2017. Режим доступа: <https://www.forbes.ru/tehnologii/346539-medicina-budushchego-kakie-tehnologii-pozvoljat-lyudyam-pobedit-starost-bolezni-i>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Lutsenko V. Medicine of the future: what technologies will allow people to overcome old age, illness and death? 2017. Available at: <https://www.forbes.ru/tehnologii/346539-medicina-budushchego-kakie-tehnologii-pozvoljat-lyudyam-pobedit-starost-bolezni-i>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 23. Компьютерная томография или тест? Чем «поймать» коронавирус. 2020. Режим доступа: <https://vc.ru/flood/122720-kompyuternaya-tomografiya-ili-test-chem-poymat-koronavirus>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Computed tomography or test? How to catch the coronavirus. 2020. Available at: <https://vc.ru/flood/122720-kompyuternaya-tomografiya-ili-test-chem-poymat-koronavirus>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 24. Эпоха возможностей. Future Health Index 2020. Режим доступа: <https://www.philips.ru/a-w/about-philips/future-health-index/reports/2020/the-age-of-opportunity.html>. Ссылка активна на 19.08.2021 [The Age of opportunity. Future Health Index 2020. Available at: <https://www.philips.ru/a-w/about-philips/future-health-index/reports/2020/the-age-of-opportunity.html>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 25. Медицина и искусственный интеллект – опасная связь? Режим доступа: <https://news.un.org/ru/story/2021/06/1405512>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Is medicine and artificial intelligence a dangerous connection? Available at: <https://news.un.org/ru/story/2021/06/1405512>. Accessed: 19.08.2021 [in Russian]].
 26. Stephen Hawking warns artificial intelligence could end mankind – BBC News. 2014. Available at: <https://www.bbc.com/news/technology-30290540>. Accessed: 19.08.2021.
 27. Artificial Intelligence is the Stethoscope of the 21st Century – The Medical Futurist. 2017. Available at: <https://medicalfuturist.com/ibm-watson-is-the-stethoscope-of-the-21st-century/>. Accessed: 19.08.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность: новые стратегии лечения

И.З. Бондаренко^{✉1}, М.Г. Бубнова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью на примере клинических исследований с эмпаглифлозином. Освещены ключевые результаты исследований, благодаря которым можно утверждать, что больные сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, в том числе с хронической сердечной недостаточностью, имеют преимущества в прогнозе сердечно-сосудистых исходов на фоне сахароснижающей терапии, дополнительного назначения эмпаглифлозина к стандартной сердечно-сосудистой терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, сахароснижающая терапия, эмпаглифлозин

Для цитирования: Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность: новые стратегии лечения. CardioSomатика. 2021;12(4):234–238. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201062

REVIEW

Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure: new treatment strategies

Irina Z. Bondarenko^{✉1}, Marina G. Bubnova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure drawing the example of clinical studies with Empagliflozin. Key results of the clinical studies are considered, thanks to which it can be argued that patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis-associated diseases, including chronic heart failure, have advantages in predicting cardiovascular outcomes when using hypoglycemic drugs and adding Empagliflozin to standard cardiovascular therapy.

Keywords: diabetes mellitus, chronic heart failure, hypoglycemic therapy, empagliflozin

For citation: Bondarenko IZ, Bubnova MG. Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure: new treatment strategies. Cardiosomatics. 2021;12(4):234–238. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201062

Сахарный диабет (СД) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – тяжелые коморбидные состояния, где составляющие взаимно отрицательно влияют друг на друга. У пациентов с СД возраст, стаж нарушения углеводного обмена, применение инсулина, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, ожирения, а также повышение уровня сывороточного креатинина рассматриваются как независимые факторы риска развития ХСН [1].

Интересен тот факт, что и у пациентов с ХСН имеется высокий риск развития СД, что, по-видимому, связано с нарушением у них чувствительности к инсулину: чем тяжелее протекает СН, тем выше вероятность заболеть СД. В крупнейшем

исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) у 8% больных с ХСН развился СД [2]. В свою очередь ХСН у пациентов с СД протекает в более тяжелой клинической форме, чем у больных без СД даже при сходных показателях геометрии сердца [3, 4].

Обсервационные исследования показали, что значительная доля пациентов (около 30%) в возрасте старше 60 лет имеет бессимптомное течение ХСН [4]. В исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) у пациентов с ХСН СД в анамнезе имели 35% больных, впервые выявленный СД – 13%, так называемую недиабетическую дисглике-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛЖ – левый желудочек

ОР – отношение рисков

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

SGLT2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа

мию, характерную для тяжелых форм ХСН, – 25% [5]. В целом в исследовании PARADIGM-HF число пациентов с нарушением углеводного обмена оказалось больше на 38%.

Согласно метаанализу 10 проспективных исследований с участием 178 929 пациентов с СД повышенный риск развития тяжелой ХСН со сниженной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ) ассоциирован с высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6], но и склонность к гипогликемиям независимо связана с риском развития ХСН, особенно при наличии других факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – $HbA_{1c} < 6\%$, отношение рисков (ОР) 1,60; 95% доверительный интервал – ДИ 1,38–1,86; $p < 0,0001$ [7].

В международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), начиная с UKPDS, у пациентов с СД так же, как и в общей популяции, свою эффективность в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений доказали статины, β -адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антитромботические препараты [8, 9]. После того как показали, что эналаприл уменьшает риск смерти у больных с ХСН, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента стали обязательным компонентом в лечении таких пациентов [10]. За последние годы в кардиологии появились новые стратегии лечения тяжелых форм ХСН – лечение ингибитором ангиотензиновых рецепторов и не-прилизиним, имплантация трехкамерного кардиовертера дефибриллятора (CRT D). Прогноз жизни таких больных зависит от наличия и степени снижения систолической функции ЛЖ: пациенты со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в большинстве случаев имеют тяжелые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом [5]. Доказано, что реваскуляризация миокарда уменьшает сердечно-сосудистую смертность независимо от наличия или отсутствия СД [5]. В то же время у больных СД ХСН может быть не только ишемического генеза. На развитие тяжелой ХСН при СД влияют такие факторы, как кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, специфическое поражение кардиомиоцитов, глюкозотоксичность и оксидативный стресс, формирующий интерстициальный фиброз [11]. За счет формирования микроангиопатии коронарный резерв драматично снижается. ХСН при СД называют «зловещим октетом» (рис. 1).

Ужесточение принципов статинотерапии для пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) за счет появления новых подходов в липидологии, стремительного развития хирургических технологий реваскуляризации миокарда позволяет надеяться на улучшение прогноза таких пациентов. Однако быстро увеличивается число больных СД и ХСН неишемической этиологии. В настоящее время традиционная помощь таким пациентам достигла определенного терапевтического потолка.



Рис. 1. ХСН у больных СД 2: «зловещий октет» [11].

Fig. 1. Chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): "ominous octet" [11].

Эндокринологическая помощь больным СД 2-го типа (СД 2) и ХСН сводилась к нормализации уровня глюкозы в крови. В арсенале эндокринологов долгие годы оставались метформин, тиазолидиндионы, препараты сульфанилмочевины, инсулинотерапия. Первые 2 препарата прошли путь от практического полного запрета у пациентов с ССЗ до полной реабилитации, как редко вызывающие гипогликемические состояния. Однако тиазолидиндионы усугубляют течение ХСН, поэтому редко назначаются больным СД. Препараты сульфанилмочевины неоднородны по своей классовой принадлежности: относительно безопасными для пациентов с ИБС являются только глимеперид и гликлазид, как реже вызывающие гипогликемию в сравнении с глибенкланидом. Инсулинотерапия – риск гипогликемии, особенно при назначении интенсифицированной схемы лечения (одновременное назначение продленного и короткого инсулина), даже если используются так называемые беспиговые инсулины. Кроме того, такой путь компенсации углеводного обмена приводит к увеличению массы тела и задержке воды и натрия, что ухудшает прогноз по СН.

С 2015 г. появились новые сахароснижающие препараты, не зависящие от секреции инсулина: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Их механизм действия является глюкозозависимым в отличие от секретогогов.

Безопасность инкретинов доказана в датском регистре с периодом наблюдения с 2007 по 2011 г. В регистре участвовало 40 028 пациентов с СД 2 без ИБС. С 2008 г., согласно рекомендациям Комитета по использованию пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США), ужесточились требования к клиническим исследованиям: во II–III фазе должны участвовать пациенты, имеющие высокий сердечно-сосудистый риск, хроническую болезнь почек, а также пожилые. Исследования должны доказать, что гипогликемический препарат безопасен для всех групп лиц.

В этот период стартовали 3 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности на фоне приема ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в сравнении с плацебо: SAVOR-TIMI [12], EXAMINE [13], TECOS [14]. В отличие от датского регистра, согласно требованиям FDA, в эти РКИ включались пациенты с подтвержденной ИБС или имеющие гемодинамически значимые стенозы магистральных/сонных артерий. Первичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) были стандартными для исследований по оценке эффективности кардиологических препаратов и поэтому представляли значительный интерес для кардиологов. Вторичные конечные точки оценивали количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Стадия ХСН определялась по уровню натрийуретического пептида (proBNP). Только в исследовании SAVOR-TIMI наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение количества госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН (ОР 1,27; 95% ДИ 1,07–1,51; $p = 0,007$) [12]. Исследования EXAMINE и TECOS продемонстрировали полную сердечно-сосудистую безопасность [13, 14].

Эмпаглифлозин является высокоселективным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2). Принцип действия ингибиторов SGLT2 основан на снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и последующему снижению уровня глюкозы в плазме крови. Механизм действия этой группы препаратов является инсулинонезависимым и важен для кардиологов, так как не обладает способностью вызывать гипогликемию.

Исследование EMPA-REG OUTCOME с участием эмпаглифлозина, согласно требованиям FDA, спланировано с прицелом на сердечно-сосудистую безопасность нового сахароснижающего

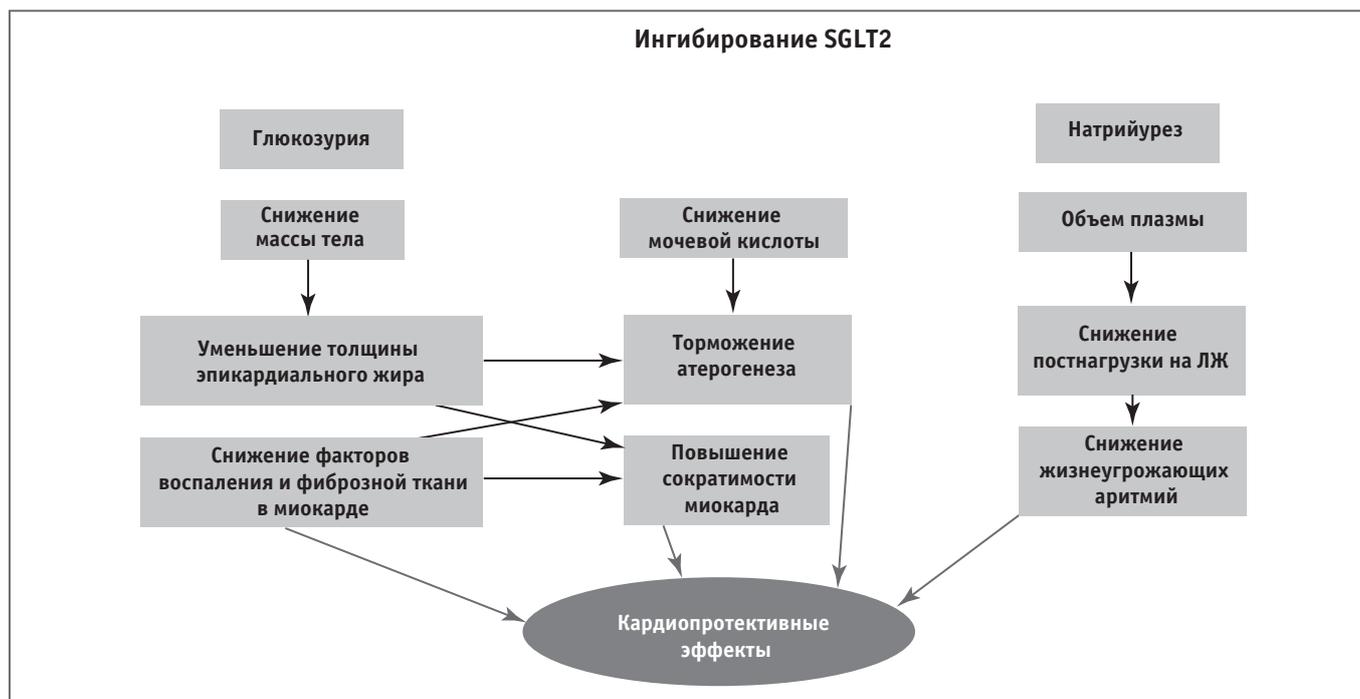


Рис. 2. Эффекты ингибирования SGLT2.
Fig. 2. Effects of SGLT2 inhibition.

препарата и продолжалось до развития событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки, определению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) [15]. Медиана продолжительности терапии составила 2,6 года, наблюдения – 3,1 года. Оценивалась также частота госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией, необходимостью реваскуляризации миокарда и/или прогрессированием СН. Контролировались частота гипогликемических состояний, развитие инфекции мочевых путей, динамика азотовыделительной функции почек, переломы костей, вероятность развития кетоацидоза и тромбоэмболических осложнений.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME оказались неожиданными и ошеломляющими: получены убедительные данные о дополнительных кардиопротективных преимуществах для больных СД 2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения эмпаглифлозином в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к проводимой сахароснижающей терапии в сравнении с группой пациентов, получающих плацебо. Необходимо отметить, что все участники исследования EMPA-REG

OUTCOME получали терапию с доказанной в других РКИ эффективностью влияния на сердечно-сосудистую систему. У больных, получающих эмпаглифлозин в течение 3-летнего периода наблюдения, произошло снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, случаев нефатальных инфаркта миокарда и мозгового инсульта) на 14%, сердечно-сосудистой смертности – 38%, смерти по любой причине – 32%, количества госпитализаций из-за ХСН – 35%. Важно отметить начало расхождения кривых достоверности между группами в первые недели и даже дни приема эмпаглифлозина. По частоте развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта группы вмешательства и плацебо достоверно не различались.

Анализ результатов исследования EMPA-REG OUTCOME и сейчас вызывает трудности в интерпретации механизмов влияния сахароснижающего препарата на заболевания, ассоциированные с атеросклерозом. До сих пор существуют лишь гипотезы, позволяющие понять протективные эффекты эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы и особенно на течение СН.

Наибольший интерес представляет гипотеза осмотического диуреза: ингибирование SGLT2 помимо глюкозурии вызывает

Таблица 1. Результаты субанализа исследования EMPA-REG OUTCOME [16]
Table 1. Results of the EMPA-REG OUTCOME study subanalysis [16]

Исход	Плацебо (n=2333), абс. (%)	Частота/1000 пациентов-лет	Эмпаглифлозин (n=4687), абс. (%)	Частота/1000 пациентов-лет	ОР (95% ДИ)	p
Госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смертность	198 (8,5)	30,1	265 (5,7)	19,7	0,66 (0,55–0,79)	<0,001
Госпитализация или смерть из-за СН	104 (4,5)	15,8	129 (2,8)	9,6	0,1 (0,47–0,79)	<0,001
Госпитализация вследствие СН	95 (4,1)	14,5	126 (2,7)	9,4	0,65 (0,50–0,85)	0,002
СН, о которой сообщил исследователь	143 (6,1)	22,0	204 (4,4)	15,3	0,70 (0,56–0,87)	0,001
Выраженная СН, о которой сообщил исследователь	136 (5,8)	20,9	192 (4,1)	14,4	0,69 (0,55–0,86)	0,001
Все случаи госпитализации	925 (39,6)	183,3	1725 (36,8)	161,9	0,89 (0,82–0,96)	0,003

натрийурез, что приводит к снижению объема плазмы и уменьшению постнагрузки на ЛЖ – механизм, похожий на действие петлевых диуретиков (рис. 2). В то же время петлевые диуретики улучшают качество жизни пациентов с ХСН, но не влияют на прогноз в отличие от эмпаглифлозина.

Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что снижение риска нежелательных событий по причине СН достоверно и существенно (табл. 1) [16]. Количество госпитализаций уменьшилось в группе пациентов с СД 2 как при наличии исходных симптомов СН, так и при их отсутствии.

В отношении предупреждения развития или обострения симптомов СН эмпаглифлозин оказался более эффективным у пациентов старше 65 лет, не страдающих ожирением (индекс массы тела менее 30), имеющих повышенный уровень систолического артериального давления (более 140 мм рт. ст.) и сниженную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) [16].

Диабетическая нефропатия существенно ухудшает прогноз по ХСН. Известно, что микроальбуминурия является фактором риска развития ИБС, протеинурия – острого коронарного синдрома и внезапной смерти в популяции СД. Ожидалось, что эмпаглифлозин может усугубить течение мочевого инфекции, так как реализует свою функцию через глюкозурию и натрийурез. Но в исследовании EMPA-REG OUTCOME получен выраженный нефропротективный эффект: уменьшение частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38%, снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина – 46%, снижение частоты начала заместительной почечной терапии – 55%.

Эмпаглифлозин был первым ингибитором SGLT2, применение которого в качестве сахароснижающего препарата привело к снижению сердечно-сосудистой смертности и числа госпитализаций по причине СН у пациентов с СД 2. Результаты данного исследования послужили отправной точкой для изменения стратегии лечения больных СД 2 и ССЗ: в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности и ХСН, опубликованных в 2016 г., в разделе «Сахарный диабет» эмпаглифлозин рекомендовали для раннего применения у пациентов с СД 2 и ССЗ (класс рекомендаций IIa и уровень доказательности B).

За последние годы проведено несколько исследований, изучавших сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов SGLT2 у больных СД 2: все они продемонстрировали позитивный эффект на сердечно-сосудистые и почечные исходы, хотя и в разной степени. Ранее в исследовании DAPA-HF другой ингибитор SGLT2 – дапаглифлозин показал свое позитивное действие в уменьшении случаев смерти и количества госпитализаций у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД [17]. Исследования EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved являются частью крупнейшей программы клинических исследований EMPOWER по изучению влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые, почечные и метаболические прогнозы и исходы ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ соответственно.

Исследование EMPEROR-Reduced представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с включением 3730 пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации New York Heart Association (NYHA) и ФВ ЛЖ < 40%, получающих оптимальную медикаментозную терапию и эмпаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо. Длительность терапии и наблюдения в среднем составила 16 мес [18]. Частота первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине декомпенсации ХСН равнялась 19,7% в группе эмпаглифлозина и 24,5% – плацебо (отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,001$). Также на фоне терапии эмпаглифлозином достоверно реже происходило снижение клиренса креатинина. Таким образом, эффективность при ХСН показал уже 2-й препарат из группы ингибиторов SGLT2 – эмпаглифлозин.

Результаты исследования EMPEROR-Preserved III фазы достигли первичной конечной точки и показали, что эмпаглифлозин может быть полезен у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, снижая частоту госпитализации больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ независимо от присутствия/отсутствия СД 2. В России данное показание пока не зарегистрировано для эмпаглифлозина, препарат применяется только у пациентов с СД 2, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения общей смертности (за счет снижения сердечно-сосудистой смертности), а также сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу ХСН. Результаты исследования EMPEROR-Preserved были изложены на Европейском обществе кардиологов в августе 2021 г.

С сентября 2015 г., когда на конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД впервые представили итоги EMPA-REG OUTCOME до опубликования результатов исследования EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, прошло чуть больше 6 лет. И в настоящее время, согласно всем обновленным в 2019 г. международным рекомендациям: Американской диабетической ассоциации (ADA) [19], Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета (ESC/EASD) по СД, предиабету и ССЗ [20], Ассоциации по СН Европейского общества кардиологов [21], а также ввиду Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД [22], цель лечения СД 2 – снижение сердечно-сосудистого риска. Ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) рекомендованы в качестве терапии 1-й линии (как и агонисты глюкагоноподобного пептида-1) у пациентов с СД 2 и высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Вероятно, результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved (в том числе другие представители класса ингибиторов SGLT2) найдут свое отражение в рекомендациях по ведению больных с ХСН (обновление европейских рекомендаций состоялось в 2021 г.) и смогут участвовать в изменении стратегии лечения пациентов с СН наряду с основными лекарственными препаратами, рекомендованными для этих пациентов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Берингер Ингельхайм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by “Boehringer Ingelheim”. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бондаренко Ирина Зиятовна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iz_bondarenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5178-6029

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0003-2250-5942

✉ **Irina Z. Bondarenko** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: iz_bondarenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5178-6029

Marina G. Bubnova – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Литература/References

- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9. DOI:10.2337/diacare.24.9.1614
- Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009;32(5):915-20. DOI:10.2337/dc08-1709
- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*. 2015;385(9982):2107-17. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61402-1
- Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154-62. DOI:10.1007/s00125-012-2579-0
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002560. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
- Erqou S, Lee CT, Suffoletto M, et al. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):185-93. DOI:10.1093/eurjhf/hfs156
- Parry HM, Deshmukh H, Levin D, et al. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):236-42. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000920
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI:10.1002/ejhf.592
- From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006;119(7):591-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.05.024
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. DOI:10.1056/NEJM198706043162301
- Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart Failure Considerations of Antihyperglycemic Medications for Type 2 Diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1830-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306924
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. DOI:10.1056/NEJMoa1307684
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. DOI:10.1056/NEJMoa1305889
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. DOI:10.1056/NEJMoa1501352
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv728
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
- American Diabetes Association. 2 Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S13-S28. DOI:10.2337/dci19-0066
- Consentino F, Grant P, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1495-503. DOI:10.1002/ejhf.1954
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 2019 [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 9th issue (revised). Clinical guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Endocrinology, 2019 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM221S1

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021



OMNIDOCTOR.RU