

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

E. I. Baranova (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oshepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 362** Бондарев С. А., Ачкасов Е. Е., Смирнов В. В., Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Рыбка Т. Г. **Влияние артериальной гипертензии и других факторов риска на развитие фибрилляции предсердий у спортсменов**
- 371** Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков Вл. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. **Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома**
- 383** Ионин В. А., Заславская Е. Л., Петрищева Е. Ю., Барашкова Е. И., Скуридин Д. С., Филатова А. Г., Баранова Е. И. **Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом?**
- 391** Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Ма И, Борисов Г. И., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. **Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования**
- 400** Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Файзулина Н. М., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А., Филимонов А. Е., Трифонова Е. И., Загромава Т. А., Балаганская М. А. **Сравнительный анализ частоты факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и качества жизни у студентов-первокурсников высших и средних специальных учебных заведений**
- 410** Барсуков А. В., Щербаклова К. А., Мальцев Д. С., Бурнашева М. А., Куликов А. Н. **Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни**

Content:

- 362** Bondarev S. A., Achkasov E. E., Smirnov V. V., Shishkin A. N., Khudyakova N. V., Rybka T. G. **Hypertension and other risk factors of atrial fibrillation in athletes**
- 371** Chulkov V. S., Lenets E. A., Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Minina E. E., Zhdanova O. V. **Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome**
- 383** Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Petrishcheva E. Y., Barashkova E. I., Skuridin D. S., Filatova A. G., Baranova E. I. **Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome?**
- 391** Petrishcheva E. Yu., Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Skuridin D. S., Ma I, Borisov G. I., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. **Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study**
- 400** Kobyakova O. S., Deev I. A., Kulikov E. S., Fayzulina N. M., Pimenov I. D., Starovoytova E. A., Filimonov A. E., Trifonova Y. I., Zagromova T. A., Balaganskaya M. A. **Comparative analysis of the frequency of risk factors for chronic non-communicable diseases and quality of life for the first-year students of higher and secondary special educational institutions**
- 410** Barsukov A. V., Shcherbakova K. A., Maltsev D. S., Burnasheva M. A., Kulikov A. N. **The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension**

Содержание:

- 421 Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Максимов В. Н., Огарков М. Ю. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (ADRB 1, ADRA2B) с ответом на терапию β -адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев
- 431 Праскурничий Е. А., Морозкина И. В. Амбулаторная (маскированная) артериальная гипертензия, регистрируемая у диспетчеров управления воздушным движением в условиях профессиональной деятельности
- 440 Кравчук Е. Н., Неймарк А. Е., Бабенко А. Ю., Гринева Е. Н. Ожирение и COVID-19
- 447 Топузова М. П., Алексеева Т. М., Чайковская А. Д., Терновых И. К., Исабекова П. Ш. Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19
- 462 Циберкин А. И., Кляус Н. А., Сазонова Ю. В., Семенов А. П. Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19
- 468 Коростовцева Л. С., Боцкарев М. В., Шумейко А. А., Кучеренко Н. Г., Бебех А. Н., Горелов А. И., Свиричев Ю. В., Конради А. О. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна?

Content:

- 421 Mulerova T. A., Morozova N. I., Maksimov V. N., Ogarkov M. Yu. The role of the sympathoadrenal system candidate gene (ADRB 1, ADRA2B) polymorphism in the antihypertensive efficiency of β -adrenoblockers in the indigenous Shor people
- 431 Praskurnichiy E. A., Morozkina I. V. Masked hypertension in air traffic controllers at work
- 440 Kravchuk E. N., Neymark A. E., Babenko A. Yu., Grineva E. N. Obesity and COVID-19
- 447 Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Chaykovskaya A. D., Ternovyyh I. K., Isabekova P. Sh. The management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic
- 462 Tsiberkin A. I., Klyaus N. A., Sazonova Yu. V., Semenov A. P. Hypokalemia in hospitalized patients with pneumonia associated with COVID-19
- 468 Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Shumeyko A. A., Kucherenko N. G., Bebekh A. N., Gorelov A. I., Sviryayev Yu. V., Konradi A. O. COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders?



Глубокоуважаемые читатели!

В данном номере журнала продолжается публикация статей, посвященных особенностям течения и лечения различных заболеваний в эпоху пандемии COVID-19. Внимание читателей, несомненно, привлечет обзор М. П. Топузовой с соавторами, посвященный особенностям ведения пациентов с различными неврологическими заболеваниями — инсультом, нервно-мышечными заболеваниями, воспалительными, аутоиммунными и невоспалительными заболеваниями центральной нервной системы — в период пандемии COVID-19. Приведены примеры взаимодействия лекарственных средств для лечения COVID-19 и препаратов для лечения неврологических заболеваний, в том числе антикоагулянтов и антиагрегантов. Обзор Е. Н. Кравчук с соавторами посвящен еще одной важной проблеме — течению коронавирусной инфекции у больных ожирением.

По данным Европейского общества кардиологов, опубликованным в 2020 году, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему лидируют среди причин смертности. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, преждевременная смертность у мужчин и женщин моложе 70 лет во многих странах Европы, в том числе в Российской Федерации, остается высокой, а распространенность ожирения и сахарного диабета в странах Европы продолжает увеличиваться независимо от уровня

доходов на душу населения. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний у больных ожирением, пациентов с метаболическим синдромом обсуждается в ряде публикаций данного номера журнала.

Фундаментальная лекция В. С. Чулкова с соавторами посвящена гендерным особенностям патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома — чрезвычайно распространенного кластера факторов сердечно-сосудистого риска и сахарного диабета 2-го типа.

Ряд оригинальных статей также посвящен проблеме кардиоваскулярной патологии у больных ожирением и пациентов с метаболическим синдромом. В редакционной статье обсуждается возможная роль кардиотрофина-1 в развитии фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. Статья С. А. Бондарева с соавторами посвящена влиянию артериальной гипертензии, ожирения и других факторов риска на развитие фибрилляции предсердий у спортсменов. В когортном ретроспективном исследовании, проведенном в университетской клинике, проанализированы клинические особенности фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией и ожирением. В другом когортном исследовании факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и качества жизни у студентов-первокурсников высших и средних специальных учебных заведений показано, что ожирение и избыточная масса тела лидируют среди метаболических факторов риска.

Редакция журнала выражает надежду, что эти и другие публикации, представленные в данном номере журнала, вызовут интерес у читателей и будут полезны в практической и научной деятельности.

С уважением,

заместитель главного редактора
журнала «Артериальная гипертензия»,
д. м. н., профессор кафедры
терапии факультетской,
директор НИИ сердечно-сосудистых
заболеваний
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова,
заведующая НИЛ метаболического синдрома
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
Е. И. Баранова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Влияние артериальной гипертензии и других факторов риска на развитие фибрилляции предсердий у спортсменов

С. А. Бондарев^{1,2}, Е. Е. Ачкасов¹, В. В. Смирнов²,
А. Н. Шишкин³, Н. В. Худякова³, Т. Г. Рыбка²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бондарев Сергей Анатольевич,
ФГАОУ ВО Первый ГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России,
д. 2–46, ул. Большая Пироговская,
Москва, Россия, 119435.
E-mail: expedition@mma.ru

Статья поступила в редакцию
21.07.19 и принята к печати 19.04.20.

Резюме

Сердечно-сосудистая летальность у спортсменов в 50 % случаев обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых значимую роль занимают нарушения сердечного ритма (НРС), в частности фибрилляция предсердий (ФП). В связи с этим особую значимость приобретает изучение факторов риска ФП в этой группе пациентов. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о взаимосвязи физических нагрузок, артериальной гипертензии, ожирения, нарушений углеводного обмена, генетических аспектов и ФП. Рассмотрены особенности диагностики данного НРС у спортсменов. Обосновано и сформулировано с позиций клинической значимости направление дальнейших исследований. Усовершенствовано патогенетическое обоснование данной проблемы, что открывает новые направления поиска диагностических стратегий ФП у лиц, профессионально занимающихся спортом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, спортсмены, факторы риска, нарушения ритма сердца

Для цитирования: Бондарев С. А., Ачкасов Е. Е., Смирнов В. В., Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Рыбка Т. Г. Влияние артериальной гипертензии и других факторов риска на развитие фибрилляции предсердий у спортсменов. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):362–370. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-362-370

Hypertension and other risk factors of atrial fibrillation in athletes

S. A. Bondarev^{1,2}, E. E. Achkasov¹, V. V. Smirnov²,
A. N. Shishkin³, N. V. Khudyakova³, T. G. Rybka²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

² St Petersburg Pediatric University, St Petersburg, Russia

³ St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sergey A. Bondarev,
Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University),
2–4b, Bol'shaya Pirogovskaya street,
Moscow, 119435 Russia.
E-mail: expedition@mma.ru

Received 21 July 2019;
accepted 19 April 2020.

Abstract

Cardiovascular mortality in athletes in 50% of cases is due to cardiovascular diseases (CVD). Among them heart arrhythmias, in particular atrial fibrillation (AF) comprise a significant part. Therefore, the assessment of risk factors for AF is extremely important in athletes. We summarize the data of recent experimental and clinical studies on the relationship of physical activity, hypertension, obesity, carbohydrate metabolism disorders, genetic aspects and AF. The diagnostic approaches to heart rhythm disorders in athletes are discussed. We also indicate the directions of further research. The pathogenetic rationale for diagnostic strategies for AF in athletes is developed.

Key words: atrial fibrillation, athletes, risk factors, heart rhythm disorders

For citation: Bondarev SA, Achkasov EE, Smirnov VV, Shishkin AN, Khudyakova NV, Rybka TG. Hypertension and other risk factors of atrial fibrillation in athletes. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):362–370. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-362-370

Введение

Проблема сокращения преждевременной смертности и выявление соответствия возможностей сердечно-сосудистой системы уровню тренировочных и соревновательных нагрузок являются основными задачами современной спортивной медицины. Однако вопрос о биологической целесообразности тех или иных изменений сердца в процессе адаптации к мышечной деятельности до настоящего времени не решен. Исследования показывают, что умеренно дозированные физические упражнения способствуют нормализации функционирования органов спортсменов, в то время как перетренированность может повлечь за собой тяжелые последствия [1]. Большинство научных работ указывают на тот факт, что по сравнению с общей популяцией лица, профессионально занимающиеся спортом, имеют двукратный риск внезапной смерти, в 50% случаев обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), среди которых значимую роль занимают нарушения

сердечного ритма (НРС), в частности фибрилляция предсердий (ФП) [1–3]. Данные литературы подтверждают, что у профессиональных спортсменов ФП диагностируется от 2 до 10 раз чаще, чем у пациентов с обычной физической нагрузкой. Кроме того, летальность при развитии тромбоэмболических осложнений вследствие ФП в этой группе больных достигает 6–7% [4, 5]. Вклад данной тахикардии в сердечно-сосудистую смертность не вызывает сомнений. Однако диагностические подходы и факторы риска ФП у спортсменов изучены недостаточно, что способствует усугублению негативного прогноза для жизни; поэтому изучение маркеров, ассоциированных с ФП, позволит расширить существующие представления о причинах преждевременной смертности в этой группе пациентов.

Патогенез ФП у спортсменов

Важнейшим фактором, влияющим на развитие ФП, является физическая нагрузка. Это связано

с тем, что долговременная адаптация спортсменов к двигательной деятельности разной интенсивности сопровождается специфическими морфологическими и функциональными перестройками сердца и сосудов, являющимися субстратом для формирования НРС. Кроме того, особенностью, связанной с ФП в этой группе пациентов, является парасимпатикотония. Ряд работ показал, что более чем в 68 % случаев ФП у спортсменов связана с гипертонусом блуждающего нерва [6–8], который способен инициировать данную тахикардию путем создания макрореактивного увеличения дисперсии предсердного рефрактерного периода [6, 9]. Причинами изменений вегетативной нервной системы могут быть усиление барорефлекторной регуляции и повышение чувствительности к ацетилхолину в результате подавления регуляции G-сигнальных протеинов, что представляется особенно важным для возникновения и поддержания ФП, вызванной длительными упражнениями на выносливость [10]. L. Mont и соавторы в своей работе (2008), проведенной на основании обследования 1160 мужчин, показали, что у действующих атлетов по сравнению с лицами, ведущими сидячий образ жизни, ФП развивается в 5 раз чаще. Это обстоятельство ученые объяснили более высокими значениями массы миокарда, размеров левого предсердия, толщины миокарда левого желудочка и ваготонией, выявленными в основной группе [11]. Вышеуказанные данные согласуются с результатами проспективного исследования “Kasper”, проведенного у 52755 спортсменов [12]. Многие исследователи отмечают высокую распространенность ФП в первую очередь у лиц, тренирующих качество выносливости в высокодинамичных, высокоинтенсивных видах спорта, таких как марафонский бег, биатлон, спортивное ориентирование, лыжные гонки. В этой группе пациентов ФП выявляется в 5–10 % случаев [13–15]. Экспериментальным подтверждением взаимосвязи ФП и интенсивности физической нагрузки является работа S. Baldesberger и соавторов (2008), в которой показаны значимые различия в частоте выявления данного НРС. Так, у велосипедистов ФП диагностирована в 10 % случаев, тогда как у гольфистов не было зарегистрировано ни одного пароксизма [12].

Кроме того, в большинстве работ отмечается четкая связь развития ФП с количеством часов занятий в год и длительностью физических нагрузок. Значимыми в отношении риска развития аритмии являются занятия более 10 часов в неделю на протяжении не менее 10 лет. Установлена связь между формированием ФП и степенью дилатации левого предсердия и количеством часов тренировок за период спортивной карьеры. Экспериментально подтверждено

увеличение объема левого предсердия на 24 % от исходных значений у спортсменов, занимающихся менее 1500 часов, на 40 % при физической нагрузке от 1500 до 4500 часов, на 83 % при длительности тренировок более 4500 часов [4, 5, 11, 16]. Объяснением данного факта являются особенности работы сердечно-сосудистой системы спортсменов, характеризующиеся выраженной ваготонией, нагрузкой объемом с последующим развитием гипертрофии и дилатации камер сердца, служащих основой НРС [12, 17]. Однако неоднозначные результаты получены при проспективном анализе, выполненном L. Mont и соавторами (2008) и проведенном с участием более чем 4 тысяч обследованных спортсменов с ФП и лиц с ФП, ведущих малоподвижный образ жизни. Примечательно, что значимых различий в степени гипертрофии и дилатации левого желудочка, дилатации левого предсердия у пациентов выявлено не было [11]. Вероятно, данное обстоятельство в группе сравнения может быть объяснено наличием заболеваний, ассоциированных с гиподинамией и их влиянием на морфофункциональные параметры сердца. Кроме того, в этом же исследовании выявлено, что для спортсменов характерно развитие пароксизмальной формы ФП. Однако данный факт требует дополнительных широкомасштабных исследований и наблюдений, поскольку лица с постоянной формой ФП не были включены в вышеуказанную научную работу, а также они не способны выполнять длительные физические нагрузки, что ограничивает возможность их участия в ряде экспериментов.

Генетическая детерминированность ФП у спортсменов

Несомненно, важнейшее место среди немодифицируемых факторов риска ФП играет генетическая детерминированность. В частности, получены данные, отражающие взаимосвязь аритмии с мутацией в генах, кодирующих развитие гипертрофической кардиомиопатии — PRKAG, синдрома тахикардии — брадикардии — ADRB1, выработку предсердного натрийуретического гормона, активность натриевых каналов SCN5A, а также калиевых каналов мембран кардиомиоцитов [17–20]. С позиции американских исследователей клиники Mayo, роль генетических факторов является ведущей в формировании НРС у спортсменов [21]. Одной из недавно выявленных учеными причин внезапной смерти явилось наличие мутаций в гене триадины. С патологией триадиновых рецепторов, отвечающих за токи кальция, связывают возможность развития жизнеопасных желудочковых НРС. В связи с этим фактом вышеуказанные нарушения рассматриваются в качестве новой генетической основы формирования рецессивно насле-

дуемого синдрома удлинённого интервала QT 1-го типа. Данные, полученные M. J. Ackermann, показали, что RyR2-мутация является основной причиной развития катехоламинергических желудочковых тахикардий у лиц молодого возраста на фоне физического или психоэмоционального стресса. Также в качестве одного из факторов развития удлинённого QT интервала 2-го типа сегодня рассматривается патология гена, контролирующего нервно-мышечную симпатическую иннервацию во время сна HL/NS 70302 [22]. Однако полученные данные требуют дальнейших подтверждений в связи с не до конца изученной ролью влияния физических нагрузок на генотип спортсмена.

Роль артериальной гипертензии в развитии ФП у спортсменов

Известно, что одной из причин, предрасполагающих к развитию ФП, является артериальная гипертензия (АГ). Интенсивные занятия спортом не исключают вероятности развития АГ у спортсмена, несмотря на то, что высокую физическую активность считают фактором первичной профилактики этой патологии. По данным исследований, проведенных под руководством А. В. Смоленского (2015), распространенность АГ среди спортсменов молодого возраста (до 35 лет) составляет 5,6 % [23]. Развитию АГ в этой группе пациентов, помимо факторов риска, характерных для всей популяции, способствуют высокий уровень потребления натрия, частые стрессы (в том числе во время спортивных соревнований), в ряде случаев — злоупотребление алкоголем, использование допинг-препаратов. Аналогичные данные получены при изучении состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) в группах подростков-спортсменов и не спортсменов: показано двукратное увеличение частоты выявления АГ у первых [24–26]. По мнению исследователей, формирование АГ у этих пациентов в первую очередь обусловлено воздействием тахикардии, дневной симпатикотонии, перегрузкой объемом, развитием диастолической дисфункции желудочков, впоследствии приводящих к патологическому ремоделированию миокарда и ФП [6, 9, 27, 28]. Однако на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос, является ли АГ, развивающаяся непосредственно во время спортивной нагрузки, фактором риска гипертонической болезни, и не уточнена ее взаимосвязь с формированием кардиосклероза [29].

Фиброзная дегенерация миокарда у спортсменов

Экспериментально доказано, что ключевая роль в миокардиальной перестройке принадлежит кардиальным фибробластам. Функция данных клеточ-

ных структур модулируется различными факторами, такими как механическое растяжение, уровень кислорода, кроме того, изменениями метаболизма экстраклеточного матрикса, процессами клеточной пролиферации и миграции, а также высокими значениями провоспалительных цитокинов, факторов роста, вазоактивных пептидов и гормонов [30, 31]. Активированные кардиальные фибробласты трансформируются в миофибробласты, синтезирующие коллаген и другие белки экстраклеточного матрикса, осаждающиеся в интерстициальном пространстве с последующим формированием фиброза [32]. В недавних исследованиях продемонстрировано, что сердечные фибробласты претерпевают ремоделирование во время тахикардии [33]. Увеличение фиброза предсердия и легочных вен способствует блокированию проводимости, возвратному возбуждению и возникновению триггерной активности [34–36]. В. Benito (2011) в своем исследовании подтверждает, что для спортсменов всех возрастных групп характерно формирование дегенерации миокарда предсердий и желудочков на фоне увеличения продукции профибротических маркеров: фибронектина 1, проколлагена 1 и 3, трансформирующего фактора роста В1, матриксной металлопротеиназы 2, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1. По мнению ряда авторов, у спортсменов процессы фиброобразования усилены и ускорены [28, 37, 38]. Доказано, что уровень профибротических факторов тем выше, чем больше спортивный стаж и возраст атлета [39]. Аналогичные данные получены А. Wolk и соавторами (2014) при обследовании 45 элитных спортсменов с ФП. У этих больных был подтвержден выраженный фиброз миокарда по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также выявлен повышенный уровень профибротического фермента металлоэластазы в сравнении с идентичной группой лиц, не занимающихся спортом [5]. Кроме того, в исследованиях J. Drezner (2016), С. А. Бондарева и соавторов (2017) также указывается на высокую степень фиброзной дегенерации миокарда желудочков и предсердий у атлетов при выполнении МРТ с гадолинием [40, 41].

Нарушения обмена у спортсменов с ФП

Проблема избыточной массы тела для спортсменов порой не менее актуальна, чем для лиц с малоподвижным образом жизни. Несбалансированность питания, употребление высококалорийных продуктов и добавок, прием ряда медикаментов, формирование определенных пищевых привычек с отсутствием последующего сокращения калоража после окончания карьеры способствуют формированию ожирения. Согласно масштабным профилактиче-

ским обследованиям в США, распространенность этой патологии среди молодых физкультурников — 23,5 % [42, 43]. Наиболее актуальна эта проблема для атлетов, закончивших карьеру, у которых ожирение выявляется в 3 раза чаще, чем в популяции. Избыточная масса тела посредством хронического системного воспаления напрямую связана с формированием структурного ремоделирования и интерстициального фиброза миокарда предсердий, сопровождающегося изменением электрофизиологических свойств кардиомиоцитов с последующим развитием и/или прогрессированием ФП [44, 45]. Экспериментально доказано, что абдоминальный жир метаболически активен за счет свободных жирных кислот и вырабатываемых им многочисленных цитокинов, которые запускают активацию профибротических компонентов, как напрямую, так и опосредованно, путем развития инсулинорезистентности.

Наряду с проблемой избыточной массы тела важным фактором риска возникновения ФП у спортсменов являются нарушения углеводного обмена, развитию которых в первую очередь способствует регулярное использование высокоэнергетического питания и применение стероидов [24, 46–48]. Гипергликемия и гиперинсулинемия усиливают пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов, способствуя структурной перестройке миокарда и сосудистого русла. Гиперинсулинемия также активизирует симпатoadреналовую систему, приводящую к вазоконстрикции и увеличению сердечного выброса, увеличивает синтез триглицеридов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности в печени, повреждающих интиму артерий, активизирует ренин-ангиотензиновую систему, таким образом, увеличивает общее периферическое и почечное сосудистое сопротивление, нарушает трансмембранные ионообменные механизмы, вызывая электролитный дисбаланс, увеличивает реабсорбцию натрия и воды [49]. Вышеуказанные изменения как напрямую, так и опосредованно могут потенцировать аритмогенный эффект.

Таким образом, для спортсменов характерны модифицированные факторы риска ФП, такие как чрезмерная физическая активность, АГ, ожирение, нарушения углеводного обмена, и немодифицированные — генетическая предрасположенность. Согласно результатам исследований последних лет, вышеуказанные состояния ассоциированы с вегетативной дисфункцией, нагрузкой объемом с последующим развитием гипертрофии и дилатации камер сердца, служащих основой данного НРС, однако недостаточность и неоднозначность экспериментальных данных требуют проведения дальнейших широкомасштабных исследований.

Обследование спортсменов с ФП

Для диагностики ФП у спортсменов проводятся тщательный сбор анамнеза и жалоб, оценка вегетативного баланса и факторов риска, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ) с оценкой диастолической функции желудочков, нагрузочные пробы, МРТ сердца с анализом степени фиброзной дегенерации миокарда, а также медико-генетические исследования. Несмотря на большие возможности клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, выявление ФП в профессиональном спорте сопряжено с большими сложностями. В ряде случаев это связано с асимптоматическим течением данной тахикардии, поздним обследованием, психологическими особенностями личности спортсменов (отрицание болезни, нежелание проходить полноценное медицинское освидетельствование, сокрытие жалоб, характерных для НРС, и данных о ранее установленном диагнозе и другое). Однако краеугольным камнем является проблема «нормы» морфофункциональных параметров кардиоваскулярной системы, которая отождествляется со среднестатистическими показателями, в связи с чем подвергается резкой критике. Согласно мнению ряда авторов, у спортсменов на сегодняшний день целесообразно рассматривать ЭхоКГ-показатели на уровне референсных величин, указанных в таблице [50].

Отклонения числовых значений выше указанных величин предложено трактовать как дилатацию полостей сердца. Появление признаков нарушения релаксации миокарда, зарегистрированных методом постоянно-волнового доплеровского исследования, тканевой доплерографии, рекомендовано рассматривать как компонент ремоделирования предсердий [6, 40, 41].

Согласно указаниям Европейского общества превентивной кардиологии, принятая классификация АГ распространяется в том числе и на спортсменов. Таким образом, к соревнованиям без ограничений могут быть допущены спортсмены с высоким нормальным давлением (менее 140/90 мм рт. ст.) при соблюдении общих рекомендаций по диете и образу жизни и/или получающие антигипертензивные средства [50].

На сегодняшний день у спортсменов предложено клинически значимыми считать пароксизмы ФП длительностью 5 минут и более [9, 43], что требует соответствующих подходов в диагностике. Как известно, основными методами регистрации ФП являются регистрация ЭКГ в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ. Особенностью течения ФП для спортсменов является высокая ве-

Таблица

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ЗДОРОВЫХ СПОРТСМЕНОВ ПО ДАННЫМ РАЗЛИЧНЫХ АВТОРОВ
(АДАПТИРОВАНО ПО PELLICCIA ET AL. [50])**

Автор	Год исследования	n	Вид спорта	Параметр	Пол	Средние значения	Максимальные отклонения
Pelliccia и др.	1999	1309	С	ДЛЖД, мм	м	55	70
Whyte и др.	2004	442	Сл	ДЛЖД, мм	ж	49	65
Pelliccia и др.	1996	600	Сл, С	ДЛЖД, мм	ж	49	66
Makan и др.	2005	900	В	ДЛЖД, мм	м, ж, подростки	51	60
Spirito и др.	1994	947	С, К, Сл, В	ТМЛЖД, мм	м	10	16
Rawlins и др.	2010	440	В	ТМЛЖД, мм	м, чернокожие	9,5	13
Sharma и др.	2001	720	В, Сл	ТМЛЖД, мм	м, ж, подростки	9,5	12
Basavarajaiah и др.	2008	300	Сл, В	ТМЛЖД, мм	м, чернокожие	11,5	16
Caselli и др.	2015	1145	С, Сл, К, В	М ЛЖ/ппт, г/м ²	м, ж	103	146
Finocchiaro и др.	2016	1083	С, Сл	М ЛЖ/ппт, г/м ²	м ж	101 83	143 117
Pelliccia и др.	2005	1777	С, Сл, К, В	ЛЖ пер-зад мм	м ж	37 32	50 45
D'Andrea и др.	2010	650	Сл, В	КДО, мл/м ²	м ж	28 26	36 33
Pelliccia и др.	2010	2317	Сл, В	Д Ao, мм	м ж	32 28	40 34
D'Andrea	2010	615	Сл, В	Нис Д Ao, мм	м	28	34
Caselli и др.	2015	1145	Сл, К, В	ФВ ЛЖ, % Е/А ТД е септ, см/с ТД е'/а' септ, см/с Е/е' септ, см/с ТД е' лат, см/с ТД е'/а' лат, см/с Е/е' лат, см/с	м и ж	64 1,93 13,8 2,04 6,4 15 1,45 5,8	55 1,3 10,3 1,23 8,5 9 1,2 8,0
D'Andrea и др.	2013	650	Сл, В	ДПЖД баз, мм ДПЖД сред, мм ДПЖ прод, мм	м ж м ж м ж	43,5 39 34 32 89 82	55 49 47 43 109 100
D'Ascenzi и др.	2016	1009	Сл, С, В, К	П ПЖ д, см ² П ПЖс, см ² П ПП, см ²	м ж м ж м ж	25,1 19,3 12,1 9 18,9 14,8	33 27 18 14 18 14

Примечание: С — смешанная направленность тренировочной нагрузки; К — координационный вид спорта; Сл — силовой вид спорта (тяжелая атлетика); В — вид спорта, тренирующий качество выносливости; ДЛЖД — диастолический размер левого желудочка; ТМЛЖД — толщина миокарда левого желудочка в диастолу; М ЛЖ/ппт — масса левого желудочка к площади поверхности тела; ЛЖ пер-зад — передне-задний размер левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка; Д Ao — диаметр корня аорты; Нис Д Ao — нисходящий диаметр аорты; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е/А — соотношение пиков Е и А медленного и быстрого наполнения левого желудочка; м — мужчина; ж — женщина; ТД е' септ/лат — тканевая доплерография, пик е' в септальной/латеральной точке митрального клапана; П ПЖД — площадь правого желудочка в диастолу; П ПЖс — площадь правого желудочка в систолу; П ПП — площадь правого предсердия.

роятность развития пароксизмов непосредственно во время или после тренировок или соревнований. Возможность регистрации тахикардии и ее интерпретация специалистом в данных условиях могут быть обеспечены лишь с помощью телемедицинских технологий. Данные диагностические мероприятия внесены в американские и европейские рекомендации по ведению спортсменов [40, 51]. Кроме того, экспертами Американского общества спортивной медицины (2016) врачу рекомендовано принимать индивидуальное решение в отношении каждого спортсмена в любом возрасте (в том числе младше 25 лет) с целью профилактики внезапной аритмической смерти. При такой позиции помимо ЭКГ ожидается выполнение в 19 % случаев нагрузочного тестирования, в 5 % — суточного мониторинга, в 5 % — ЭхоКГ, в 1 % — катетеризации сердца и МРТ. Экспериментально установлено, что вышеуказанный объем обследования спортсменов за последние годы позволил снизить смертность с 4 % на 10000 человек до 0,4 % [40, 52].

Заключение

Таким образом, чрезмерная физическая активность, АГ, ожирение, нарушения углеводного обмена и генетическая предрасположенность через различные точки приложения вносят свой вклад в формирование ФП у спортсменов. Однако отсутствие полного понимания механизмов, с помощью которых реализуется проаритмический эффект, а также сложности диагностики ФП вносят вклад в сердечно-сосудистую летальность. Неоднозначность и недостаточность полученных к настоящему моменту результатов исследований и отсутствие единого консенсуса по проведению диагностических мероприятий НРС требуют дальнейшего экспериментального изучения условий реализации и возможностей модуляции неблагоприятных факторов риска ФП и совершенствования тактик ведения пациентов в профессиональном спорте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Колос И. П., Лидов П. И., Смоленский А. В., Ардашев А. В., Балыкова В. А. и др. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(6):1–57. [Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, Smolensky AV, Ardashev AV, Dalykova VA et al. National recommendations on the admission of athletes with disabilities from the cardiovascular system to the training — competitive process. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(6):1–57. In Russian].

2. Frost L, Frost P, Vestergaard P. Work related physical activity and risk of a hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Occup Environ Med.* 2005;62(1):49–53. doi:10.1136/oem.2004.014266
3. Heiddbuchel H, Ann W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):67–72. doi:10.1016/j.ijcard.2005.02.043
4. D'Silva A, Papadakis M, Sharma S. Cardiac arrest during competitive sports. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1461–1462.
5. Drca N, Wolk A, Jensen-Ustad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart.* 2014;100(13):1037–1042.
6. Matthias W, Laurent R, Hildegard T. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in non elite athletes. *Am J Cardiol.* 2011;15(108):580–585. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.086
7. Aguilar M, Nattel S. Taking the pulse of atrial fibrillation: a practical approach to rate control. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1526–1530. doi:10.1016/j.cjca.2018.07.015
8. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, Hlatky MA, Ashley EA. Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):276–286. doi:10.7326/0003-4819-152-5-2010-03020-00005
9. Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, Malhotra A, Steriotis A, Millar L et al. Female athlete appropriate scaling to body size may resolve diagnostic conundrums cardiovascular imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017;10(12):1532–1533.
10. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Ya et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):68–77. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.091
11. Mont L, Tamborero D, Elosua R. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace.* 2008;10(1):15–20. doi.org/10.1093/europace/eum263
12. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candidas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J.* 2008;29(1):71–80. doi:10.1093/eurheartj/ehm555
13. Sharma S. Reloaded: searching for the perfect dose of exercise? *Davos Congressos. Materials of Congress.* 2018;789;4. doi:10.1249/MSS.00000000000002116
14. Bosomworth N. Atrial fibrillation and physical activity: should we exercise caution? *Can Fam Physician. Le Médecin de Famille Canadien.* 2015;61(12):1061–1069.
15. Bosomworth NJ. Clinical review atrial fibrillation and physical activity Should we exercise caution? *Can Fam Physician.* 2015;61(12):1061–1070. doi:10.31031/RISM.2019.05.000618
16. Graff-Iversen S. Atrial fibrillation, physical activity and endurance training. *Europace.* 2009;11(1):11–17. doi:10.4045/tidsskr.11.0567
17. Mont L, Pelliccia A, Sharma Sh, Biffi A, Borjesson M, Brugada J et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by AHA, HRS, and SOLAECE. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;10(10):1–29. doi:10.1093/europace/euw243
18. Tillman C. CSU Does endurance exercise cause atrial fibrillation in women? *Int J Cardiol.* 2015;184:431–432. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.018
19. Заславская Е. Л., Ионин В. А., Нифонтов С. Е., Морозов А. Н., Яшин С. М., Баранова Е. И. и др. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета-1 — факторы риска фибрилляции предсердий

- у пациентов с метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292. [Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, Morozov AN, Yashin SM, Baranova EI et al. Epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta-1 — risk factors for atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):281–292. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292. In Russian].
20. Sperelakis N. Cell. Physiology source book: essentials of membrane biophysics. Fourth Edition. 2012. 957 p.
21. Baggish AL, Ackerman MJ, Lampert R. Competitive sport participation among athletes with heart disease: a call for a paradigm shift in decision making. *Circulation*. 2018;137(18):1988–1989. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033239
22. Ackermann MJ. Cardiac channelopathies. [Electronic resource]. URL: www.mayo.edu/research/labs/sudden-death-genomics/research/cardiac-channelopathies.
23. Смоленский А. В., Золичева С. Ю., Михайлова А. В., Камаев К. А., Колбая Л. И. Морфофункциональные отличия юных гребцов с повышенным уровнем артериального давления. *Физиол. чел.* 2010;36(4):107–110. [Smolensky AV, Zolichova SYu, Mikhailova AV, Kamaev K. A., Kolbaya L. I. Morphofunctional differences of young rowers with an increased level of arterial pressure. *Fiziologiya Cheloveka = Human Physiology*. 2010;36(4):107–110. In Russian].
24. Kempen V. Licensee validation of a model investigate the effects of modifying cardiovascular disease (CVD) risk factors of the burden of CVD: the Rotterdam ischemic heart disease and stroke computer simulation (RISC) model. *Biomed Central Ltd*. 2012. 158 p. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-54-58
25. Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В., Антоненко Н. В., Петухова Е. А. Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):543–554. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551. [Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV, Antonenko NV, Petukhova EA. Renal function in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation: interrelations with systemic fibrosis, inflammation and contractility of the myocardium. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):543–554. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551. In Russian].
26. Садыкова Д. И., Лутфуллин И. Я. Эссенциальная артериальная гипертензия у спортсменов. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(6):927–931. doi:10.17816/KMJ2108. [Sadykova DI, Lutfullin IYa. Essential arterial hypertension in athletes. *Kazan Med J*. 2012;93(6):927–931. doi:10.17816/KMJ2108. In Russian].
27. Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors — a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(1):100–105. doi:10.1097/HJR.0b013e32833226be
28. Finocchiaro G, Sharma S, Sheppard M. Unravelling the mystery behind sudden death in the young: a wake up call for nationwide autopsy-based approach. *Europace*. 2018;20(F12): f273. doi:10.1093/europace/eux334
29. Niebauer J, Borjesson M, Carre F, Caselli S, Palatini P, Quattrini F et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2018;39(40):3664–3671. doi:10.1093/eurheartj/ehy511
30. Keeley EC, Mehra B, Janardhanan R, Salerno M, Hunter JR, Burdick MM et al. Elevated circulating fibrocyte levels in patients with hypertensive heart disease. *Hypertens*. 2012;30(9):1856–1861. doi:10.1097/HJH.0b013e32835639bb
31. Sullivan KE, Black LD. The role of cardiac fibroblasts in extracellular matrix-mediated signaling during normal and pathological cardiac development. *J Biomech Eng*. 2013;135(7):71001. doi:10.1115/1.4024349
32. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):568–575.
33. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Natte S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial re-modeling. *Cardiovasc Res*. 2007;76(3):442–452. doi:10.1016/j.cardiores.2007.07.013
34. Chou CC, Nihei M, Zhou Sh, Tan A, Kawase A, Macias ES et al. Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation*. 2005;111(22):2889–2897. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.498758
35. Tanaka K. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res*. 2007;101(8):839–847. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.153858
36. Коваль С. Н., Снегурская И. А. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики. *Артериальная гипертензия*. 2016;15(49):61–69. doi:10.26641/2307-0404.2017.2.109825. [Koval SN, Snegurskaya IA. Atrial fibrillation risk factors and unsolved problems of its prevention. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;15(49):61–69. doi:10.26641/2307-0404.2017.2.109825. In Russian].
37. Василенко В. С., Семенова Ю. Б. Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии у высококвалифицированных спортсменов. *Педиатр*. 2013;4(2):57–61. doi:10.17816/PED4257-61. [Vasilenko VS, Semenova YB. Pathogenetic mechanisms of development of stressor cardiomyopathy in highly skilled athletes. *Pediatrician*. 2013;4(2):57–61. doi:10.17816/PED4257-61. In Russian].
38. Балыкова Л. А., Ивянский С. А., Щекина Н. В. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;6:48–54. [Balykova LA, Ivyansky SA, Shchekina NV. Hypertension in children-athletes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;6:48–54. In Russian].
39. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011;123(1):13–22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029181
40. Drezner JA, O'Connor FG, Harmon KG, Fields KB, Asplund CA, Asif IM et al. AMSSM Position statement on cardiovascular preparticipation screening in athletes: current evidence, knowledge gaps, recommendations, and future directions. *Clin J Sport Med*. 2016;26(5):347–361. doi:10.1249/JSR.0000000000000296
41. Бондарев С. А., Смирнов В. В., Шаповалова А. Б., Худякова Н. В. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений в миокарде при стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. *Медицина. Теория и практика*. 2017;2(1):3–7. [Bondarev SA, Smirnov VV, Shapovalova AB, Khudyakova NV. Drug correction of metabolic disorders in myocardium with stressful cardiomyopathy due to chronic psycho-emotional overstrain. *Medicine. Theory and practice*. 2017;2(1):3–7. In Russian].
42. Drazin MB. Managing the adolescent athlete with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(3):139–163. doi:10.1016/j.pcl.2010.02.003
43. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002;105(8):944–949. doi:10.1161/hc0802.104534

44. Ito K, Date T, Kawai M, Nojiri A, Narui R, Hioki M et al. Morphological change of left atrium in obese individuals. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):117–119. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.037
45. Munger T, Dong Y, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9):851–860. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.042
46. Stiefel EC, Field L, Replogle W, McIntyre L, Igboechi O, Savoie FH. The prevalence of obesity and elevated blood pressure in adolescent student athletes from the state of Mississippi. *Orthop J Sports Med.* 2016;4(2):476–483. doi:10.1177/2325967116629368
47. Григоричева Е. А., Мельников И. Ю. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Артериальная гипертензия. 2013;19(2):178–183. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-178-183. [Grigoricheva EA, Melnikov IYu. Heart rate variability and endothelial function in individuals with isolated hypertension and in combination with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19(2):178–183. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-178-183. In Russian].
48. Baggish L. Athletic left atrial dilation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(7):763–765. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.031
49. Беляева О. Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.05. СПб, 2011:1–35. [Belyaeva OD. Metabolic syndrome in patients with abdominal obesity: clinical and molecular genetic aspects: Thesis: 14.01.05. SPb, 2011:1–35. In Russian].
50. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1949–1969. doi:10.1093/eurheartj/ehx532
51. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J.* 2010;31(2):243–259. doi:10.1093/eurheartj/ehp473
52. Koopman P, Nuyens DC, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13(10):1386–1393. doi:10.1093/europace/eur142

Информация об авторах

Бондарев Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический университет» Минздрава России; e-mail: sabondarev@yandex.ru; ORCID: 0000–0003–3912–4003;

Ачкасов Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; e-mail: 2215.g23@rambler.ru; ORCID: 0000–0001–9964–5199;

Смирнов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический университет» Минздрава России; e-mail: vs@tdom.biz; ORCID: 0000–0002–0253–4132;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: alexshishkin@bk.ru; ORCID: 0000–0001–5111–2131;

Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: natalia_temnaja@mail.ru; ORCID: 0000–0003–0187–0457;

Рыбка Татьяна Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический университет» Минздрава России; e-mail: tgrspb@mail.ru; ORCID: 0000–0001–5552–0554.

Author information

Sergey A. Bondarev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov University, Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, St Petersburg Pediatric University; e-mail: sabondarev@yandex.ru; ORCID: 0000–0003–3912–4003;

Evgeniy E. Achkasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Professor, Surgery Department, Sechenov University; e-mail: 2215.g23@rambler.ru; ORCID: 0000–0001–9964–5199;

Viktor V. Smirnov, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy with the Course and Endocrinology, St Petersburg Pediatric University; e-mail: vs@tdom.biz; ORCID: 0000–0002–0253–4132;

Aleksandr N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, the Department of Therapy, St Petersburg State University; e-mail: alexshishkin@bk.ru; ORCID: 0000–0001–5111–2131;

Natalya V. Khudyakova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy, St Petersburg State University; e-mail: natalia_temnaja@mail.ru; ORCID: 0000–0003–0187–0457;

Tatyana G. Rybka, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, St Petersburg Pediatric University; e-mail: tgrspb@mail.ru; ORCID: 0000–0001–5552–0554.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-005.8

Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома

**В. С. Чулков, Е. А. Ленец, Вл. С. Чулков,
Е. С. Гаврилова, Е. Е. Минина, О. В. Жданова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:
Чулков Василий Сергеевич,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092
Тел.: 8(351)253–69–11
E-mail: vschulkov@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
17.10.19 и принята к печати 05.03.20.*

Резюме

Научный и практический интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) на сегодняшний день определяется его широким распространением. Формирование МС зависит от влияния различных факторов (возраст, раса, социально-экономический статус, уровень физической активности, культурное развитие, рацион питания, генетический фон и уровень образования). Традиционно оценка МС и риска сердечно-сосудистых заболеваний, помимо клинических характеристик, включает анализ общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также уровней глюкозы и инсулина. В дополнение к различным индексам инсулинорезистентности (НОМА-IR, Саго), активно изучаются такие системные биомаркеры, как высокочувствительный С-реактивный белок, лептин и адипонектин, объединяющие воспаление и ожирение, а также потенциально являющиеся прогностическими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и суррогатными точками оценки эффективности лечебных и профилактических стратегий. В данной статье рассматривается гендерная специфика МС и его ключевых компонентов МС, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия, с учетом различных подходов международных рекомендаций, национальных и региональных особенностей. Каждый из компонентов проанализирован с позиции гендерных различий таким образом, чтобы впоследствии проводить персонализированную профилактику и терапию МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия

Для цитирования: Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков Вл. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382

Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome

V.S. Chulkov, E.A. Lenets, V.I.S. Chulkov,
E.S. Gavrilova, E.E. Minina, O.V. Zhdanova
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:
Vasiliy S. Chulkov,
South Ural State Medical University,
64 Vorovsky street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
Phone: 8(351)253-69-11
E-mail: vschulkov@rambler.ru

Received 17 October 2019;
accepted 5 March 2020.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is widespread which explains high relevance of the topic. The MS development depends on various factors (age, race, social and economic status, level of physical activity, cultural development, diet, genetic background and educational level). Traditionally, the MS assessment and cardiovascular risk stratification includes measurement of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, as well as glucose and insulin levels. Some other factors are being investigated and might serve as the surrogate endpoints for the effectiveness of treatment and prevention strategies in addition to insulin resistance indices (HOMA-IR, Caro). These include some systemic biomarkers such as highly sensitive C-reactive protein, leptin and adiponectin, which mediate the link between inflammation and obesity, as well as potentially prognostic markers of cardiovascular diseases. The paper considers the gender specificity of the MS and main components of the MS, such as hypertension, insulin resistance, obesity, and dyslipidemia. We review different approaches of international guidelines and specific regional and national characteristics and analyze gender-related peculiarities of each component of the MS in order to justify an individualized choice of management approach.

Key words: metabolic syndrome, cardiovascular risk, hypertension, insulin resistance, obesity, dyslipidemia

For citation: Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VI, Gavrilova ES, Minina EE, Zhdanova OV. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер метаболических изменений, который включает артериальную гипертензию (АГ), центральное ожирение, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию и повышенный плазменный уровень глюкозы — все это служит факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Общая распространенность МС возрастает в основном по причине глобальной эпидемии ожирения, а региональные различия зависят от воз-

раста, пола, генетических факторов, географического положения, социально-экономического статуса, уровня образования и критериев, используемых для диагностики [3, 4]. Известно, что существуют гендерные различия в заболеваемости, патогенезе, клинических проявлениях и лечении ССЗ [5, 6], и аналогично МС имеет свои особенности течения у мужчин и женщин. В представленном обзоре мы рассматриваем гендерные особенности эпидемиологии и патофизиологии МС с акцентом на отдельные компоненты и его влияние на ССЗ у обоих полов.

Метаболический синдром, определение

МС — это синдром, характеризующийся сочетанием нескольких факторов риска развития ССЗ и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Исторически синдром имеет множество других названий, включая «синдром инсулинорезистентности» [7], «синдром Х» [8], «гипертриглицеридемическая талия» [9] и «смертельный квартет» [10]. Этот синдром был первоначально описан G. M. Reaven в 1988 году [7], с тех пор некоторые организации и профессиональные сообщества дали ряд формулировок определения МС, которые можно использовать для постановки клинического диагноза.

Инсулинорезистентность играет важную роль в патофизиологии МС [7] и является ключевым компонентом всех определений. Помимо ССЗ и СД 2-го типа, пациенты с МС, по-видимому, подвержены другим состояниям, таким как неалкогольная жировая болезнь печени, холестериновые желчные камни, бронхиальная астма, нарушение дыхания во время сна, некоторые формы рака, у женщин — синдром поликистозных яичников [11].

Первые диагностические критерии для МС были предложены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1998 году [12]. МС был определен как нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе или СД и/или инсулинорезистентность вместе с двумя или более перечисленными компонентами: повышенное артериальное давление (АД) ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в плазме ($\geq 1,7$ ммоль/л) и/или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($< 0,9$ ммоль/л для мужчин; $< 1,0$ ммоль/л для женщин), центральное ожирение (для мужчин соотношение окружности талии (ОТ) и бедер более 0,90; для женщин соотношение ОТ и бедер более 0,85 и/или индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/ч).

Другие компоненты МС, такие как гиперурикемия, коагуляционные нарушения, повышение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, были признаны необязательными для постановки диагноза [12]. В 1999 году Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR) предложила модифицировать критерии диагностики МС, опубликованные ВОЗ, с тем, чтобы использовать их только у лиц без СД. EGIR определяла наличие МС у лиц без СД по выявлению резистентности к инсулину или гиперинсулинемии натощак (больше, чем 75-й процентиль населения) и два других критерия из группы: наличие гипергликемии, АГ (систолическое/диастолическое АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или

лечение АГ), дислипидемия, центральное ожирение (измерение ОТ). Гипергликемия определялась как содержание глюкозы в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (108 мг/дл) или нарушение толерантности к глюкозе у лиц без СД. СД 2-го типа был исключен из определения, поскольку измерение резистентности к инсулину в этой группе встретило ряд трудностей. В отличие от позиции ВОЗ, микроальбуминурия не была признана обязательным критерием для диагностики МС [13].

Эксперты NCEP-АТР предложили клинически более подходящее определение для МС в 2001 году [14]. МС, по критериям NCEP-АТР, диагностируется по наличию трех или более компонентов: абдоминальное ожирение (АО) (ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин), повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), низкий уровень холестерина ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин), повышенное АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.) и нарушение уровня глюкозы натощак (глюкоза натощак $\geq 6,1$ ммоль/л). Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови подверг изменению это определение в 2005 году, снизив порог для уровня глюкозы натощак от 6,1 до 5,6 ммоль/л и ОТ для некоторых групп населения (из Южной Азии, Китая, Японии и других стран Азии) до ≥ 90 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, поскольку эти группы населения предрасположены к МС с умеренным увеличением ОТ [2].

Международная федерация диабета (IDF) предложила пересмотреть определение АТР III в 2005 году, при этом АО стало считаться обязательным критерием для постановки диагноза [15]. Основанием для этого было то, что АО находилось в сильной корреляции с другими компонентами МС, особенно с резистентностью к инсулину. Члены IDF также предложили изменить определение АО с целью создания термина, который может быть использован во всем мире вне зависимости от этнического происхождения пациента. Помимо ожирения, другие критерии диагностики МС были аналогичны АТР III.

В 2005 году Международная федерация диабета (IDF) и Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови (АНА/ННЛБИ) попытались объединить различные клинические определения [16]. Несмотря на эти усилия, их рекомендации имели различия, связанные с ОТ. Международная федерация диабета отказалась от требований ВОЗ по инсулинорезистентности, но выбрала АО обязательным из пяти факторов, необходимых для диагностики, делая акцент на измерении ОТ как на простом инструменте для скрининга; остальные критерии были практически идентичными тем, которые предложены АТР III. Американская

кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови модифицировали критерии АТР III, но не учитывали АО как обязательный компонент. Остальные четыре фактора риска были идентичными критериям IDF (2005). Кроме того, были разногласия по поводу определения АО. IDF рекомендовала определить порог ОТ для диагностики АО у европейцев 94 см для мужчин и 80 см для женщин, тогда как АНА/NHLBI рекомендовал точки отсечения 102 и 88 см соответственно. В руководствах IDF также подчеркивается необходимость принятия разных значений для измерения ОТ в разных этнических группах [16]. Последняя версия определения была выдвинута в 2009 году путем коллаборации Международной федерации диабета и Американской кардиологической ассоциации/Национального института сердца, легких и крови. В этом совместном заявлении АО не считалось обязательным параметром для постановки диагноза, но оставалось одним из ведущих компонентов (с учетом этических и географических особенностей) наряду с дислипидемией (повышенный уровень ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), сниженный уровень холестерина ЛПВП (< 40 мг/дл (1,0 ммоль/л)) у мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин или лечение дислипидемии как альтернативный критерий); повышенным АД (или лечение АГ в анамнезе как альтернативный критерий), повышенным уровнем глюкозы натощак (≥ 100 мг/дл или 6,1 ммоль/л) или лечение СД 2-го типа как альтернативный критерий, с учетом того, что большинство пациентов с СД 2-го типа имеют МС). В этом совместном заявлении значения ОТ при АО, предложенные IDF, были сохранены [16].

Гендерные различия и эпидемиология метаболического синдрома

В XXI веке глобальная распространенность МС возрастает [4]. Важными являются региональные различия из-за взаимодействия факторов, таких как возраст, раса, социально-экономический статус, уровень физической активности, культурное развитие, рацион питания, генетический фон и уровень образования, которые, как известно, играют существенную эпидемиологическую роль [17]. Гендерное распределение пациентов с МС варьирует в зависимости от географии и определения МС, используемого для диагностики [18].

Отдельные компоненты МС могут иметь гендерно-специфический перевес (например, ожирение чаще встречается у женщин [17], а АГ — у мужчин [18], особенно до 40 лет), и, хотя лица обоих полов могут иметь диагноз МС, критерии, которым соответствует диагноз, могут быть разными.

Данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) показали, что распространенность МС увеличилась на 35 % в период с 1988 по 2012 год в США, и МС выявляется более чем у трети взрослого населения США [19]. В период с 2003–2004 по 2011–2012 годы общая распространенность МС в США увеличилась с 32,9 % до 34,7 % [20], особенно среди молодых женщин [21]. Было выявлено, что АО и дислипидемия распространены у обоих полов, но у женщин была статистически более высокая встречаемость АО по сравнению с мужчинами [22, 23]. Мужчины характеризовались более высокой распространенностью повышенного уровня ТГ и нарушения толерантности к глюкозе. Сообщалось, что показатели АД одинаковы как у женщин, так и у мужчин [22]. Центральное ожирение, как доминирующий компонент МС у женщин, постоянно регистрировалось в популяционных исследованиях в Индии [24], Китае [25] и на Карибских островах [26]. Распространенность МС среди взрослого населения в Российской Федерации составляет 20–35 %, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще, и с возрастом число больных увеличивается [27–29].

Исследования, проведенные в США, показывают, что с увеличением возраста МС становится все более распространенным. Частично это объясняется сидячим образом жизни и функциональной инвалидностью среди пожилого населения. Резкие изменения распространения МС с возрастом, по всей видимости, более выражены у женщин. Большое проспективное европейское исследование показало пятикратное увеличение распространенности МС у женщин в возрастных группах 19–39 лет до 60–78 лет по сравнению с двукратным увеличением у мужчин [30]. Национальное исследование, проведенное в Южной Корее, и перекрестное исследование в Бразилии также подтвердили это предположение [31]. У мужчин молодого и среднего возраста зарегистрирована более высокая распространенность МС по сравнению с женщинами в сходной возрастной группе, но картина меняется после достижения 60 лет. АО и инсулинорезистентность начинают преобладать у женщин в постменопаузе [32]. Независимо от этнической принадлежности, менопаузальные гормональные изменения, вероятно, влияют на гендерное неравенство в манифестации МС [33]. Низкий уровень образования и социально-экономический статус также независимо связаны с МС [19]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, образовательный статус оказывает влияние прежде всего на характер питания взрослого населения российской популяции, что удалось проследить в отношении потребления овощей, фруктов, молочных продуктов, мясо-колбасных изделий и солений. Наиболее выраженные

отличия в потреблении этих продуктов присутствуют в рационе лиц высокого образовательного статуса и характеризуются более низким потреблением жира и соли при более высоком присутствии пищевых волокон по сравнению с лицами, имеющими более низкий уровень образования [34]. Также было показано, что АО было ассоциировано с лицами с низким и очень низким доходом [35]. В обзоре, включившем данные National Health Examination Surveys (NHES) I–III (1959–1970), National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I–III (1971–1994) и NHANES (1999–2008) о социально-экономическом положении среди темнокожих и белых американцев за 50 лет, показано, что изменение ОТ происходило в соответствии с распределением по социально-экономическим стратам. У лиц в 20-й низкодходной процентиля отмечена большая ОТ, чем у лиц в 80-й высокодходной процентиля [36]. Низкий уровень образования и плохой социально-экономический статус могут предрасполагать и мужчин, и женщин к несбалансированному питанию и нездоровому образу жизни, однако мужчины «защищены», возможно, из-за более высокой вероятности наличия работы, требующей физического труда при более низком уровне образования, что делает их физически активнее женщин того же социально-экономического положения [37].

Гендерные особенности распределения компонентов метаболического синдрома

Артериальная гипертензия

АГ, определяемая как систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., является важным фактором риска ССЗ. В современном обществе наблюдается значительная распространенность АГ, составляющая 30–45 % среди взрослого населения, по данным зарубежных исследований, и около 40 % — по данным российских исследований. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47 %, среди женщин распространенность АГ составляет около 40 % [38]. По оценкам экспертов, к 2025 году число лиц с АГ увеличится на 15–20 % и достигнет около 1,5 миллиарда человек [39]. Общая распространенность АГ одинакова как у женщин, так и у мужчин, однако существует гендерное неравенство, связанное с возрастом. Распространенность АГ в возрасте до 64 лет чаще встречается у мужчин, а в возрасте старше 65 лет — у женщин [40]. В базе данных NHANES с 1999 по 2004 год у женщин зарегистрированы более высокие показатели САД и более низкие показатели ДАД, чем у мужчин, при этом 82 % женщин в исследуемой группе были в постме-

нопаузе. У женщин, как правило, отмечались более выраженное АО, повышенный уровень общего холестерина и низкий уровень ЛПВП [41].

Механизмы, определяющие гендерные различия распространенности АГ, продолжают активно изучаться. Особое значение в регуляции АД в сравнительном аспекте среди мужчин и женщин принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, половым гормонам, эндотелину-1 и симпатической нервной системе [42]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из наиболее важных механизмов, определяющих гендерные различия в развитии и контроле АГ [43]. Аперин является субстратом для ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), превращающего октапептид ангиотензин II в гептапептид ангиотензин III, что тормозит развитие АГ. АПФ2 и аперин располагаются на X-хромосоме человека и играют важную роль в контроле АД, оказывая защитные эффекты через регуляцию воспаления, фиброза и сердечно-сосудистого ремоделирования [44]. Анализ полиморфизма гена передачи сигналов АПФ2/аперин может быть новым подходом к распознаванию половых различий при АГ.

Хорошо известно, что половые гормоны играют важную роль в регуляции АД. Было показано, что у женщин эндогенные и экзогенные эстрогены снижают АД при АГ в период постменопаузы [45]. Кроме того, эстрогены вызывают вазодилатацию и снижают уровень АД путем увеличения активации передачи сигналов эндотелиальной NO-синтазы и оксида азота. В дополнение к этому повышенная частота АГ после менопаузы может быть связана с активацией РААС. Эндогенные эстрогены увеличивают синтез ангиотензиногена и экспрессию защитных ангиотензиновых рецепторов типа 2, что подавляет экспрессию прогипертензивных рецепторов ангиотензина типа 1 [47]. У мужчин развитие АГ опосредовано андрогенами через рецептор меланокортина 4 (MC4R) с последующей активацией симпатической нервной системы. Андрогены также активируют РААС путем увеличения экспрессии ангиотензиногена, таким образом увеличивая активность ренина, что приводит к увеличению концентрации ангиотензина II. Кроме того, андрогены активируют оксидативный стресс, что может, в свою очередь, повысить активность РААС [46]. Ожирение и увеличение висцерального жира также связаны с нарушением андрогенной регуляции и хроническим воспалением, которые, в свою очередь, вызывают эндотелиальную дисфункцию, ведущую к АГ, как у мужчин, так и у женщин [47].

Кроме того, в последние годы активно изучается влияние эстрогенов на сосудистую жесткость. Жен-

ские половые гормоны оказывают модулирующее влияние на артериальную жесткость с потенциальным негативным воздействием комбинированной гормональной контрацепции, что может быть связано с увеличением АД при их использовании [49]. Уровень тестостерона в сыворотке крови является независимым негативным предиктором повышения жесткости сонной артерии у мужчин, даже с учетом поправки на возраст, пульсовое давление, индекс массы тела и общий холестерин [50]. У мужчин среднего возраста без клинических проявлений ССЗ низкий уровень тестостерона также был связан с микрососудистой дисфункцией и увеличением индекса аугментации, отражающего артериальную жесткость.

Таким образом, само старение является независимым фактором риска развития АГ, но изменение АД, связанное с возрастом, является более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами.

Инсулинорезистентность

Нарушение углеводного обмена — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2-го типа — являются причинами развития МС и факторами риска развития ССЗ [3, 27]. Относительный риск смерти от ишемической болезни сердца у женщин с СД на 50 % выше, чем у мужчин с тем же диагнозом.

У женщин с СД отмечаются значительно более высокие АД и менее благоприятный липидный профиль, что предрасполагает их к повышенному риску ССЗ [51]. Исследование D. J. Wexler и соавторов (2005) показало, что в то время как использование гипогликемических препаратов было одинаковым у мужчин и у женщин, женщины с СД реже получают другие лекарства, которые способствуют снижению сердечно-сосудистого риска [52].

Распространенность СД выше у мужчин, чем у женщин. В 2013 году мужчин с СД было на 14 миллионов больше, чем женщин [53]. Различия в метаболизме глюкозы и степени резистентности/чувствительности к инсулину возникают из-за различного профиля половых гормонов, композиционного состава тела и степени/вида ожирения между двумя полами. Мужчины обычно характеризуются центральным типом распределения жира, тогда как для женщин характерен периферический тип с преимущественным отложением жира на конечностях и бедрах, особенно в нижней части тела [54]. Висцеральное ожирение у мужчин связано с повышенными уровнями постпрандиального инсулина, свободных жирных кислот, ТГ и инсулинорезистентностью, тогда как перераспределение периферического жира у женщин обычно связано с более высокой чув-

ствительностью к инсулину [55]. У женщин также выявляется более высокий уровень адипонектина — гормона, секретируемого исключительно жировой тканью [56]. Эффекты адипонектина ассоциированы со снижением выработки глюкозы в печени и увеличением чувствительности к инсулину в мышцах и печени за счет увеличения окисления свободных жирных кислот. Снижение уровня адипонектина может быть связано с инсулинорезистентностью [57].

Известно, что половые гормоны оказывают метаболическое воздействие. Благоприятный гомеостаз углеводного обмена у женщин частично объясняется действием эстрогенов. Исследования показали, что женские половые гормоны снижают выработку глюкозы печенью и улучшают транспорт глюкозы к мышцам. Точно так же андрогены оказывают свои положительные метаболические эффекты у мужчин — снижают содержание жира в организме и увеличивают чувствительность к инсулину. В то же время гиперандрогенные состояния у женщин, такие как синдром поликистозных яичников, имеют прямо противоположный эффект [54] и связаны с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [55, 58].

Дислипидемия

Липидный профиль варьирует среди различных рас и этнических групп, в том числе в гендерном аспекте [59]. У женщин отмечаются более высокие показатели холестерина ЛПВП и общего уровня ТГ, а также более низкие значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) плазмы по сравнению с мужчинами такого же возраста. У женщин размер циркулирующих частиц ЛПОНП меньше, а ЛПВП — больше [60]. Известно, что подклассы липопротеинов связаны с различным риском развития ССЗ: крупные частицы ЛПОНП и мелкие частицы ЛПВП линейно связаны с развитием ССЗ, в то время как более крупные молекулы ЛПВП существуют в обратной корреляции с ССЗ [61].

Механизм различий плазменных липидных профилей у мужчин и женщин недостаточно изучен. Количество висцерального жира, липопротеинлипазная активность и активность печеночной липазы могут быть определяющими факторами. Элиминация ЛПОНП-ТГ из циркуляции у женщин выше, что приводит к снижению концентрации ЛПОНП-ТГ в плазме по сравнению с мужчинами. Сниженная печеночная секреция молекул ЛПОНП у женщин также объясняется более низкой концентрацией ЛПОНП-апоВ-100 в плазме. У женщин, по сравнению с мужчинами, больше ЛПОНП, богатых ТГ, которые, в свою очередь, облегчают их элиминиро-

вание, так как увеличение содержания ТГ в структуре липопротеинов усиливает их восприимчивость к гидролизу липопротеинлипазой [62].

Гендерные различия в концентрации ЛПВП, как полагают, обусловлены более высокой скоростью синтеза аполипопротеина А-1 ЛПВП у женщин. Аполипопротеин А-1 способствует оттоку холестерина из тканей в печень для экскреции и является кофактором для лецитин-холестерин-ацилтрансферазы — фермента, ответственного за этерификацию холестерина [60]. Исследования также показали, что у мужчин примерно в два раза выше активность печеночной липазы, которая обратно коррелирует с размерами частиц ЛПНП и ЛПВП [63]. В дополнение к небольшому размеру ЛПВП меньший размер частиц ЛПНП, по-видимому, положительно связан с развитием ССЗ [64].

Таким образом, существует значительный гендерный диморфизм в липидном профиле, который может являться объяснением кардиопротекторных механизмов у женщин.

Ожирение

В настоящее время ожирение приобрело масштабы мировой эпидемии. В мире, по опубликованным в 2016 году сведениям ВОЗ, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением [65]. Так, распространенность ожирения в США составляет 56 %, в Великобритании — 52 %, в Израиле около 50 % женщин и 60 % мужчин имеют избыточную массу тела и ожирение. В европейских странах только 25 % взрослого населения не имеют проблем с избыточной массой тела [66]. В Российской Федерации по данным на конец 2016 года зарегистрировано 23,5 миллиона лиц с ожирением [67]. Наиболее значимыми из заболеваний, ассоциированных с ожирением, являются СД 2-го типа, ССЗ и онкологические заболевания [68, 69]. В развитых странах мужчины, как правило, характеризуются более высокими показателями ожирения по сравнению с женщинами, в то время как в развивающихся странах ситуация обратная, с более высокими показателями ожирения у женщин [66]. Интересно, что избыточная масса тела и ожирение у мужчин ведут к более высокому риску смерти от ССЗ по сравнению с женщинами с теми же показателями ИМТ с учетом возраста, статуса курения и физической активности в свободное время. Эти значительные гендерные различия могут быть связаны с несколькими факторами, такими, как различные механизмы метаболизма глюкозы, действие половых гормонов и цитокинов, распределение жира в организме [67].

При ретроспективном анализе рандомизированных клинических исследований было выявлено, что ОТ является более надежным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем ИМТ [70]. ОТ оказалась наиболее точным предиктором развития СД 2-го типа [71]. Остается важной проблемой учет пороговых значений ОТ в зависимости от географических, этнических и возрастно-половых особенностей [72]. Значимость отношения ОТ к окружности бедер, как маркера распределения жировой ткани, в настоящее время постепенно снижается в связи с внедрением и валидацией других антропометрических индексов [65].

В последнее время соотношение ОТ и роста было предложено использовать в качестве лучшего предиктора риска ССЗ, чем ИМТ и ОТ [73]. В метаанализе, включавшем в себя более 300 000 взрослых, данное соотношение показало более сильную корреляцию в сравнении с ОТ и ИМТ при СД 2-го типа, АГ и ССЗ и их осложнениях [74].

Помимо биологических факторов, социокультурные факторы также играют определенную роль в гендерных различиях при ожирении. В развитых странах женщины, как правило, потребляют энергетически насыщенные продукты с добавлением сахара (печенье, шоколад и мороженое); в то время как мужчины потребляют большее количество мясных продуктов и алкоголя [75]. Иммиграция и аккультурация также играют роль в развитии ожирения ввиду принятия местных диетических привычек и моделей физической активности. Исследования показали положительную связь между ИМТ и продолжительностью проживания среди американских иммигрантов в зависимости от пола [76]. Социокультурные убеждения влияют на «образ» тела у мужчин и женщин, например, в Греции и Испании ожирение ассоциируется с социальным статусом среди мужчин, но с отрицательным имиджем у женщин, в результате чего женщины тратят больше времени, усилий и денег для достижения идеальной формы. Наоборот, в странах Ближнего Востока женщины склонны иметь избыточную массу тела и ожирение, что отчасти заложено в культурных нормах и социальном принятии [75].

Гендерные различия риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с метаболическим синдромом

Метаанализ 21 исследования S. H. Wu с соавторами (2010) показал, что МС ассоциирован с повышенным риском смерти в целом, от ССЗ, инсульта, особенно у пациентов с диагнозом МС, верифицированным в соответствии с критериями ВОЗ, по сравнению с диагностическими критери-

ями NCEP-АТР III [78]. Так, был обнаружен более высокий риск ССЗ, ассоциированных с МС, в исследованиях, в которые были включены пациенты с СД (относительный риск (ОР) 1,70; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,41–2,04) по сравнению с теми, у кого СД отсутствовал (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,35–1,73). Кроме того, в анализе подгрупп 5 исследований, которые были ограничены пациентами с СД, авторы обнаружили повышенный риск ССЗ, связанных с МС, хотя это не было статистически значимым [79].

Исследование R. N. Guzder с соавторами (2006) показало, что наличие МС и СД 2-го типа связано с 2,5-кратным увеличением риска ССЗ, и у пациентов, у которых есть все пять компонентов МС, отмечается почти пятикратное увеличение риска по сравнению с обследованными только с СД [80]. Это способствует возникновению дискуссии о том, вызывает ли МС как синдром какой-либо дополнительный риск ССЗ или риск ССЗ, вызванный МС, представляет собой просто сумму рисков, связанных с каждым из его отдельных компонентов? В литературе есть описания гендерных различий в отдельных компонентах МС, но остается открытым вопрос, приводят ли различия в метаболических профилях у мужчин и женщин к различному риску развития СД 2-го типа, ССЗ и общей смертности. Существуют исследования, которые поддерживают понятие дифференциального риска, основанного на комбинации компонентов МС [81]. Известно немного гендер-специфичных исследований риска ССЗ и смертности у пациентов с МС. ОР ССЗ при наличии МС выше у женщин по сравнению с мужчинами. Предполагается, что МС может быть более «сильным» фактором риска развития ССЗ у женщин. По данным систематического обзора и метаанализа 64 когортных исследований, женщины с СД в сравнении с мужчинами имеют больший риск инсульта. В то же время в общей популяции женщины имеют более благоприятный сердечно-сосудистый профиль по сравнению с мужчинами, но ситуация меняется в случае наличия инсулинорезистентности [82]. В одном исследовании было показано, что наиболее распространенная комбинация МС у молодых мужчин включала повышенный уровень ТГ, низкий уровень ЛПВП и высокое АД, а у молодых женщин — повышенный уровень ТГ, низкий уровень ЛПВП и увеличение ОТ. Наличие всех пяти компонентов МС в молодом возрасте было тесно связано с повышением риска смертности. У лиц старше 65 лет наличие всех пяти компонентов МС было наиболее распространенной комбинацией, но у пожилых женщин высокий уровень глюкозы или низкий уровень ЛПВП, по-видимому, связаны с более

высоким риском смерти, независимо от количества компонентов МС. В то же время у пожилых мужчин подобная закономерность не наблюдалась [83].

Учитывая отсутствие на данный момент существенных доказательств, которые могли бы быть использованы для практического руководства, крупные эпидемиологические исследования фокусируются на описанных выше особенностях, что необходимо для оценки наличия гендерных различий в развитии риска ССЗ на фоне МС.

Как гендерная принадлежность определяет тактику лечения

Дифференциальный подход к оценке риска ССЗ у мужчин и женщин с МС может зависеть от различий в патофизиологии. Исследования показывают, что женщины с СД реже получают лечение, направленное на модификацию факторов риска ССЗ (например, прием аспирина или препаратов, снижающих ЛПНП), по сравнению с мужчинами [52]. Женщины с СД также реже достигают рекомендованных уровней САД, гликированного гемоглобина и холестерина ЛПНП по сравнению с мужчинами [84, 85]. При лечении МС диета и повышенная физическая активность являются тактикой первой линии [86, 87]. Изменение образа жизни стимулирует и эффективно влияет на все компоненты МС. Исследования показали различия в ответе на модификацию образа жизни между мужчинами и женщинами. В стратегиях по ведению МС у мужчин отмечены лучшие результаты в ответ на немедикаментозные мероприятия по сравнению с женщинами, однако это должно быть подтверждено в крупномасштабных исследованиях [4]. Метформин, назначенный при инсулинорезистентности, по сравнению с плацебо был более эффективным у мужчин, чем у женщин в отношении уменьшения ОТ и уровня гликемии натощак. Изменение образа жизни снижало частоту возникновения всех компонентов МС, кроме уровня холестерина ЛПВП, а назначение метформина сопровождалось снижением ОТ и уровня глюкозы крови натощак [88].

Показано, что аэробные тренировки средней или высокой интенсивности в отношении снижения избыточной массы тела более эффективны у мужчин, чем у женщин [89]. Различия в ответах на модификацию образа жизни у мужчин и женщин с МС могут служить руководством для врачей в разрезе индивидуального подхода к каждому пациенту. Есть мнение, что существующие методы лечения различных компонентов МС имеют ограничения. Во-первых, наличие ограниченного количества препаратов с доказанной эффективностью в отношении улучшения отдаленного прогноза затрудняет дифференциро-

ванный подход к фармакотерапии. Во-вторых, постоянное присутствие отдельных компонентов МС определяет длительное, а зачастую и бессрочное применение различных лекарственных препаратов, например, таких как статины, что ведет к увеличению бремени связанных с ними побочных эффектов и несоблюдению пациентом режима лечения [90].

Следовательно, это определяет необходимость проведения более масштабных исследований для оценки дифференцированного подхода к лечению МС, в том числе — с учетом гендерной принадлежности для уменьшения риска ССЗ.

Выводы

МС является доказанным фактором риска развития ССЗ и СД 2-го типа. Выявлены гендерные различия в патогенезе, клинической картине, увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии МС. Его распространенность во всем мире возрастает, и для борьбы с этой эпидемией необходимо проведение дальнейших исследований для более глубокого понимания патогенеза и его гендерных особенностей для разработки персонализированного подхода к лечению мужчин и женщин, а также снижения риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):19–24. doi:10.1161/01.ATV.0000112379.88385.67
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629–636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
4. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34–42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008
5. Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation.* 2012;126(5):604–611. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086892
6. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37(1):24–34. doi:10.1093/eurheartj/ehv598
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–1607.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44(1):121–131. doi:10.1146/annurev.me.44.020193.00100
9. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102(2):179–184.
10. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149(7):1514–1520.
11. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433–438. doi:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–553.
13. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442–443.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program. (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
17. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gen Med.* 2007;4(Suppl B):S162–S177. doi:10.1016/s1550-8579(07)80056-8
18. Harrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987;16(2):235–251. doi:10.1016/0091-7435(87)90087-9
19. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis.* 2017;14: E24. doi:10.5888/pcd14.160287
20. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA.* 2015;313(19):1973–1974. doi:10.1001/jama.2015.4260
21. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(3):136–147. doi:10.1007/s00392-006-0351-5
22. Wong RJ. Trends in prevalence of the metabolic syndrome—reply. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):950–951. doi:10.1001/jama.2015.8628
23. Lovre D, Mauvais-Jarvis F. Trends in prevalence of the metabolic syndrome — reply. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):950–951. doi:10.1001/jama.2015.8625

24. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):257–261. doi:10.1016/j.ijcard.2003.11.003
25. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*. 2005;365(9468):1398–1405. doi:10.1016/S014-6736(05)66375-1
26. Cherry CO, Serieux E, Didier M, Nuttal ME, Schuster RJ. Prevalence of risk factors for the metabolic syndrome in the middle income Caribbean nation of st. Lucia. *Adv Prev Med*. 2014;2014:501972. doi:10.1155/2014/501972
27. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. [Электронный ресурс]. URL: https://cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnostika_i_lechenie_metabolicheskogo_sindroma.docx (дата обращения: 01.02.2020) [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. [Electronic resource]. URL: https://cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnostika_i_lechenie_metabolicheskogo_sindroma.docx (date of the access: 01.02.2020). In Russian].
28. Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Конради А. О., Карпенко М. А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):630–638. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638. [Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, Konradi AO, Karpenko MA. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):630–638. In Russian].
29. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012; 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russ J Cardiology*. 2012;2(94):55–62. In Russian].
30. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014;9(9):e107294. doi:10.1371/journal.pone.0107294
31. Park E, Kim J. Gender- and age-specific prevalence of metabolic syndrome among Korean adults: analysis of the fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(3):256–266. doi:10.1097/JCN.0000000000000142
32. Moreira GC, Cipullo JP, Ciorlia LA, Cesarino CB, Vilela-Martin JF. Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS One*. 2014;9(9):105056. doi:10.1371/journal.pone.0105056
33. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health*. 2008;8:62. doi:10.1186/1471-2458-8-62
34. Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):80–89. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-80-89 [Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YuA, Imaeva AE, Muromtseva GA et al. Educational and nutritional status of the adult population of the Russian Federation. The results of an epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):80–89. In Russian].
35. Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;90(10):14–22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaya EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation: the results of the epidemiological study ESSE-RF. *Ter Arkh*. 2018;90(10):14–22. In Russian].
36. Kreiger N, Kosheleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J, Kiang MV. 50-year trends in US socioeconomic inequalities in health: US-born Black and White Americans, 1959–2008. *Intern J Epidemiol*. 2014;43(4):1294–1313. doi:10.1093/ije/dyu047
37. Toms R, Bonney A, Mayne DJ, Feng X, Walsan R. Geographic and area-level socioeconomic variation in cardiometabolic risk factor distribution: a systematic review of the literature. *Int J Health Geogr*. 2019;18(1):1. doi:10.1186/s12942-018-0165-5
38. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. In Russian].
39. Egan B, Kjeldsen S, Grasi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertension*. 2019;37(6):1148–1153. doi:10.1097/hjh.0000000000002021
40. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146–603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
41. Ong KL, Tso AW, Lam KS, Cheung BM. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4):1142–1148. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105205
42. Шапошник И. И., Синицын С. П., Бубнова В. С., Чулков В. С. Артериальная гипертензия в молодом возрасте. М.: Медпрактика-М, 2011. 140 с. [Shaposhnik II, Sinitsyn SP, Bubnova VS, Chulkov VS. Arterial hypertension in young adults. М.: Medpraktika-M, 2011. 140 p. In Russian].
43. Wang L, Wang X, Qu HY, Jiang S, Zhang J, Fu L et al. Role of kidneys in sex differences in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2017;70(6):1219–1227. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10052
44. Zhang Z, Wang W, Jin H, Chen X, Cheng Y, Xu Y et al. Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction. *Hypertension*. 2017;70(6):1165–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10156
45. Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender differences in hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(1):47–54. doi:10.1007/s12265-019-09888-z
46. Reckelhoff JF. Sex Differences in regulation of blood pressure. Sex-specific analysis of cardiovascular function. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:139–151. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_9
47. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(5):498–500. doi:10.1152/ajpregu.00182.2014

48. Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnessi L, Carmina E. Androgens and hypertension in men and women: a unifying view. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):44. doi:10.1007/s11906-017-0704-3
49. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *Br J Pharmacol.* 2019;176(21):4208–4225. doi:10.1111/bph.14624
50. Corrigan FE, Al Mheid I, Eapen DJ, Hayek SS, Sher S, Martin GS et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol.* 2015;194:94–99. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.065
51. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* 2010;18(12):598–602. doi:10.1007/s12471-010-0841-y
52. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):514–520. doi:10.2337/diacare.28.3.514
53. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278–316. doi:10.1210/er.2015-1137
54. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6(Suppl1):60–75. doi:10.1016/j.genm.2009.02.002
55. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;5:241. doi:10.3389/fendo.2014.00241
56. Salas-Salvado J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism.* 2007;56(11):1486–1492. doi:10.1016/j.metabol.2007.06.014
57. Lopez-Jaramillo P. The role of adiponectin in cardiometabolic diseases: effects of nutritional interventions. *J Nutr.* 2016;146(2):422–426. doi:10.3945/jn.114.202432
58. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288–1299. doi:10.1001/jama.295.11.1288
59. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018;15:45–55. doi:10.1016/j.molmet.2018.05.008
60. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):885–893. doi:10.1210/jc.2010-2061
61. Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Novel and traditional lipid profiles in metabolic syndrome reveal a high atherogenicity. *Sci Rep.* 2019;9(1):11792. doi:10.1038/s41598-019-48120-5
62. Magkos F, Mittendorfer B. Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):245–265. doi:10.1016/j.ogc.2009.03.001
63. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalauova I, Cupples LA, Parise H et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem.* 2004;50(7):1189–1200. doi:10.1373/clinchem.2004.032763
64. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2007;192(1):211–217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.007
65. Аметов А. С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. М.: Гэотар-Медиа, 2019. Т. 1. 384 с. [Ametov AS. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy: a training manual. M.: Geotar-Media, 2019. Vol. 1. 384 p. In Russian].
66. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
67. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–2642. doi:10.1016/s0140-6736(17)32129-3
68. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obes Metab.* 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70. In Russian].
69. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
70. Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Does waist circumference predict diabetes and cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardio metabolic risk factors? *Diabetes Care.* 2007;30(12):3105–3109. doi:10.2337/dc07-0945
71. Korhonen PE, Jaatinen PT, Aarnio PT, Kantola IM, Saaresranta T. Waist circumference home measurement — a device to find out patients in cardiovascular risk. *Eur J Public Health.* 2009;19(1):95–99. doi:10.1093/eurpub/ckn090
72. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition.* 2005;21(9):969–976. doi:10.1016/j.nut.2005.01.007
73. Peer N, Lombard C, Steyn K, Levitt N. Utility of waist-to-height ratio as an Indicator of cardio-metabolic risk compared with routinely used adiposity indices. *J Hypertens.* 2018;36(Suppl 1):e85. doi:10.1097/01.hjh.0000539210.78354.b9
74. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–286. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
75. Kanter R, Caballero B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr.* 2012;3(4):491–498. doi:10.3945/an.112.002063
76. Oza-Frank R, Cunningham SA. The weight of US residence among immigrants: a systematic review. *Obes Rev.* 2010;11(4):271–280. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00610.x
77. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
78. Wu SH, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(6):375–384. doi:10.1007/s10654-010-9459-z
79. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis. *Am J Med.* 2006;119(10):812–819. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.031

80. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(1):49–55. doi:10.1007/s00125-005-0063-9

81. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jegu B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2381–2387. doi:10.2337/dc07-0186

82. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973–1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4

83. Kuk JL, Ardern CI. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2457–2461. doi:10.2337/dc10-0942

84. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M et al. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):69–74. doi:10.2337/dc07-1244

85. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1389–1391. doi:10.2337/dc08-0194

86. Aspary KE, Van Horn L, Carson JAS, Wylie-Rosett J, Kushner RF, Lichtenstein AH et al. Medical nutrition education, training, and competencies to advance guideline-based diet counseling by physicians: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(23):e821–e841. doi:10.1161/CIR.0000000000000563

87. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019;8:370. doi:10.12688/f1000research.17122.1.88

88. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611–619. doi:10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00009

89. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56415. doi:10.1371/journal.pone.0056415

90. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225. doi:10.1177/1753944717711379

Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Ленец Елизавета Анатольевна — лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Чулков Владислав Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Гаврилова Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Минина Елена Евгеньевна — старший лаборант кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Жданова Ольга Вячеславовна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ.

Author information

Vasily S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Elizaveta A. Lenets, Laboratory assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Vladislav S. Chulkov, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

Elena S. Gavrilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University;

Elena E. Minina, Senior Laboratory Assistant, Department of Pediatrics, South Ural State Medical University;

Olga V. Zhdanova, 6th year student, Medical Faculty, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008-056.52.127-005.8

Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом?

В. А. Ионин^{1, 2*}, Е. Л. Заславская^{2*}, Е. Ю. Петрищева^{1*},
Е. И. Барашкова^{2*}, Д. С. Скуридин², А. Г. Филатова²,
Е. И. Баранова^{1, 2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
30.04.20 и принята к печати 18.05.20.

Резюме

Цель исследования — определить концентрацию кардиотрофина-1 (СТ-1) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и фибрилляцией предсердий (ФП) и установить взаимосвязи данного биомаркера с параметрами ожирения и метаболических нарушений. **Материалы и методы.** В исследование было включено 352 обследованных (35–65 лет): пациенты с ФП и МС ($n = 107$), с ФП без МС ($n = 69$), МС без ФП ($n = 116$) и здоровые обследованные ($n = 60$). **Результаты.** Установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП (851,2 (589,1–1146,3) и 590,2 (480,1–922,3) пг/мл, $p = 0,005$) и выше, чем у здоровых обследованных (851,2 (589,1–1146,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, $p < 0,0001$). Выявлено, что у больных с ФП и МС концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без МС (851,2 (589,1–1146,3) и 681,1 (480,1–823,2) пг/мл, $p = 0,004$). СТ-1 положительно коррелирует с концентрацией глюкозы ($p = 0,423$, $p = 0,002$) и триглицеридов ($p = 0,207$, $p = 0,003$) в плазме крови, а также с окружностью талии ($p = 0,265$, $p < 0,001$) и толщиной эпикардального жира ($p = 0,351$, $p < 0,001$). С помощью ROC-анализа установлено, что при повышении концентрации СТ-1 в сыворотке крови более 638,1 пг/мл вероятность наличия ФП увеличивалась в 4 раза (отношение шансов 4,0, 95 % доверительный интервал 2,31–6,94, $p < 0,0001$). **Заключение.** Повышение концентрации СТ-1 в сыворотке крови ассоциировано с ремоделированием сердца и ожирением у пациентов с МС и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: кардиотрофин-1, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром

Для цитирования: Ионин В. А., Заславская Е. Л., Петрищева Е. Ю., Барашкова Е. И., Скуридин Д. С., Филатова А. Г., Баранова Е. И. Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390

* Авторы внесли равноценный вклад в данную работу.

Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome?

V. A. Ionin^{1, 2*}, E. L. Zaslavskaya^{2*}, E. Y. Petrishcheva^{1*},
E. I. Barashkova^{2*}, D. S. Skuridin², A. G. Filatova²,
E. I. Baranova^{1, 2*}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Valery A. Ionin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 30 April 2020;
accepted 18 May 2020.

Abstract

Objective. To determine the concentration of cardiotrophin-1 (CT-1) in patients with metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) and the relationship with the parameters of obesity and metabolic disorders. **Design and methods.** In the one-stage case-control study, 352 subjects (35–65 years old) were included: patients with MS (n = 223), among them 107 patients had AF, and two comparison groups consisted of patients with AF without MS (n = 69) and otherwise healthy individuals (n = 60). **Results.** The serum concentration of CT-1 in patients with AF and MS is higher compared to patients with MS without AF (851,2 (589,1–1146,3) and 590,2 (480,1–922,3) pg/ml, p = 0,005) and healthy subjects (851,2 (589,1–1146,3) and 410,1 (290,2–549,2) pg/ml, p < 0,0001). Patients with AF and MS showed higher serum levels of CT-1 than patients with AF without MS (851,2 (589,1–1146,3) and 681,1 (480,1–823,2) pg/ml, p = 0,004). CT-1 positively correlated with plasma levels of glucose (p = 0,423, p = 0,002) and triglycerides (p = 0,207, p = 0,003), as well as with the waist circumference (p = 0,265, p < 0,001) and the thickness of epicardial fat (p = 0,351, p < 0,001). ROC-analysis demonstrated the increase in serum CT-1 level above 638,1 pg/ml the probability of AF increased by 4 times (odds ratio = 4,0, 95 % confidence interval 2,31–6,94, p < 0,0001). **Conclusions.** The increase in serum CT-1 concentration is associated with heart remodeling and obesity in patients with MS and probably plays a pathogenetic role in increasing the risk of AF in this cohort of patients.

Key words: cardiotrophin-1, atrial fibrillation, hypertension, obesity, metabolic syndrome

For citation: Ionin VA, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Barashkova EI, Skuridin DS, Filatova AG, Baranova EI. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма в современной популяции, которая нередко приводит к таким осложнениям, как инсульт, системные тромбоэмболии и сердечная недостаточность (СН) [1, 2]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается из-

учение причин, механизмов развития и прогрессирования данной аритмии. Распространенность ФП, ожирения и артериальной гипертензии (АГ) в последние десятилетия неуклонно возрастает [3]. Эпидемиологические данные объясняют большую распространенность ФП у людей молодого и среднего возраста с абдоминальным ожирением (АО) и АГ, являющимися независимыми факторами риска

* The authors contributed equally to the work.

развития ФП [4]. Известно, что в основе развития ФП лежат множественные патологические процессы: нарушения гемодинамики, ремоделирование и изменения в структуре миокарда, приводящие к формированию неоднородности миокарда и его электрической нестабильности с возникновением множественных очагов микро re-entry [5]. У пациентов с АО и АГ нередко выявляется ремоделирование сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с развитием диастолической дисфункции и дилатация предсердий [6]. Вместе с тем регуляторные механизмы, лежащие в основе изменений миокарда, в настоящее время не вполне определены.

Кардиотрофин-1 (СТ-1) — цитокин из семейства интерлейкина-6 (ИЛ-6), ассоциированный с патологией сердечно-сосудистой системы, способствующий ремоделированию миокарда и развитию фиброза у пациентов с АГ и хронической СН [7]. СТ-1 участвует в процессах регуляции энергетических процессов и метаболизме жировой ткани, а также в регуляции липидного и углеводного обмена [8]. В экспериментальной работе при моделировании ФП у собак Н. Hongya с соавторами (2011) выявили на фоне дилатации левого предсердия (ЛП) и повышения экспрессии СТ-1 увеличение отложения коллагена I типа в миокарде предсердий [19]. Роль СТ-1 в развитии ФП в настоящее время активно изучается.

Таким образом, **цель данной работы** — изучение роли кардиотрофина-1 в развитии ФП у пациентов с ожирением, АГ и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы

В исследование было включено 352 обследованных в возрасте 35–65 лет: пациенты с ФП и МС ($n = 107$), с ФП без МС ($n = 69$) с МС без ФП ($n = 116$) и здоровые обследованные ($n = 60$). В группу больных ФП были включены пациенты с пароксизмальной ($n = 100$) или персистирующей ($n = 76$) формами данной аритмии. Форма ФП определена согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [10]. Для диагностики АО и оценки компонентов МС использовались критерии IDF. Из исследования были исключены пациенты с ишемической болезнью сердца, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими заболеваниями. Все обследованные подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Протокол трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Vivid 7

(General Electric, США). При трансторакальной ЭхоКГ дополнительно проводилось измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) над свободной стенкой правого желудочка, согласно методическим рекомендациям G. Iacobellis с соавторами (2003) [11].

Концентрация кардиотрофина-1 (СТ-1) определялась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA kit) с помощью набора реагентов RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1), RayBiotech, Norcross, GA в диапазоне определения 20–12000 пг/мл.

При статистическом анализе оценка нормальности распределения переменных проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения в случае нормального распределения (σ) или в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25–75 %) при распределении, отличающемся от нормального. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики использовали критерий Краскела–Уоллиса. С учетом распределения концентрации СТ-1, отличающегося от нормального, применяли корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для оценки влияния концентрации СТ-1 на вероятность ФП в когорте больных с МС выполнен ROC-анализ с определением порогового значения данного показателя. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.), версия 7.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. По результатам ЭхоКГ установлено, что объемы ЛП и правого предсердий у пациентов с МС и ФП были больше, чем у пациентов с ФП без МС, что подробно представлено в таблице.

Концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП (851,2 (589,1–1146,3) и 590,2 (480,1–922,3) пг/мл, $p = 0,005$), и выше, чем у здоровых обследованных (851,2 (589,1–1146,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов с МС без ФП концентрация СТ-1 также была выше, чем у здоровых обследованных (590,2 (480,1–922,3) и 410,1 (290,2–549,2) пг/мл, $p = 0,001$). При анализе полученных данных у пациентов с ФП были получены результаты кон-

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ**

Параметр	МС (–) ФП (–) n = 60 (1)	МС (+) ФП (–) n = 116 (2)	МС (–) ФП (+) n = 69 (3)	МС (+) ФП (+) n = 107 (4)	P
Возраст, годы	51,3 ± 8,6	53,7 ± 9,3	55,6 ± 6,8	54,3 ± 7,2	p > 0,05
Пол, муж/жен, n	34/26	54/62	30/39	98/78	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	22,5 ± 4,8	34,1 ± 8,6	25,9 ± 3,5	30,3 ± 6,6	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ОТ, см	79,5 ± 8,1	114,8 ± 11,5	86,7 ± 11,7	111,9 ± 13,5	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,9 ± 0,9	5,4 ± 1,1	4,8 ± 1,2	5,2 ± 1,2	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,3	2,1 ± 0,8	1,3 ± 0,4	1,7 ± 1,2	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,6	6,1 ± 1,2	5,1 ± 0,4	6,0 ± 1,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Диаметр ЛП, мм	34,9 ± 2,7	44,6 ± 4,2	43,2 ± 2,0	44,5 ± 4,0	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
Объем ЛП, мл	43,2 ± 9,4	81,9 ± 16,6	60,4 ± 19,8	79,9 ± 19,4	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,3 ± 4,9	39,2 ± 9,7	30,4 ± 9,0	40,1 ± 11,2	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Объем ПП, мл	41,3 ± 8,9	68,5 ± 14,4	57,5 ± 20,6	65,9 ± 14,7	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{3,4} = 0,01
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,4 ± 4,3	31,9 ± 7,3	29,2 ± 8,8	32,8 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001
ФВ ЛЖ, %	64,3 ± 7	61,2 ± 6	62,4 ± 4,2	60,8 ± 6	p > 0,05
ТЭЖ, мм	2,3 ± 1,2	5,1 ± 1,6	4,1 ± 1,2	6,5 ± 1,5	p _{1,2} < 0,001 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} = 0,01 p _{2,4} = 0,01 p _{3,4} < 0,001

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

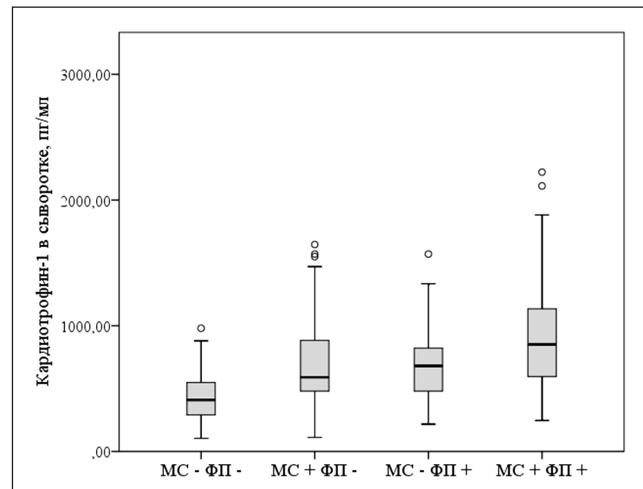
центрации СТ-1 в сыворотке крови в широком диапазоне, вероятно, обусловленные влиянием компонентов МС. Установлено, что у больных ФП с МС концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без МС (851,2 (589,1–1146,3) и 681,1 (480,1–823,2) пг/мл, $p = 0,004$) (рис. 1).

По данным корреляционного анализа в общей выборке обследованных ($n = 352$) установлена связь СТ-1 с концентрацией глюкозы ($\rho = 0,423$, $p = 0,002$) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови ($\rho = 0,207$, $p = 0,003$). Выявлена положительная связь с показателями, характеризующими выраженность ожирения, такими, как окружность талии (ОТ) ($\rho = 0,265$, $p < 0,001$) и индекс массы тела (ИМТ) ($\rho = 0,270$, $p < 0,001$). Установлено, что ТЭЖ положительно коррелирует с концентрацией СТ-1 в сыворотке крови ($\rho = 0,351$, $p < 0,001$) (рис. 2). По результатам ЭхоКГ установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови положительно коррелирует с объемом ЛП, характеризующим его дилатацию ($\rho = 0,361$, $p < 0,001$) (рис. 3). Концентрация СТ-1 в сыворотке крови положительно коррелировала с индексом массы миокарда ($\rho = 0,343$, $p < 0,001$) и толщиной межжелудочковой перегородки ($\rho = 0,273$, $p < 0,001$).

При сравнении концентрации СТ-1 у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП результаты получились различными в зависимости от наличия или отсутствия МС. Установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов без МС с персистирующей формой ФП выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП (890,1 (550,1–1180,3) и 680,4 (470,3–820,2) пг/мл, $p = 0,03$). У пациентов с ФП и МС не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от формы ФП (950,3 (670,2–1240,2) и 1030,3 (680,1–1260,1) пг/мл, $p = 0,342$).

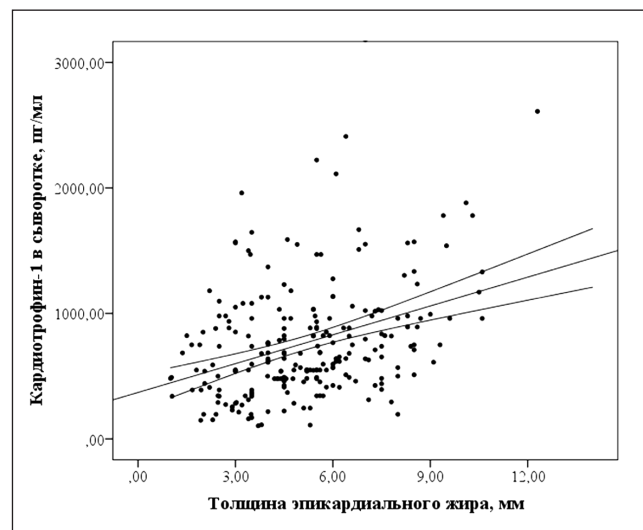
С помощью ROC-анализа с площадью под кривой $AUC = 0,752 \pm 0,06$ (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,627–0,876, $p < 0,0001$) изучено прогнозирование вероятности ФП у пациентов с МС в зависимости от концентрации СТ-1 в сыворотке крови. Выявленное пороговое значение концентрации СТ-1, которое составило 638,1 пг/мл, разделяло больных с МС в зависимости от наличия ФП и характеризовалось максимальной суммой чувствительности (77 %) и специфичности (71 %) данного метода (рис. 4). Установлено, что при повышении концентрации СТ-1 в сыворотке крови более 638,1 пг/мл вероятность наличия ФП увеличивалась в 4 раза (отношение шансов = 4,0, 95 % ДИ 2,31–6,94, $p < 0,0001$). Это в свою очередь позволило дополнительно подтвердить существование связи изучаемого биомаркера СТ-1 и ФП у пациентов с МС.

Рисунок 1. Концентрация кардиотрофина-1 в сыворотке крови пациентов с фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и здоровых обследованных



Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 2. Корреляция концентрации кардиотрофина-1 с толщиной эпикардального жира



Обсуждение

Патогенез ФП — это сложный и многокомпонентный процесс, в основе которого лежат электрофизиологические и молекулярные механизмы вследствие гемодинамических и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы [12]. Компоненты МС, такие как АО, повышение артериального давления и нарушения углеводного обмена, являются наиболее частыми причинами структурных и гемодинамических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ФП [13]. АГ вызывает гипертрофию и диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также дилатацию ЛП. Объем ЛП является наиболее значимым предиктором развития ФП [5]. Патогенетические ме-

Рисунок 3. Корреляция концентрации кардиотрофина-1 с объемом левого предсердия

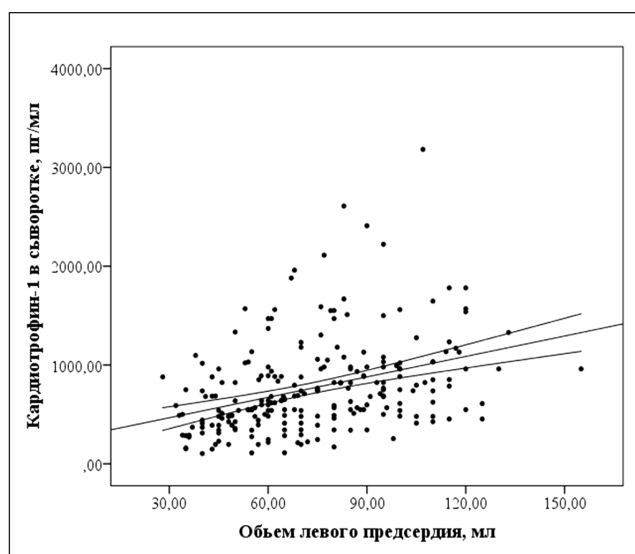
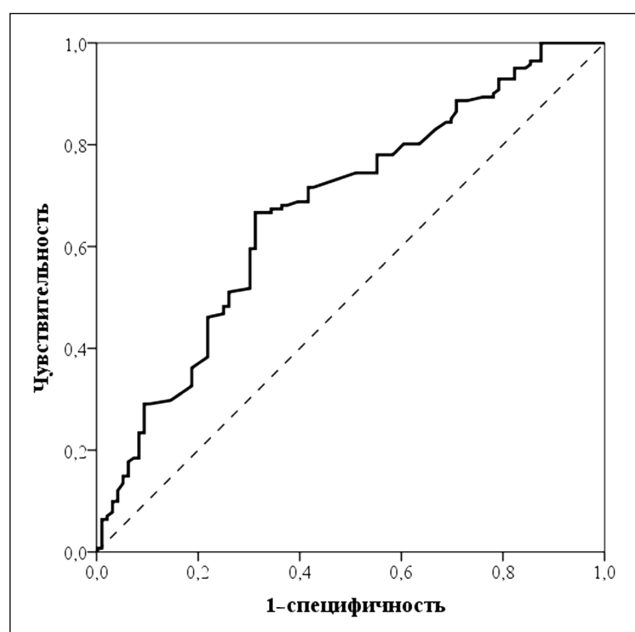


Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая влияние концентрации кардиотрофина-1 в сыворотке крови на риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом



ханизмы, участвующие в ремоделировании миокарда, до сих пор активно изучаются, при этом особое значение придается роли биологически активных молекул. В нашем исследовании при сравнении результатов ЭхоКГ было установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с МС объем ЛП больше, чем у больных с данной аритмией без ожирения и АГ, а концентрация в сыворотке крови изучаемого биомаркера СТ-1 положительно коррелирует не только с объемом ЛП, но и с индексом массы миокарда и толщиной межжелудочковой перегородки. В настоящее время работ, посвященных изучению

роли СТ-1 в развитии ФП, немного. В исследовании I. Altun с соавторами (2015) было установлено, что у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у лиц с синусовым ритмом, а определение его концентрации позволяет прогнозировать рецидивы аритмии после кардиоверсии, однако в данное исследование не включались пациенты с пароксизмальной формой ФП и метаболическими нарушениями [14]. В нашей работе было установлено, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у больных ФП выше, чем у здоровых обследованных, что не противоречит результатам I. Altun с соавторами (2015).

Роль СТ-1 в регуляции физиологии жировой ткани и инсулинорезистентности, а также липидного обмена изучена ранее. Однако данные о взаимосвязи СТ-1 с ожирением противоречивы. В крупном популяционном исследовании H. Hung с соавторами (2015) при обследовании 2416 человек с нормальной и избыточной массой тела, а также с ожирением установили, что наиболее высокая концентрация данного биомаркера наблюдалась у лиц с нормальной массой тела, однако следует учитывать, что в исследовании изучена когорта китайской популяции без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [15]. В экспериментальной работе C. Natal с соавторами (2008) установил, что увеличение экспрессии генов СТ-1 повышает скорость дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, а также выявил тот факт, что этот процесс усиливается под влиянием высокого уровня глюкозы. В своей научной работе автор установил, что концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с МС выше, чем у здоровых обследованных [16]. По данным нашего исследования, также выявлено, что концентрация СТ-1 у пациентов с МС выше, чем у здоровых. В то же время мы впервые установили, что концентрация СТ-1 у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с данным нарушением ритма без ожирения и метаболических нарушений. Положительная корреляция СТ-1 с показателями, характеризующими ожирение (ИМТ, ОТ), концентрацией в плазме глюкозы и ТГ еще раз подчеркивает связь данного биомаркера с компонентами МС. Следует отметить, что, по данным нашего исследования, установлена положительная связь СТ-1 с показателем, отражающим выраженность висцерального ожирения сердца — ТЭЖ, как известно, повышающего риск ФП у пациентов с МС.

Согласно результатам работы J. Stephens и соавторов (2019), установлено, что экспрессия гена СТ-1 в жировой ткани выше у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, чем у лиц с нормаль-

ной массой тела [17]. Вероятно, продукция СТ-1 играет важную физиологическую роль в регуляции энергетических процессов и метаболизма жировой ткани, однако этот механизм неэффективен при отсутствии достаточного количества тканевых рецепторов к СТ-1 и его действие избыточно направлено на гипертрофию кардиомиоцитов и стимулирование фибробластов, так как данный биомаркер тесно взаимосвязан с провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и другие) и профиброгенными факторами (альдостерон, галектин-3, фактор роста соединительной ткани и другие), что, возможно, вносит вклад не только в ремоделирование камер сердца, но и в развитие фиброза миокарда — основного субстрата в патогенезе возникновения ФП [18].

При обследовании пациентов с ФП мы установили, что у лиц без ожирения, АГ и метаболических нарушений с персистирующей формой изолированной ФП концентрация СТ-1 в сыворотке крови выше, чем у больных с пароксизмальной ФП, что, возможно, связано с влиянием данного биомаркера непосредственно на прогрессирование аритмии, нивелирующим влияние компонентов МС. Однако в группе пациентов с ФП в сочетании с МС статистически значимых различий в концентрации СТ-1 в зависимости от формы аритмии не установлено, что подчеркивает более тесную связь с наличием компонентов МС у больных ФП. В нашем исследовании впервые с помощью метода ROC-анализа у пациентов с МС установлено пороговое значение концентрации СТ-1 (638,0 пг/мл) в сыворотке крови, превышение которого увеличивает риск ФП в 4 раза в когорте лиц с МС. По-видимому, кардиотрофин-1 имеет перспективы клинического применения в стратификации риска ФП у пациентов с МС.

Вместе с тем следует отметить, что данная работа является пилотной. Необходимо дополнительное исследование по сопоставлению концентрации СТ-1 и морфологических изменений в предсердиях, характеризующих фиброз, а также проспективное наблюдение за больными с МС без ФП, но с высоким уровнем СТ-1 в сыворотке крови.

Выводы

1. Концентрация СТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у больных ФП без метаболических нарушений.

2. Концентрация СТ-1 выше 638,0 пг/мл увеличивает относительный риск ФП в когорте пациентов с МС в 4 раза.

3. Концентрация СТ-1 положительно коррелирует с ТЭЖ.

4. У пациентов с персистирующей формой ФП без МС концентрация СТ-1 выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП.

Финансирование / Financial support

Данная научная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052. / The scientific work was supported by the grant of the Russian Foundation, project № 17-75-30052.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Staerk L, Sherer JA, KD, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
3. Kim YG, Han KD, Choi JI, Boo KY, Kim DY, Oh SK et al. Impact of the duration and degree of hypertension and body weight on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2019;74(5): E45–E51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672
4. Баранова Е. И., Павлова В. А., Ионин В. А., Петрищева Е. Ю., Близнюк О. И., Заславская Е. Л. и др. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA2DS2VASc — существует ли проблема в клинической практике? Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738. [Baranova EI, Pavlova VA, Ionin VA, Petrisheva EYu, Bliznuk OI, Zaslavskaya EL et al. Atrial fibrillation and CHA2DS2VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738. In Russian].
5. Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y et al. Left atrial volume: Important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467–475. doi:10.4065/76.5.467
6. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Valerio C, Mancina G. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: a tissue doppler study in echocardiographic practice. *Blood Pressure*. 2012;21(1):24–30. doi:10.3109/08037051.2011.618262
7. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Rábago G, Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483–489. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.0265
8. Moreno-Aliaga MJ, Romero-Lozano MA, Castaño D, Prieto J, Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte*. 2012;1(2):112–115. doi:10.4161/adip.19696
9. Hongya H, Yujie Z, Congya B, Zhe F, Zhenxian Y, Hanying M et al. Role of cardiotrophin-1 in a canine model of atrial fibrillation and the effect of irbesartan on cardiotrophin-1. *Heart*. 2011;97(3): A25–A25. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.71
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial

fibrillation developed in collaboration with eacts. *Rus J Cardiol.* 2017;7(147):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86

11. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163–5168. doi:10.1210/jc.2003-030698

12. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):62–73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564

13. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clinic Proc.* 2013;88(4):394–409. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.022

14. Altun I, Pamukcu B, Yildiz CE, Arkaya SC, Guz G, Yilmaz A et al. Cardiotrophin-1: a new predictor of atrial fibrillation relapses after successful cardioversion. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;15(3):68–73. doi:10.17305/bjbm.2015.503

15. Hung HC, Lu FH, Wu HT, Ou HY, Yang YC, Wu JS et al. Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. *Scient Rep.* 2015;(5):1–6. doi:10.1038/srep17438

16. Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;(1): E 52–E 60. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007

17. Stephens J, Ravussin E, White U. The expression of adipose tissue-derived cardiotrophin-1 in humans with obesity. *Biology.* 2019;8(2):1–10. doi:10.3390/biology8020024

18. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, López B et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602–611. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7293–1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1209–7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Петрищева Елена Юрьевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6429–2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Барашкова Елизавета Ивановна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000–0002–7888–4374, lisafya22@gmail.com;

Скуридин Даниил Сергеевич — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1541–9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

Филатова Алина Геннадиевна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6426–5903, e-mail: alinafilatova17@gmail.com;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8788–0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

Valery A. Ionin, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Assistant Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–7293–1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–1209–7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Elena Y. Petrishcheva, MD, PhD-student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6429–2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Elizaveta I. Barashkova, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–7888–4374, lisafya22@gmail.com;

Daniil S. Skuridin, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–1541–9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

Alina G. Filatova, MD, Resident, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–6426–5903, e-mail: alinafilatova17@gmail.com;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–8788–0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331-056.52:611.08

Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования

Е. Ю. Петрищева^{1*}, В. А. Ионин^{1, 2*}, О. И. Близняк^{2*},
В. А. Павлова^{2*}, Д. С. Скуридин^{2*}, И. Ма¹,
Г. И. Борисов^{2*}, Е. Л. Заславская², Е. И. Баранова^{1, 2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Петрищева Елена Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: elenasopilova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.05.20 и принята к печати 08.06.20.

Резюме

Цель исследования — изучить встречаемость, особенности течения и причины развития фибрилляции предсердий (ФП), в том числе встречаемость компонентов метаболического синдрома (МС) у пациентов с данной аритмией, госпитализированных в терапевтическую клинику. **Материалы и методы.** В исследовании выполнен ретроспективный анализ 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в течение 5 лет (с 2014 по 2018 годы). Диагностика компонентов МС проводилась согласно критериям IDF (2005). **Результаты.** Встречаемость ФП у пациентов, госпитализированных в стационар, составила 12,3 %. Наиболее частые состояния, ассоциированные с ФП: артериальная гипертензия (АГ) (92,8 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (54,9 %), ожирение (42,2 %) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (30 %). Установлено, что встречаемость ожирения у пациентов с ФП увеличилась на 10 %, а доля больных с тремя и более компонентами МС — на 22,9 % за период с 2014 по 2018 год. Бессимптомное течение аритмии наблюдалось у 58,9 % больных ФП. При сравнительном анализе выявлено, что у пациентов с ожирением пароксизмы ФП, возникающие несколько раз в месяц, регистрировались чаще, чем у пациентов без ожирения (43/69 (57,9 %) и 37/89 (46,1 %), $p = 0,015$). Таким образом, ожирение увеличивало вероятность частых пароксизмов ФП в 2,32 раза (95-процентный доверительный интервал 1,22–4,43). У больных без ожирения однократные пароксизмы ФП без последующих рецидивов встречались чаще, чем у больных с ожирением: 35/89 (34,8 %) и 15/69 (26,1 %), $p = 0,029$. **Выводы.** Встречаемость ФП у пациентов, госпитализированных в стационар, составляет 12,3 %, а наиболее частыми клиническими состояниями, ассоциированными с ФП, являются АГ и ИБС, ожирение и СД 2-го типа. Встречаемость ожирения и МС у пациентов с ФП в 2018 году по сравнению с 2014 годом увеличилась.

* Авторы внесли равноценный вклад в данную работу.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром

Для цитирования: Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близняк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Ма И, Борисов Г. И., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399

Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study

E. Yu. Petrishcheva^{1*}, V. A. Ionin^{1,2*}, O. I. Bliznyuk²,
V. A. Pavlova^{2*}, D. S. Skuridin^{2*}, I. Ma¹,
G. I. Borisov^{2*}, E. L. Zaslavskaya², E. I. Baranova^{1, 2*}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena Yu. Petrishcheva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: elenasopilova@mail.ru

Received 20 May 2020;
accepted 8 June 2020.

Abstract

Objective. To evaluate the incidence and causes of atrial fibrillation (AF), including the components of the metabolic syndrome (MS) in patients with this arrhythmia hospitalized in a therapeutic clinic. **Design and methods.** We performed a retrospective analysis of 10663 case histories of patients hospitalized in a therapeutic clinic during 5 years (from 2014 to 2018). Diagnostics of MS components was performed according to the criteria of IDF (2005). **Results.** The incidence of AF in hospitalized patients was 12,3 %. The most common diseases associated with AF were: hypertension (HTN) (92,8 %), coronary artery disease (CAD) (54,9 %), obesity (42,2 %) and diabetes mellitus (DM) (30 %). It was found that the incidence of obesity in patients with AF increased by 10 %, and the proportion of patients with 3 or more components of MS increased by 22,9 % for the period from 2014 to 2018. Asymptomatic arrhythmia was observed in 58,9 % patients with AF. A comparative analysis showed that patients with obesity were more likely to experience multiple AF paroxysms per month as compared to patients without obesity: 43/69 (57,9 %) and 37/89 (46,1 %), $p = 0,015$. The obesity increased the probability of frequent AF paroxysms by 2,32 times (95 % CI 1,22–4,43). Single AF paroxysms without subsequent relapses were more common in patients without obesity than in patients with obesity: 35/89 (34,8 %) and 15/69 (26,1 %), $p = 0,029$. **Conclusions.** The incidence of AF in patients hospitalized in a therapeutic clinic is 12,3 %, and the most common diseases associated with AF are HTN, CAD, obesity and DM. The prevalence of obesity and MS in patients with AF increased in 2018 as compared to 2014.

Key words: atrial fibrillation, obesity, hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome

For citation: Petrishcheva EYu, Ionin VA, Bliznyuk OI, Pavlova VA, Skuridin DS, Ma I, Borisov GI, Zaslavskaya EL, Baranova EI. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399

* The authors contributed equally to the work.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) по праву считается эпидемией XXI века. По данным Global Burden of Disease (GBD) Study, в мире около 33,5 миллиона человек страдает ФП [1]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ФП является независимым фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и других осложнений, что приводит к уменьшению продолжительности жизни пациентов с ФП [2].

Существуют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ФП. Среди немодифицируемых факторов — генетические, пол и возраст. По данным популяционного исследования установлено, что отягощенная наследственность по ФП связана с увеличением риска развития этой аритмии у родственников первой степени родства на 40 % [3]. В исследовании N. F. Murphy с соавторами (2007) показано, что первичная заболеваемость на 1000 человек составляла 0,5 для людей в возрасте 45–54 лет, 1,1 для тех, кому было 55–64 лет, 3,2 для людей в возрасте 65–74 лет, 6,2 для когорты в возрасте 75–84 лет и 7,7 для людей 85 лет и старше [4]. ФП нередко возникает у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциирована с сердечной недостаточностью. К модифицируемым факторам риска ФП относятся: артериальная гипертензия (АГ), ожирение, малоподвижный образ жизни, курение, употребление больших количеств алкоголя, синдром обструктивного апноэ во сне и другие [5]. Метаболический синдром (МС) увеличивает риск ФП, что было изучено в европейской [6] и азиатской популяциях [7]. Компоненты МС — АГ, сахарный диабет (СД) и ожирение, приводящие к гипертрофии и фиброзу миокарда и вызывающие ремоделирование предсердий [8]. По данным эпидемиологического исследования О. П. Ротарь с соавторами (2012), установлено, что распространенность МС и его компонентов в различных регионах России высока [9]. Не менее важный модифицируемый фактор риска — дислипидемия. Известно, что преимущественно снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а не повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности ассоциировано с риском ФП [10].

Несмотря на то, что компоненты МС являются предикторами ФП, распространенность МС и отдельных его компонентов у пациентов с ФП изучена недостаточно. В работе О. В. Листопад с соавторами (2013) отмечается рост распространенности ожирения и АГ как причины ФП в когорте боль-

ных, госпитализированных в стационар в период с 1985 по 2010 годы [11], однако современных данных о распространенности МС и его компонентов у пациентов с ФП в российской когорте в настоящее время нет.

Цель данного исследования — изучение встречаемости ФП в когорте больных, госпитализированных в терапевтический стационар, а также анализ распространенности причин развития данной аритмии и компонентов МС.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет в период с 2014 по 2018 годы в терапевтическое, кардиологическое и эндокринологическое отделения клиники терапии факультетской имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Компоненты МС оценивались согласно критериям IDF (2005). Все данные, полученные в результате ретроспективного анализа историй болезней, вносились в единую оригинальную базу данных MS Excel, разработанную для данного исследования. Результаты анализа представлены в виде (%) $n/общ. n$, где n — число больных с указанным признаком, $общ. n$ — общее число пациентов, у которых оценивался данный признак, а % — процентная доля от общего числа обследованных. Для оценки нормальности распределения использован критерий Колмогорова–Смирнова. Показатели с нормальным распределением представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения в группах использовался критерий t -Стьюдента. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Расчет отношения шансов ($ОШ$) проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.).

Результаты

В период с 2014 по 2018 год в клинику было госпитализировано 1312/10663 пациентов с ФП, что составило 12,3 % от общего числа больных, в том числе мужчин — 575/1312 (43,8 %) и женщин — 737/1312 (56,1 %). Клапанные причины аритмии (механический протез клапана, митральный стеноз средней и тяжелой степени) встречались у 46/1312 (3,5 %) больных, неклапанная форма ФП отмечена у большинства пациентов — 96,5 %. При анализе данных по распространенности форм ФП установлено, что

пароксизмальная форма данной аритмии встречалась наиболее часто — у 45% (591/1312) пациентов, реже постоянная форма — у 37,7% (495/1312) больных, а персистирующая и длительно персистирующая формы встречались значительно реже — у 17,2% (226/1312) пациентов. Факторы, провоцирующие пароксизмы ФП, были указаны в медицинской документации у 31,8% (418/1312) пациентов. Из них психоэмоциональное напряжение отмечали 17,7% (74/418) больных, физические нагрузки — 9,1% (38/418) пациентов, употребление алкоголя — 4,5% (19/418) госпитализированных, реже пароксизмы ФП

возникали ночью во время сна — у 4,3% (18/418) пациентов. Следует отметить, что у большинства пациентов, в первичной документации которых были отмечены провоцирующие факторы, встречались бессимптомные эпизоды ФП — 58,9% (246/418).

По результатам анализа причин, лежащих в основе развития ФП у больных, госпитализированных в стационар, у 54,9% пациентов с данной аритмией была диагностирована ИБС — (721/1312), у 4,6% больных встречался синдром слабости синусового узла — (60/1312), тиреотоксикоз диагностирован у 2,7% (35/1312) больных, врожденные пороки

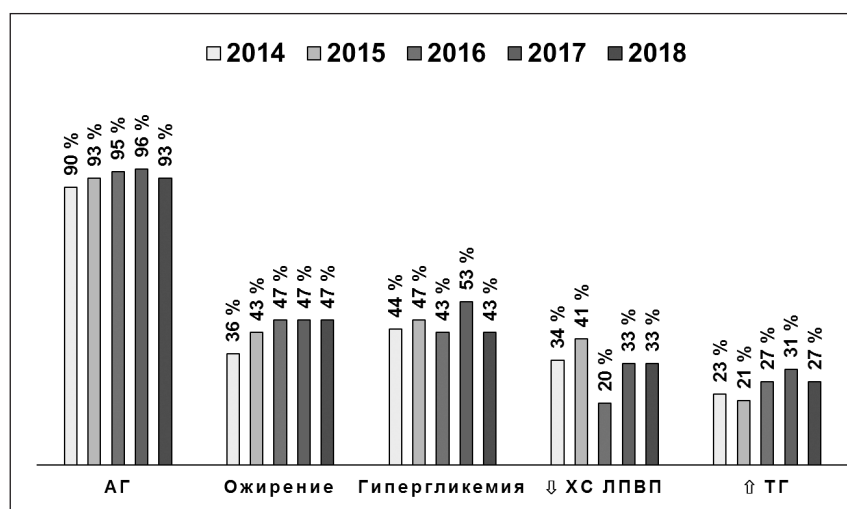
Таблица

КЛИНИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Признак	Нет ожирения (n = 223)	Ожирение (n = 208)	p-значение
Возраст, годы	67,2 ± 6,7	66,2 ± 9,4	p = 0,896
Пол, мужчины/женщины, n	91/114	75/133	p = 0,542
Длительность ФП, годы	5,1 ± 2,7	5,2 ± 1,4	p = 0,459
ИМТ, кг/м ²	25,6 ± 4,4	35,7 ± 5,1	p = 0,001
АГ, n (%)	192/223 (86,1%)	198/208 (95,2%)	p = 0,003
Дислипидемия, n (%)	152/223 (68,2%)	174/208 (83,7%)	p = 0,002
Гипергликемия, n (%)	68/223 (30,5%)	117/208 (56,3%)	p = 0,001
СД 2-го типа, n (%)	26/223 (11,7%)	76/208 (36,5%)	p = 0,0001
Оценка симптомности ФП по шкале EHRA (n = 365)			
1, n (%)	48/190 (25,3%)	40/175 (22,9%)	p = 0,592
2А, n (%)	57/190 (30,0%)	61/175 (34,8%)	p = 0,322
2В, n (%)	64/190 (33,7%)	55/175 (31,4%)	p = 0,647
3, n (%)	20/190 (10,5%)	19/175 (10,9%)	p = 0,919
4, n (%)	1/190 (0,5%)	0/175 (0,0%)	—
Формы ФП			
Пароксизмальная, n (%)	112/223 (50,2%)	89/208 (42,8%)	p = 0,147
Персистирующая, n (%)	43/223 (19,3%)	45/208 (21,6%)	p = 0,627
Постоянная, n (%)	68/223 (30,5%)	74/208 (35,6%)	p = 0,308
Частота пароксизмов ФП, (n = 158)			
Однократно, n (%)	35/89 (34,8%)	15/69 (26,1%)	p = 0,029
Несколько раз в год, n (%)	17/89 (19,1%)	11/69 (15,9%)	p = 0,759
Несколько раз в месяц, n (%)	37/89 (46,1%)	43/89 (57,9%)	p = 0,015
Эхокардиографические параметры ремоделирования предсердий			
Размер левого предсердия, мм	47,1 ± 6,6	50,9 ± 6,4	p = 0,001
Объем левого предсердия, мл	95,1 ± 30,8	114,1 ± 29,4	p = 0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	50,9 ± 19,1	55,3 ± 13,4	p = 0,007
Объем правого предсердия, мл	80,2 ± 29,7	90,1 ± 31,4	p = 0,003
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	43,8 ± 15,9	43,5 ± 13,8	p = 0,893
ИММЛЖ, кг/м ²	мужчины	103,8 ± 12,3	p = 0,0001
	женщины	94,7 ± 15,1	p = 0,0001
ФВ ЛЖ, %	58,2 ± 8,1	58,1 ± 7,9	p = 0,923

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Рисунок 1. Встречаемость компонентов метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в период с 2014 по 2018 годы



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

сердца — у 1,4% (19/1312) и миокардиты — в 0,5% (7/1312) случаев. Однако наиболее часто встречающимся синдромом, ассоциированным с ФП, была АГ, которая выявлена у 92,8%. При оценке антропометрических данных пациентов, согласно первичной медицинской документации, возможно оценить только индекс массы тела (ИМТ) для оценки степени выраженности ожирения. При оценке ИМТ у пациентов с ФП установлено, что ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) встречалось у 42,2% (554/1312), госпитализированных в стационар. Выполнен анализ распространенности и других метаболических нарушений, ассоциированных с риском ФП. Нарушения углеводного обмена встречались у 47,3% (621/1312) пациентов с ФП, в том числе (СД) — у 30,0% (400/1312). Снижение ХС ЛПВП встречалось у 31,4% (412/1312) больных, а гипертриглицеридемия — у 24,8% пациентов (325/1312). При анализе динамики встречаемости компонентов МС в период с 2014 по 2018 годы установлено, что АГ является наиболее часто встречающимся компонентом МС у пациентов с ФП. Выявлено статистически значимое увеличение доли пациентов с ожирением среди пациентов с ФП в 2018 году по сравнению с 2014 годом: 96/206 (46,6%) и 77/213 (36,2%), $p = 0,03$. Более подробно данные представлены на рисунке 1.

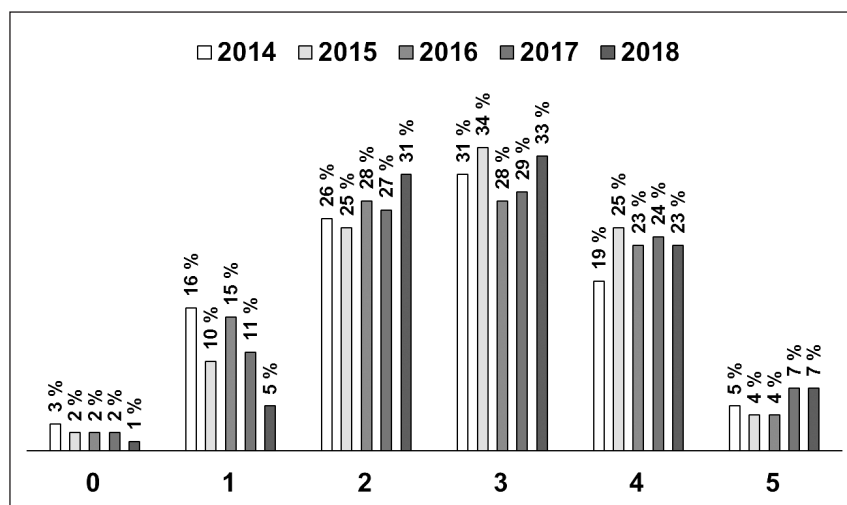
В исследовании оценивалась динамика встречаемости числа компонентов МС у пациентов с ФП. Установлено статистически значимое уменьшение числа пациентов с 1 компонентом МС в 2018 году по сравнению с 2014 годом: 11/206 (5%) и 34/213 (16%), $p = 0,0008$. Отмечается тенденция увеличения доли пациентов с 4 компонентами МС в 2018 году

по сравнению с 2014 годом, однако данные различия статистически не были значимыми: 40/213 (19%) и 47/206 (23%), $p = 0,369$ (рис. 2). Доля больных с 3 компонентами МС и более в 2018 году была выше, чем в 2014 году (66,1% и 43,2%, $p = 0,032$), а вероятность МС у больных с ФП в течение 5 лет увеличилась в 2,6 раза ($\text{ОШ} = 2,6$, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,16-5,69, $p = 0,032$).

Для оценки влияния ожирения на клинико-анамнестические особенности у пациентов с ФП без органических заболеваний сердца из общей когорты пациентов с ФП были исключены пациенты с органическими заболеваниями сердца (ИБС, кардиомиопатии, синдром слабости синусового узла, клапанные пороки). Учитывая тот факт, что по данным первичной медицинской документации невозможно оценить окружность талии и распространенность абдоминального ожирения, все пациенты с ФП в зависимости от наличия или отсутствия ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы по возрасту, распределению по полу и длительности анамнеза ФП. При сравнении 2 групп было установлено, что у пациентов с ожирением и ФП чаще встречалась АГ и другие метаболические нарушения. Различий по встречаемости форм ФП в группах сравнения не выявлено. Анализ выраженности симптомов, обусловленных ФП, также не продемонстрировал значимых различий симптомности по шкале EHRA.

Установлено, что размер и объем левого предсердия, а также объем правого предсердия у пациентов с ожирением и ФП больше, чем у пациентов без ожирения (табл.). У 36,6% (158/431) пациентов с ФП установлена частота пароксизмов ФП соглас-

Рисунок 2. Распространенность числа компонентов метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в период с 2014 по 2018 годы



но первичной документации. При сравнительном анализе выявлено, что у пациентов с ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела чаще регистрировались пароксизмы ФП, возникающие несколько раз в месяц: 43/69 (57,9%) и 37/89 (46,1%), $p = 0,015$. Таким образом, наличие ожирения увеличивало вероятность частых пароксизмов ФП в 2,32 раза (ОШ = 2,13 95% ДИ 1,22–4,43, $p = 0,015$). Однократные пароксизмы ФП без последующих рецидивов чаще встречались у больных без ожирения, чем у пациентов с ожирением (35/89 (34,8%) и 15/69 (26,1%), $p = 0,029$), и риск ФП у пациентов без ожирения был ниже, чем у больных с ожирением (ОШ = 0,43, 95% ДИ 0,21–0,87, $p = 0,029$).

Обсуждение

По данным Европейского общества кардиологов 2016 года, встречаемость ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [12]. В нашей работе, опубликованной ранее, встречаемость ФП в когорте больных, амбулаторно консультируемых кардиологами, составила 7,5% [13]. В данном исследовании у пациентов, госпитализированных в терапевтический стационар Санкт-Петербурга, ФП встречалась у 12,3% больных. Различия этих данных обусловлено тем, что госпитализированные пациенты с ФП нередко старше амбулаторных пациентов и чаще имеют коморбидную патологию по сравнению с общей популяцией.

Наиболее часто встречающаяся патология у пациентов с ФП — АГ. По данным EHRA (2017), у больных АГ риск возникновения ФП выше, чем у пациентов с нормотонзией, поэтому адекватный контроль артериального давления — важный компонент стратегии, направленной на контроль синусового ритма, и важная составляющая профилактики

осложнений при ФП [14]. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, свойственная пациентам с АГ, приводит к увеличению синтеза альдостерона, что, в свою очередь, способствует развитию фиброза миокарда и сосудистой стенки с увеличением артериальной жесткости, развитием воспаления и окислительного стресса. Структурные и функциональные патологические изменения миокарда влияют на его электрическую активность, вызывая развитие ФП [15]. Кроме того, по данным М. S. Dzeshka с соавторами (2017), наличие поражений органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, повышение давления наполнения левого желудочка) у пациентов с АГ приводит к растяжению левого предсердия и повышает риск развития ФП [16]. По данным нашего ретроспективного исследования, АГ встречается у большинства пациентов с ФП на протяжении всего периода наблюдения с 2014 по 2018 год и ее распространенность выше, чем встречаемость ИБС в данной когорте больных.

Ожирение, наряду с АГ, очень часто встречается у пациентов с ФП. Метаанализ пяти исследований, проведенный N. Wanahita с соавторами (2008), показал, что ожирение повышает риск развития ФП на 49% [17]. По данным исследования ARIC, у каждого пятого пациента ФП может быть связана с избыточной массой тела или ожирением [6]. При анализе полученных данных в нашем исследовании установлено, что ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² встречалось у 42,2% пациентов с ФП. Следует отметить, что у пациентов с ФП среди всех компонентов МС в период с 2014 по 2018 годы наблюдается увеличение встречаемости только ожирения. Эти результаты согласуются с данными исследования ЭССЭ-РФ, свидетельствующими об увеличении

распространенности ожирения в российской популяции [18]. Тесно связанные с ожирением механизмы развития инсулинорезистентности и СД 2-го типа объясняют сопоставимую распространенность ожирения и нарушений углеводного обмена у больных ФП в нашем исследовании. СД, являющийся еще одним компонентом МС, также относится к модифицируемым факторам риска. Метаанализ когортных исследований показал, что у пациентов с СД или с гликемическими нарушениями риск развития ФП на 34% выше, чем у людей без СД [19]. В нашем исследовании в когорте пациентов с ФП, госпитализированных в стационар, СД встречался у 30% больных, что не противоречит общемировым данным. При анализе числа компонентов МС в изученной когорте пациентов с ФП установлено увеличение доли больных с тремя компонентами МС и более в 2018 году по сравнению с 2014 годом на 22,9%, а риск МС у больных ФП в 2018 году в 2,6 раза выше, чем в 2014 году.

В данной работе мы также решили проанализировать особенности клинической картины ФП у пациентов без органических заболеваний сердца с наличием компонентов МС в зависимости от наличия ожирения. Обе группы были сопоставимы по возрасту и распределению по полу. АГ, дислипидемия и нарушения углеводного обмена встречались у пациентов обеих групп, но чаще в группе с ожирением. При анализе данных о регистрации причин возникновения ФП по записям в первичной документации было установлено, что бессимптомное течение аритмии наблюдалось у 58,9% пациентов с ФП. Не было выявлено различий в оценке симптомности ФП по шкале EHRA и от 20 до 30% больных в обеих группах имели бессимптомное или малосимптомное течение ФП. Полученные результаты согласуются с данными P. Kirchhof с соавторами (2014), которые установили, по данным европейских регистров, что среди общего количества пациентов с ФП 25–40% больных имеют бессимптомное или малосимптомное течение ФП [20]. При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих ремоделирование предсердий, установлено, что у пациентов с ожирением объемы и индексы объемов обоих предсердий больше, чем у лиц с ФП без ожирения. Вместе с тем в данной когорте больных ФП не только ожирение вызывает большую степень ремоделирования предсердий, но и сопутствующая АГ, которая у пациентов с ФП и ожирением в нашем исследовании встречается чаще, чем у больных с нормальным ИМТ. Большая степень дилатации левого предсердия в когорте больных ФП с ожирением, по-видимому, объясняет тот факт, что у этих пациентов пароксизмы ФП на-

блюдаются значительно чаще, чем у больных ФП без ожирения, а отсутствие ожирения у пациентов с ФП снижает риск повторных пароксизмов данной аритмии. Следует подчеркнуть, что эти клинические особенности ФП не зависят от возраста, пола пациентов и длительности аритмии.

Таким образом, за период с 2014 года по 2018 год отмечается увеличение распространенности МС и его компонентов у пациентов с ФП в когорте больных, госпитализированных в стационар Санкт-Петербурга. Пациент с ФП в большинстве случаев — это больной с сопутствующей АГ, ожирением и СД 2-го типа, то есть пациент с МС и нередко с бессимптомным течением аритмии. ФП в сочетании с ожирением и ассоциированными с ним состояниями предрасполагает к развитию частых пароксизмов аритмии. Выявление факторов риска ФП (АГ, ожирения, гипергликемии) чрезвычайно важно, так как модификация этих гемодинамических и метаболических нарушений влияет на прогрессирование данной аритмии и риски ее осложнений.

Ограничения исследования

В данное исследование включались только пациенты, госпитализированные в стационар, которые часто имеют полиморбидность на фоне ФП, что не позволяет проводить интерполяцию полученных результатов на популяцию в целом. Оценка степени выраженности и наличия ожирения, которая проводилась только с помощью ИМТ, не в полной мере отражает распространенность абдоминального ожирения у больных ФП. Однако следует отметить важный вклад данного состояния в особенности клинической картины и недооценку у пациентов с ФП ввиду отсутствия этих данных в первичной медицинской документации. Кроме того, в некоторых историях болезней отсутствовала информация по таким клинико-анамнестическим данным пациентов, как длительность и симптомность пароксизмов.

Выводы

1. Встречаемость ФП у пациентов, госпитализированных в стационар Санкт-Петербурга с 2014 по 2018 год, составляет 12,3% и чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин.
2. Наиболее частыми клиническими состояниями, ассоциированными с ФП, в когорте больных, госпитализированных в стационар, являются АГ и ИБС.
3. Встречаемость ожирения у пациентов с ФП увеличилась на 10%, а доля больных с тремя и более компонентами МС — на 22,9% за период с 2014 по 2018 годы.

4. За период с 2014 по 2018 годы отмечается рост числа пациентов с двумя и тремя компонентами МС, уменьшается число больных с одним компонентом МС.

5. У пациентов с ожирением и АГ в 2,3 раза выше риск частых пароксизмов ФП, чем у пациентов с данной аритмией без ожирения.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052. / The study is supported by the Russian Science Foundation, project # 17-75-30052.

Конфликт интересов / References

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103–3108. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329
3. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27(6):708–712. doi:10.1093/eurheartj/ehi727
4. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93(5):606–612. doi:10.1136/hrt.2006.107573
5. Menezes AR, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, O’Keefe J, DiNicolantonio JJ et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):117–125. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.022
6. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2010;159(5):850–856. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005
7. Kim YG, Choi KJ, Han S, Hwang KW, Kwon CH, Park GM et al. Metabolic syndrome and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged east Asian men. *Circ J*. 2018;82(7):1763–1769. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672
8. Diouf I, Magliano DJ, Carrington MJ, Stewart S, Shaw JE. Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study. *Int J Cardiol*. 2016;205:127–132. doi:10.1016/j.ijcard.2015.12.013
9. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. Metabolic syndrome prevalence in russian

cities. *Russ J Cardiol*. 2012;(2):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62. In Russian].

10. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the multi-ethnic study of atherosclerosis and the framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3. doi:10.1161/JAHA.114.001211

11. Листопад О.В., Яцук Д.И., Баранова Е.И. Встречаемость и причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в период с 1985 по 2010 год. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(2):109–116. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-109-116. [Listopad OV, Yatsuk DI, Baranova EI. The incidence and possible causes of atrial fibrillation in hospitalized patients during 1985–2010. *Arterial’naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(2):109–116. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-109-116. In Russian].

12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5): e1–e88. doi:10.1093/ejcts/ezw313

13. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбозэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192–201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201. [Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, Baranova EI, Shlyakhto EV. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial’naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):192–201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201. In Russian].

14. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens*. 2008;22(6):380–388. doi:10.1038/jhh.2008.10

15. Briet M, Barhoumi T, Mian MOR, Coelho SC, Ouerd S, Rautureau Y et al. Aldosterone-induced vascular remodeling and endothelial dysfunction require functional angiotensin type 1a receptors. *Hypertension*. 2016;67(5):897–905. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07074

16. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70(5):854–861. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934

17. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310–315. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.004

18. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123–130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123–130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. In Russian].

19. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):56–62. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.004

20. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, de Caterina R, le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention

of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. doi:10.1093/europace/eut263

Информация об авторах

Петрищева Елена Юрьевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6429-2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Близнюк Ольга Игоревна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1017-4966, e-mail: OlyaRus_B.O.I@mail.ru;

Павлова Виктория Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Скуридин Даниил Сергеевич — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1541-9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

И Ма — младший научный сотрудник НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии Института онкологии и гематологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2339-4263, e-mail: mayi2908@yandex.ru;

Борисов Георгий Игоревич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3116-5671, e-mail: gohsha@yandex.ru;

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

Elena Y. Petrishcheva, MD, PhD student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6429-2941, e-mail: elenasopilova@mail.ru;

Valery A. Ionin, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Assistant Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Olga I. Bliznyuk, 5th-year Student, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1017-4966, e-mail: OlyaRus_B.O.I@mail.ru;

Viktoriya A. Pavlova, 6th-year Student, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Daniil S. Skuridin, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1541-9248, e-mail: Skyreadin@gmail.com;

I Ma, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Transfusiology and Effluent Therapy, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2339-4263, e-mail: mayi2908@yandex.ru;

Georgy I Borisov, 6th-year Student, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-3116-5671, e-mail: gohsha@yandex.ru;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: Memlikster@gmail.com;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Diseases #1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-036.12.378.1

Сравнительный анализ частоты факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и качества жизни у студентов-первокурсников высших и средних специальных учебных заведений

О. С. Кобякова, И. А. Деев, Е. С. Куликов,
Н. М. Файзулина, И. Д. Пименов, Е. А. Старовойтова,
А. Е. Филимонов, Е. И. Трифонова, Т. А. Загромава,
М. А. Балаганская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

Контактная информация:

Файзулина Наиля Маратовна,
ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,
ул. Московский тракт, д. 2,
Томск, Россия, 634050.
E-mail: fayzulina.nailya@mail.ru

Статья поступила в редакцию
08.08.19 и принята к печати 02.04.20.

Резюме

Цель исследования — сравнить частоту факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и уровень качества жизни у студентов-первокурсников высших (вуз) и средних специальных учебных заведений (ссуз). **Материалы и методы.** Обследованы 839 первокурсников вузов и ссузов. Определялась встречаемость поведенческих (табакокурение, употребление алкоголя, нерациональное питание, гиподинамия) и метаболических (артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия) ФР. Качество жизни (КЖ) изучалось с помощью русскоязычной версии Краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF). **Результаты.** Наиболее часто встречающимся ФР среди первокурсников явилось употребление алкоголя (67,3–73,6%), при этом тип учебного заведения не оказывал влияния на частоту данного фактора. Студенты техникумов и колледжей в сравнении с коллегами, получающими высшее образование, больше курили (45,3 % против 25,3 %, $p < 0,001$) и были более подвержены гиподинамии (22,7 % против 13,6 %, $p < 0,001$). Нерациональное питание, напротив, более характерно для студентов вузов (70,0 % против 58,5 %, $p < 0,001$). Частота ожирения/избыточной массы тела лидировала среди метаболических ФР во всех группах первокурсников (11,7–14,4 %). Артериальная гипертензия встречалась чаще у юношей, ее частота достигала 8,6–8,9 % у лиц мужского пола и от типа учебного заведения не зависела. Гиперхолестеринемия и гипергликемия более характерны для студентов вузов. КЖ томских студентов характеризуется относительно неблагоприятными значениями для всех категорий, за исключением девушек, учащихся в вузах. Наименьшие показатели КЖ первокурсников обоих типов учебных заведений были зарегистрированы в сфере окружающей среды, наивысшие оценки — в сфере социальных отношений. Выявлены гендерные различия внутри каждого из типов учебных заведений: среди первокурсников колледжей и техникумов уровень КЖ юношей превышал таковой у девушек в сферах физического и психического здоровья, а среди учащихся вузов девушки статистически значимо опережали юношей во всех четырех доменах КЖ. Выявлено негативное влияние употребления алкоголя, курения, нерационального питания на КЖ студентов ссузов. **Заключение.** Популяция студентов-первокурсников неоднородна с позиции уровня КЖ и частоты некоторых ФР ХНИЗ. Выявленные

особенности позволят определить основные точки приложения персонализированных профилактических мероприятий для каждого из типов учебных заведений.

Ключевые слова: студенты, первокурсники, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, качество жизни

Для цитирования: Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Файзулина Н. М., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А., Филимонов А. Е., Трифонова Е. И., Загрома Т. А., Балаганская М. А. Сравнительный анализ частоты факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и качества жизни у студентов-первокурсников высших и средних специальных учебных заведений. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):400–409. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-400-409

Comparative analysis of the frequency of risk factors for chronic non-communicable diseases and quality of life for the first-year students of higher and secondary special educational institutions

O. S. Kobyakova, I. A. Deev, E. S. Kulikov,
N. M. Fayzulina, I. D. Pimenov, E. A. Starovoytova,
A. E. Filimonov, Y. I. Trifonova, T. A. Zagromova,
M. A. Balaganskaya
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Nailya M. Fayzulina,
Siberian State Medical University,
2 Moskovsky trakt, Tomsk,
634050 Russian.
E-mail: fayzulina.nailya@mail.ru

*Received 8 August 2019;
accepted 2 April 2020.*

Abstract

Objective. To compare the frequency of risk factors (RF) of chronic noncommunicable diseases and the quality of life (QoL) of the first-year students of higher (university/high school) and secondary specialized educational institutions (colleges). **Design and methods.** Altogether 839 first-year students of universities and colleges were examined. The frequency of behavioral (tobacco smoking, alcohol consumption, irrational nutrition, hypodynamia) and metabolic (hypertension, overweight/obesity, hypercholesterolemia, hyperglycemia) RF was determined. QoL was studied using the Russian version of the WHO short questionnaire (WHOQOL-BREF). **Results.** The most common RF among first-year students was alcohol consumption (67,3–73,6%), while the type of institution did not affect the frequency of this factor. Students of colleges versus students of high schools more frequently smoked (45,3% vs. 25,3%, $p < 0,001$), and were more prone to inactivity (22,7% vs. 13,6%, $p < 0,001$). In contrast, irrational nutrition is more typical for university students (70,0% vs. 58,5%, $p < 0,001$). The frequency of obesity/overweight was the highest among metabolic RF in all groups of freshmen (11,7–14,4%). Hypertension was more common in young men, its frequency reached 8,6–8,9% in males and did not depend on the type of educational institution. Hypercholesterolemia and hyperglycemia are more typical for University students. The QoL of Tomsk students is characterized by relatively unfavorable values for all categories, except for girls studying in high schools. The lowest indices of QoL of freshmen of both types of educational institutions were registered in the environmental domain, the highest scores — in the domain of social relations. Gender-related differences were found within each type of educational institution: among freshmen in colleges and technical schools, the level of QoL of men exceeded that of girls in the fields of physical and mental health, and among university students the girls were ahead of boys in all four domains of QoL. The alcohol consumption, smoking,

irrational nutrition had a negative impact on the QoL of college students. **Conclusions.** Population of the first-year students is heterogeneous in terms of QoL and the frequency of some RF of chronic non-communicable diseases. The results will help to develop personalized preventive measures for each type of educational institutions.

Key words: students, first-year students, risk factors, chronic noncommunicable diseases, quality of life

For citation: Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, Fayzulina NM, Pimenov ID, Starovoytova EA, Filimonov AE, Trifonova YI, Zagromova TA, Balaganskaya MA. Comparative analysis of the frequency of risk factors for chronic non-communicable diseases and quality of life for the first-year students of higher and secondary special educational institutions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):400–409. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-400-409

Введение

Медико-социальные проблемы молодежи остаются актуальной проблемой современного российского общества [1]. В распоряжении Правительства РФ от 29.11.2014 № 2403-р сообщается, что снижение численности молодежи вследствие демографических проблем прошлых лет может оказать системное влияние на социально-экономическое развитие страны, привести к убыли населения, сокращению трудовых ресурсов, росту пенсионной нагрузки. В данном документе также подчеркивается, что для реализации государственной молодежной политики требуются определенные научно-аналитические механизмы — системные научные исследования по проблемам молодежи, определение и регулярная оптимизация перечня статистических, социологических и иных показателей положения молодежи, а также обеспечение систематического сбора соответствующих данных [2].

Оставаясь первостепенной проблемой современного здравоохранения, хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) и факторы их риска часто остаются без должного внимания в молодежной популяции. Так, при изучении частоты факторов риска (ФР) ХНИЗ среди обратившихся в Центры здоровья Томска выявлено, что именно молодые люди подвержены употреблению алкоголя, нерациональному питанию и курению [3]. Исследователи, занимающиеся проблемами распространения ХНИЗ среди молодежи, предполагают, что профилактические мероприятия по внедрению здорового образа жизни в данной группе населения не только приведут к позитивным изменениям в физическом здоровье, но будут способствовать улучшению качества их жизни, включающего параметры психологического здоровья, а также социальных отношений и взаимодействия с окружающей средой [4–6].

Молодежь города Томска в значительной части представлена студентами, составляющими более 20% трудоспособного населения города [7]. Предполагается, что отличия уровня образования, социально-экономического статуса студентов различных типов учебных заведений могут влиять на частоту ФР ХНИЗ и качество жизни (КЖ). Сравнительный

анализ частоты наиболее актуальных ФР ХНИЗ и уязвимых параметров КЖ среди студентов позволит определить ключевые точки приложения персонализированных профилактических мероприятий для каждого из типов учебных заведений. Особый интерес представляет исследование данных параметров среди студентов-первокурсников, так как полученные результаты могут служить «отправной точкой» для профилактических интервенций.

Материалы и методы

Для определения частоты ФР ХНИЗ и уровня КЖ в популяции студентов Томской области инициировано одномоментное сравнительное исследование «Здоровое будущее», участниками которого стали студенты высших и средних специальных учебных заведений Томска различных курсов и направлений обучения. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России города Томска (заключение № 4077 от 30.03.2015). От каждого участника получено информированное согласие. С целью оценки основных точек приложения персонализированных профилактических мероприятий для каждого из типов учебных заведений будут исследованы частота ФР ХНИЗ и КЖ в зависимости от курса и направления обучения. Полный анализ результатов, полученных в проекте, планируется опубликовать в 2020–2021 годах.

Для оценки поведенческих ФР ХНИЗ использовался специализированный вопросник, составленный на основании методических рекомендаций «Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении», рекомендованных к применению Минздравом России (письмо от 16.01.2013 № 14–2/10/2–123). Курящими считались лица, выкуривающие одну и более сигарет в день или бросившие курить вне зависимости от срока давности. Оценивались употребление алкоголя за последние 12 месяцев, а также кратность приема спиртных напитков. Низкая физическая активность определялась в случае, если время, затрачиваемое на ходьбу, составляло менее 30 минут в день. Критерием нерационального питания яв-

лялось употребление менее 400 г свежих овощей и фруктов в день.

Для выявления метаболических ФР проводились антропометрия, измерение артериального давления в офисном режиме. За повышенный уровень артериального давления принимали значение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. независимо от приема антигипертензивных препаратов. Избыточную массу тела определяли по величине индекса массы тела от 25 до 29,9 кг/м², ожирение — при индексе массы тела ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение регистрировалось у юношей при окружности талии более 94 см, у девушек — более 80 см. Также произведено определение глюкозы плазмы и холестерина. Повышенный уровень общего холестерина соответствовал концентрации в сыворотке крови $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенный уровень глюкозы — $\geq 6,1$ ммоль/л [8].

Для оценки качества жизни студентов использована русскоязычная версия Краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF). Данный метод основывается на четырех субсферах (или доменах), включающих различные сферы жизни человека: физическое здоровье (ощущения боли и дискомфорта, зависимость от медицинской помощи, качество сна, работоспособность и ежедневная активность), психологическое здоровье (самоощущение, количество позитивных и негативных эмоций, мыслительная деятельность, память, концентрация внимания), социальные отношения (межличностные контакты и поддержка, сексуальная активность), окружающая среда (финансовые ресурсы, свобода, безопасность, качество системы здравоохранения, жилищные условия, доступность информации, доступность отдыха, транспортная доступность, качество окружающей среды). Каждый ответ оценивался по пятибалльной шкале, производился перерасчет согласно алгоритмам, рекомендованным ВОЗ. Окончательные результаты представляли собой значения от 1 до 100 баллов, рассчитанные отдельно по каждой из субсфер [9]. Для студенческой популяции не установлено поро-

гового уровня КЖ, поэтому в качестве такового мы использовали значение $75,0 \pm 2,5\%$ от максимальной шкалы измерения, рекомендованное R. A. Cummins (1995) для общей популяции [10].

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программы Statistica for Windows, версия 10.0. Характер распределения количественных показателей определялся с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что характер изучаемых количественных показателей отличался от нормального, они представлены в виде медиан с указанием 25 % и 75 % перцентилей. Для определения значимости различий в попарно не связанных выборках использован U-критерий Манна–Уитни. Качественные переменные представлены в виде абсолютной и относительной частоты выявления. Для сравнения частот качественных признаков проводился расчет критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Нулевая гипотеза (об отсутствии различия значений между группами) отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

В данной статье представлены результаты, касающиеся 839 студентов-первокурсников, из них 50,5 % ($n = 424$) из высших и 49,5 % ($n = 415$) из средних специальных учебных заведений, которые были обследованы с сентября 2016 года по март 2018 года. В средних специальных учебных заведениях (ссузах) девушек оказалось 56,4 % ($n = 234$), а юношей — 43,6 % ($n = 181$), среди студентов высших учебных заведений (вузов) в сравнении с ссузами преобладали юноши — 72,2 % ($n = 306$), а девушки составили 27,8 % ($n = 118$, $p < 0,001$). Возраст девушек из разных типов учебных заведений значимо не отличался, а юноши ссузов были несколько старше студентов вузов (табл. 1). Большинство студентов не состояли в браке.

При анализе антропометрических показателей выяснилось, что рост, масса тела и окружность талии студенток вузов выше, чем у их ровесниц из техникумов и колледжей. Среди юношей зафиксирована другая тенденция: студенты из вузов ниже ростом

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

	Девушки		р	Юноши		р
	вуз	ссуз		вуз	ссуз	
Возраст, годы	18 [18; 19]	18 [18; 18]	0,847359	18 [18; 18]	18 [18; 19]	< 0,001
Рост, см	176 [169; 180]	163 [159; 168]	< 0,001	175 [170; 181]	177 [172; 182]	0,013
Масса тела, кг	68,0 [60,0; 75,0]	56,0 [50,0; 63,0]	< 0,001	65,0 [60,0; 73,0]	67,5 [62,0; 75,0]	0,029
ИМТ, кг/м ²	22,2 [20,1; 23,7]	21,7 [19,4; 23,7]	0,077127	21,5 [19,8; 23,1]	21,6 [19,7; 23,6]	0,451
ОТ, см	71,0 [66,0; 78,0]	66,0 [61,5; 70,0]	< 0,001	70,0 [65,0–78,0]	72,0 [69,0; 76,0]	0,009

Примечание: вуз — высшее учебное заведение; ссуз — среднее специальное учебное заведение; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

Таблица 2
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ВЫСШИХ
И СРЕДНИХ СПЕЦИАЛЬНЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

	Вуз, % (n)	Ссуз, % (n)	p	Девушки		Юноши			
				вуз, % (n)	ссуз, % (n)	p	вуз, % (n)	ссуз, % (n)	p
Поведенческие ФР ХНИЗ									
Употребление алкоголя	73,6 (281)	67,3 (243)	0,062	72,2 (78)	66,2 (127)	0,278	74,1 (203)	68,6 (116)	0,215
Нерациональное питание	70,0 (287)	58,5 (230)	< 0,001	67,8 (78)	53,8 (120)*	0,014	70,8 (209)	64,7 (110)*	0,170
Курение	25,3 (106)	45,3 (184)	< 0,001	22,2 (26)	42,1 (96)	< 0,001	26,5 (80)	49,4 (88)	< 0,001
Низкая физическая активность	13,6 (110)	22,7 (93)	0,001	20,5 (77)*	22,9% (53)	0,592	10,9 (33)*	22,1 (40)	< 0,001
Метаболические ФР ХНИЗ									
Ожирение/избыточная масса тела	11,7 (49)	14,4 (59)	0,244	13,7 (16)	16,1 (37)	0,555	10,9 (33)	12,3 (22)	0,650
Артериальная гипертензия	6,5 (27)	6,3 (26)	0,923	0,9 (1)*	4,3 (10)	0,109	8,6% (26)*	8,9% (16)	0,908
Гиперхолестеринемия	9,1 (38)	5,3 (22)	0,036	8,6 (10)	7,7 (18)*	0,772	9,3 (28)	2,2 (4)*	0,002
Гипергликемия	3,6 (16)	0,7 (3)	0,011	5,2 (6)	0,9 (2)	0,020	3,1 (9)	0,6 (1)	0,101

Примечание: вуз — высшее учебное заведение; ссуз — среднее специальное учебное заведение; ФР — фактор риска; ХНИЗ — хроническое неинфекционное заболевание; * — выявлены статистически значимые гендерные различия внутри указанного типа учебного заведения.

и имеют меньшую массу тела и окружность талии, чем первокурсники ссузов (табл. 1).

Распространенность ХНИЗ среди учащихся первых курсов невысока. Чаще встречались болезни органов дыхания. Так, хронический бронхит зафиксирован у 5,88% студентов ссузов и 5,58% студентов вузов, а бронхиальная астма в 4,07% и 6,1% случаев соответственно.

ФР ХНИЗ, напротив, широко распространены среди первокурсников Томска (табл. 2). Только у 3,3% (n = 14) студентов вузов и у 4,6% (n = 19) учащихся ссузов не зафиксировано ни одного ФР.

Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний

Употребление алкоголя, достигающее 67,3–73,6%, заняло первое место среди ФР ХНИЗ среди студентов Томска. Гендерных различий в распространенности выявлено не было. Тип учебного заведения также не оказывал влияния на частоту данного ФР. Большинство первокурсников (58,6–70%) употребляли алкоголь менее 1 раза в месяц. Выпивали более 5 раз в неделю 4,2% (n = 6) юношей и 3,6% (n = 6) девушек из ссузов, среди студентов вузов с указанной частотой употребляли алкоголь лишь 1,2% (n = 1) девушек и 0,9% юношей (n = 2).

На втором месте оказалось нерациональное питание, которое преобладает среди учащихся вузов. Причем девушки вузов в большей степени подвергаются действию данного фактора, чем студентки ссузов, а для юношей такой тенденции не выявлено. Также установлено, что в ссузах среди девушек данный фактор встречается в 1,5 раза реже, чем у юношей (p = 0,030).

Студенты колледжей и техникумов, как мужского, так и женского пола, курят в 2,5 раза чаще, чем в вузах. Гендерных отличий в частоте данного ФР внутри каждого типа учебного заведения выявлено не было.

Наименее встречающимся поведенческим ФР ХНИЗ стала низкая физическая активность, которая среди юношей, получающих высшее образование, зарегистрирована в 2 раза реже, чем в других группах.

Метаболические факторы риска в популяции студентов первого года обучения встречались гораздо реже поведенческих. Частота ожирения/избыточной массы тела лидировала во всех группах первокурсников, гендерные отличия как в вузах, так и в ссузах статистически незначимы (p = 0,432 и p = 0,278 соответственно). Артериальная гипертензия закономерно встречалась чаще у юношей (статистически значимо в группе студентов вузов, p = 0,003), ее частота от типа учебного заведения не зависела. Частота гипергликемии и гиперхолестеринемии

Таблица 3

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ВЫСШИХ И СРЕДНИХ СПЕЦИАЛЬНЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ГОРОДА

КЖ, баллы	Общая популяция первокурсников	Студенты вузов	Студенты ссузов	Р	Девушки			Юноши		
					вуз, n = 37	ссуз, n = 180	Р	вуз, n = 212	ссуз, n = 162	Р
Физическое здоровье	69 [63; 81]	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,440	88 [81; 88]*	69 [63; 81]*	< 0,001	69 [63; 81]*	75 [63; 88]*	0,035
Психическое здоровье	69 [63; 81]	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,304	81 [69; 88]*	69 [63; 81]*	< 0,001	69 [63; 81]*	75 [63; 81]*	0,176
Социальные отношения	75 [56; 81]	75 [56; 75]	75 [69; 81]	0,002	75 [69; 94]*	75 [69; 81]	0,093	69 [50; 75]*	75 [69; 81]	< 0,001
Окружающая среда	69 [56; 75]	69 [56; 75]	69 [56; 75]	0,805	81 [75; 81]*	66 [56; 75]	< 0,001	66 [56; 75]*	69 [56; 75]	0,155

Примечание: КЖ — качество жизни; вуз — высшее учебное заведение; ссуз — среднее специальное учебное заведение; * — $p < 0,05$ при сравнении показателей у девушек и юношей одного типа учебного заведения.

стеринемии превалировала среди учащихся вузов, со статистически значимой разницей для первого ФР среди девушек, для второго — среди юношей. При этом в техникумах и колледжах гиперхолестеринемия у юношей встречалась в 3,5 раза реже, чем у девушек ($p = 0,014$).

Таким образом, юноши техникумов и колледжей больше курили и были более подвержены гиподинамии, чем студенты вузов. Несмотря на это, гиперхолестеринемия у них регистрировалась реже. Среди девушек из ссузов чаще встречались курящие, однако они рациональнее питались, при этом у них реже регистрировалась гипергликемия, по сравнению с их сверстницами из вузов.

Качество жизни

КЖ томских студентов характеризуется относительно неблагоприятными значениями для всех категорий, за исключением девушек вузов (табл. 3). По мнению первокурсников обоих типов учебных заведений, качество их жизни наиболее страдает в сфере окружающей среды, наивысшие оценки студенты набрали в сфере социальных отношений. В сферах физического, психического здоровья и окружающей среды показатели КЖ у первокурсников ссузов и вузов не отличались, статистически значимое превышение значений у студентов ссузов выявлено в домене социальных отношений. Наиболее неблагоприятная ситуация с уровнем КЖ складывалась среди девушек, получающих среднее специальное образование, и юношей вузов: для первых уровень КЖ достиг порогового уровня только в сфере социальных отношений, а для вторых — ниже 72,5 % для всех доменов. Девушки, получающие высшее образование, набрали наименьшие оценки в сфере социальных отношений — 75 [69; 94] баллов, но и этот показатель превышает «комфортный» уровень. Юноши ссузов достигли порогового уровня во всех доменах, кроме сферы окружающей среды. Что касается гендерных различий внутри типа учебного заведения, то среди первокурсников колледжей и техникумов уровень КЖ юношей превышал таковой у девушек в сферах физического и психического здоровья. Среди учащихся вузов наблюдалась противоположная тенденция: девушки статистически значимо опережали юношей во всех четырех доменах КЖ.

Учитывая широкое распространение ФР ХНИЗ наряду с низким уровнем КЖ в большинстве категорий студентов, мы проанализировали, как наличие хотя бы одного ФР либо их полное отсутствие ассоциировано с КЖ учащихся (табл. 4).

Среди студентов ссузов у лиц без единого ФР выявлено статистически значимое превышение по-

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ ВЫСШИХ
И СРЕДНИХ СПЕЦИАЛЬНЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА
ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

КЖ, баллы	Вуз			Ссуз		
	Отсутствие всех ФР, n = 6	Есть ФР, n = 243	p	Отсутствие всех ФР, n = 14	Есть ФР, n = 328	p
Физическое здоровье	69 [50; 75]	69 [63; 81]	0,386271	81 [75; 88]	69 [63; 81]	0,003243
Психическое здоровье	75 [69; 81]	69 [63; 81]	0,713458	81 [69; 94]	69 [63; 81]	0,016707
Социальные отношения	75 [75; 75]	75 [56; 75]	0,633908	81 [75; 94]	75 [69; 81]	0,041786
Окружающая среда	69 [56; 75]	69 [56; 75]	0,979401	75 [69; 88]	69 [56; 75]	0,002601

Примечание: вуз — высшее учебное заведение; ссуз — среднее специальное учебное заведение; КЖ — качество жизни; ФР — фактор риска.

казателей уровня КЖ во всех четырех сферах. Среди учащихся вузов статистически значимых различий не выявлено, несмотря на сходную тенденцию в сфере психического здоровья.

Кроме того, мы проанализировали, как наличие или отсутствие определенного поведенческого ФР ХНИЗ ассоциировано с уровнем КЖ студентов (табл. 5). Выяснилось, что исследуемые ФР были ассоциированы с показателями КЖ первокурсников ссузов, но не с показателями КЖ студентов вузов. Так, употребляющие алкоголь студенты колледжей и техникумов характеризовались значимо меньшими показателями в сфере физического здоровья и окружающей среды, у курящих выявлены меньшие уровни КЖ в сфере физического здоровья, у студентов с нерациональным питанием — в сфере физического здоровья, социальных отношений и окружающей среды. КЖ у лиц с разным уровнем физической активности статистически значимо не отличалось.

Знания студентов первокурсников города Томска в области профилактики хронических неинфекционных заболеваний невысоки. Лишь 22 % представительниц обоих типов учебных заведений знают об уровне своего артериального давления, в то время как юноши вузов более осведомлены об этом показателе, чем их ровесники из техникумов и колледжей (24,7% против 15,9%, $p = 0,0289$). Свой уровень холестерина знают 4,4 % девушек ссузов и 1,7 % юношей вузов, другие не владеют этой информацией.

Обсуждение

Распространенность ФР ХНИЗ среди первокурсников различных учебных заведений Томска в целом сопоставима с результатами других отечественных и зарубежных исследований [11].

Следует отметить, что частота некоторых поведенческих ФР может зависеть от уровня образования. В работе И. С. Петрухина (2014) выявлена более значимая распространенность курения, употребления алкоголя и злоупотребления им, недостаточного потребления овощей и фруктов среди учащихся колледжа по сравнению со студентами медицинской академии [12]. Автор высказывает предположение, что эта связь обусловлена различным социальным положением семей молодых людей. Данные нашего исследования частично совпадают с результатами вышеупомянутой работы. Так, например, нами выявлено, что учащиеся техникумов и колледжей в 2,5 раза чаще курили, чем их сверстники из вузов, и были более подвержены гиподинамии. Кроме того, среди юношей ссузов чаще, чем у их ровесников из вузов, встречались студенты, употребляющие алкоголь более 5 раз в неделю. Преобладание нерационального питания среди девушек вузов и, возможно, связанная с этим большая частота гипергликемии, а также тот факт, что у юношей, получающих высшее образование, чаще регистрировалась гиперхолестеринемия, хотя они были менее подвержены курению и гиподинамии, требуют более подробного изучения.

Показатели осведомленности об основных ФР ХНИЗ были невысоки у студентов обоих типов учебных заведений, что может служить основанием для разработки и внедрения информационных программ по борьбе с ФР ХНИЗ как в ссузах, так и в вузах.

Значения КЖ томских первокурсников ниже пологового уровня для общей популяции, при этом они сопоставимы с показателями КЖ первокурсников Индии, Бразилии и Китая. По данным азиатских и южноамериканских исследователей, также ис-

Таблица 5

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПЕРВОКУРСНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ
ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ФАКТОРА РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Сфера КЖ/КЖ, баллы	Вузы			Ссузы		
	Есть ФР	Нет ФР	р	Есть ФР	Нет ФР	р
<i>Употребление алкоголя</i>						
Физическое здоровье	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,683	69 [63; 81]	75 [63; 81]	0,024
Психическое здоровье	69 [63; 81]	75 [69; 81]	0,250	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,156
Социальные отношения	75 [50; 75]	75 [56; 75]	0,554	75 [56; 81]	75 [69; 81]	0,600
Окружающая среда	69 [56; 75]	69 [56; 75]	0,824	63 [56; 75]	69 [56; 81]	0,007
<i>Нерациональное питание</i>						
Физическое здоровье	69 [63; 81]	75 [63; 81]	0,334	69 [63; 81]	75 [63; 81]	0,037
Психическое здоровье	69 [63; 81]	75 [69; 81]	0,090	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,132
Социальные отношения	75 [50; 75]	75 [56; 81]	0,076	75 [56; 81]	75 [75; 81]	< 0,001
Окружающая среда	69 [56; 75]	69 [56; 75]	0,797	63 [56; 75]	69 [56; 81]	< 0,001
<i>Курение</i>						
Физическое здоровье	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,588	69 [63; 81]	75 [63; 81]	0,035
Психическое здоровье	69 [69; 81]	72 [63; 81]	0,948	69 [63; 81]	69 [63; 81]	0,975
Социальные отношения	75 [56; 75]	75 [50; 75]	0,350	75 [69; 81]	75 [56; 81]	0,126
Окружающая среда	63 [56; 75]	69 [56; 75]	0,361	63 [56; 75]	69 [56; 75]	0,132
<i>Низкая физическая активность</i>						
Физическое здоровье	75 [66; 81]	69 [63; 81]	0,342	69 [56; 81]	69 [63; 81]	0,430
Психическое здоровье	72 [66; 81]	69 [63; 81]	0,175	69 [56; 81]	69 [63; 81]	0,969
Социальные отношения	75 [62,5; 81]	75 [50; 75]	0,134	75 [69; 81]	75 [69; 81]	0,129
Окружающая среда	69 [63; 78]	69 [56; 75]	0,331	63 [56; 75]	69 [56; 75]	0,225

Примечание: вуз — высшее учебное заведение; ссуз — среднее специальное учебное заведение; КЖ — качество жизни; ФР — фактор риска.

пользовавших шкалу WHOQOL-BREF, показатели физического здоровья у первокурсников составляли 66,3–68,4%, психического здоровья — 61,3–68,5, социальных отношений — 61,9–73,5, окружающей среды — 55,9–63,8 баллов [13, 14, 15]. Так же, как и в Томске, студенты первого года обучения в этих странах набрали наименьшее количество баллов в сфере окружающей среды. Существенно выше показатели КЖ у первокурсников из Люксембурга, где по всем субсферам студенты достигли уровней выше 72,5% [16].

По данным литературы, предиктором более высокого уровня КЖ студентов считается мужской пол [4, 14, 15]. По результатам проведенного нами исследования, данная тенденция справедлива только для студентов ссузов. Девушки из вузов, напротив, продемонстрировали значительно более высокие показатели КЖ, чем их однокурсники.

Установленные нами взаимосвязи между наличием конкретных ФР и снижением уровнем КЖ отчасти сходны с данными зарубежных исследований. Так, в США употребляющие табак студенты характеризовались значительно более низким уровнем благополучия по сравнению со своими коллегами [5], а в европейском исследовании показано благо-

приятное влияние употребления более 5 порций овощей и фруктов в день на параметры КЖ [17]. В некоторых работах также имеются подтверждения позитивного влияния физической активности на КЖ, однако для студентов Томска такой связи не выявлено [4, 5].

Заключение

Данное исследование продемонстрировало неоднородность популяции студентов-первокурсников с позиции уровня КЖ и распространенности некоторых ФР ХНИЗ. Так, распространенность курения наиболее актуальна для студентов колледжей и техникумов, а нерациональное питание чаще встречается среди девушек вузов. Для учащихся обоих типов учебных заведений остро стоит проблема употребления алкоголя, потому что практически три четверти студентов Томска имеют данную вредную привычку. Более высокая частота метаболических ФР ХНИЗ среди первокурсников вузов требует дальнейшего изучения. Кроме того, установлено, что ФР ХНИЗ в большей степени отрицательным образом связаны с показателями КЖ студентов ссузов, максимально уязвимыми стали девушки данных учебных заведений.

Таким образом, одним из важнейших способов сохранения здоровья и повышения КЖ студентов первого года обучения станут программы профилактики употребления алкоголя, нерационального питания. Кроме того, для учащихся ссузов необходимы дополнительные меры по борьбе с табакокурением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Лопатина Р. Ф., Лопатин Н. А. Здоровье студентов вуза как актуальная социальная проблема. Вестник Казанского государственного университета культуры и искусств. 2017;1:135–140. [Lopatina RF, Lopatin NA. Health of University students as an actual social problem. Bulletin of Kazan state University of Culture and Arts. 2017;1:135–140. In Russian].
2. Об утверждении Основ государственной молодежной политики до 2025 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 ноября 2014 года № 2403-р. Ссылка активна на 19.07.2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/15965/>. [On approval of the Foundations of the state youth policy until 2025. Order of the Government of the Russian Federation of 29 November 2014 № 2403-p. Cited in 19 July 2019. Available from: <http://government.ru/docs/15965/>. In Russian].
3. Кобякова О. С., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Деев И. А., Бойков В. А. и др. Модель посетителя центров здоровья Томской области и распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди посетителей центров здоровья. Здравоохранение Российской Федерации. 2014;58(1):16–19. [Kobyakova OS, Starovoytova EA, Kulikov ES, Kirillova NA, Deev IA, Boikov VA et al. Model of visitor of health centers of Tomsk region and prevalence of the main risk factors of chronic noncommunicable diseases among visitors of health centers. Health Care of the Russian Federation. 2014;58(1):16–19. In Russian].
4. Sabbah I, Sabbah H, Khamis R, Sabbah S, Droubi N. Health related quality of life of university students in Lebanon: lifestyles behaviors and socio-demographic predictors. Health. 2013;05(07):1–12. doi:10.4236/health.2013.57a4001
5. Ridner SL, Newton KS, Staten RR, Crawford TN, Hall LA. Predictors of well-being among college students. J Am Coll Health. 2016;64(2):116–124. doi:10.1080/07448481.2015.1085057
6. Рычкова Л. В., Погодина А. В., Аюрова Ж. Г., Климкина Ю. Н. Ожирение и связанное со здоровьем качество жизни в этнических группах подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):105–114. doi:10.20538/1682-0363-2018-3-105-114. [Rychkova LV, Pogodina AV, Ayurova ZG, Klimkina JN. Obesity and health-related quality of life in adolescents from ethnic groups of rural areas of Buryatia, Russia. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(3):105–114. doi:10.20538/1682-0363-2018-3-105-114. In Russian].
7. Официальный портал МО «Город Томск». Ссылка активна на 21.07.2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.admin.tomsk.ru/pgs/2dh>. [The official portal of the MO “City of Tomsk”. Cited 2019 July 31. Available from: <http://www.admin.tomsk.ru/pgs/2dh>. In Russian].
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 года № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 12.03.2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556>. [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of October 26, 2017 № 869n “On approval of the procedure for medical examination of certain groups of the adult population”. Cited 2019 March 12. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556>. In Russian].
9. WHOQOL-BREF. Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. 1996. [cited 2019 July 31]. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf
10. Cummins RA. On the trail of the gold standard for subjective well-being. Social Indicators Research 1995;35:179–200. doi:10.1007/BF01079026
11. Кобякова О. С., Деев И. А., Лукашова А. М., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(3):74–80. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-74-80. [Kobyakova OS, Deev IA, Lukashova AM, Starovoytova EA, Kulikov ES. The prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(3):74–80. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-74-80. In Russian].
12. Петрухин И. С., Родионов А. А., Колбасников С. В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний среди подростков-студентов учреждений высшего и среднего профессионального образования. Профилактическая медицина. 2014;17(6):51–55. doi:10.17116/profmed201417651–55. [Petrukhin IS, Rodionov AA, Kolbasnikov SV. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases among adolescent students of higher and secondary vocational educational institutions. Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(6):51–55. doi:10.17116/profmed201417651–55. In Russian].
13. Biswas S, Bipeta R, Molangur U, Lakshman RR. A study to assess the quality of life of undergraduate medical students. Open J of Psychiatry Allied Sci. 2019;10(1):2025. doi:10.5958/2394-2061.2019.00005.3
14. Zhang Y, Qu B, Lun S, Wang D, Guo Y, Liu J. Quality of life of medical students in China: A Study Using the WHOQOL-BREF. PLOS One. 2012;7(11):e49714. doi:10.1371/journal.pone.0049714
15. Chazan ACS, Campos MR, Portugal FB. Quality of life of medical students at the State University of Rio de Janeiro (UERJ), measured using Whoqol-bref: a multivariate analysis. Cien Saude Colet. 2015;20(2):547–556. doi:10.1590/1413-81232015202.05182014
16. Baumann M, Amara ME, Karavdic S, Limbach-Reich A. First-year at university: the effect of academic employability skills and physical quality of life on students’ well-being. Work. 2014;49(3):505–515. doi:10.3233/WOR-131729
17. Tan SL, Storm V, Reinwand DA, Wienert J, de Vries H, Lippke S. Understanding the positive associations of sleep, physical activity, fruit and vegetable intake as predictors of quality of life and subjective health across age groups: a theory based, cross-sectional web-based study. Frontiers Psychology. 2018;9:977. doi:10.3389/fpsyg.2018.00977

Информация об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (ОВП) и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0098-1403, e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru;

Деев Иван Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4449-4810, e-mail: ivandeyev@yandex.ru;

Куликов Евгений Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0088-9204, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com;

Файзулина Наиля Маратовна — ассистент кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9750-5352, e-mail: fayzulina.nailya@mail.ru;

Пименов Игорь Дмитриевич — аспирант кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3866-100X, e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com;

Старовойтова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8283-2238, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Филимонов Алексей Евгеньевич — делопроизводитель Центра клинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6360-1263, e-mail: filimonov.94.alex@mail.ru;

Трифоновна Екатерина Ивановна — студент кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2825-5035, e-mail: trifonowa-18@yandex.ru;

Загрюмова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5641-5094, e-mail: zagromova@gmail.com;

Балаганская Марина Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7072-4130, e-mail: aestas@list.ru.

Author information

Olga S. Kobyakova, MD, PhD, DSc, Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-0098-1403, e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru;

Ivan A. Deev, MD, PhD, DSc Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-4449-4810, e-mail: ivandeyev@yandex.ru;

Evgeny S. Kulikov, MD, PhD, DSc, Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-0088-9204, email: evgeny.s.kulikov@gmail.com;

Nailya M. Fayzulina, Assistant, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9750-5352, e-mail: fayzulina.nailya@mail.ru;

Igor D. Pimenov, MD, PhD Student, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-3866-100X, e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com;

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, Associate Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-8283-2238, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Alexey E. Filimonov, Clerk, the Center for Clinical Research, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-6360-1263, e-mail: filimonov.94.alex@mail.ru;

Yekaterina I. Trifonova, Undergraduate Student, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-2825-5035, e-mail: trifonowa-18@yandex.ru;

Tatiana A. Zagromova, MD, PhD, Associate Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-5641-5094, e-mail: zagromova@gmail.com;

Marina A. Balaganskaya, MD, PhD, Associate Professor, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-7072-4130, e-mail: aestas@list.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 617.7: 616.12-008.331

Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни

А. В. Барсуков, К. А. Щербакова,
Д. С. Мальцев, М. А. Бурнашева,
А. Н. Куликов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
13.02.20 и принята к печати 19.03.20.

Резюме

Актуальность. Изменения ретинальной микроциркуляции считаются тонким индикатором состояния других органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ) и могут иметь прогностическое значение. **Цель исследования** — установить взаимосвязь диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ) с показателями, характеризующими состояние левых отделов сердца и почек у пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии. **Материалы и методы.** Обследовали 115 человек (86 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 45 до 59 лет. Основную группу составили 70 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I или II стадии. Группу контроля сформировали из 45 нормотензивных практически здоровых лиц. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, нарушениями функции печени, клинически значимой офтальмологической патологией. Проводили анализ следующих данных: анамнестических особенностей с оценкой статуса курения; значений рутинных гемодинамических и биохимических показателей крови, N-терминального пропептида III проколлагена (РШНР) крови; альбумин-креатининового соотношения в разовой утренней порции мочи, суточной альбуминурии; параметров 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления; количественных электрокардиографических (ЭКГ) маркеров гипертрофии левого желудочка; трансторакальной эхокардиографии; состояния глазного дна. На основе метода сканирующей лазерной офтальмоскопии рассчитывали центральный артериальный (ЦАЭС) и венозный (ЦВЭС) эквиваленты сетчатки, артериовенозное соотношение (АВС). Методом оптической когерентной томографии определяли площадь ФАЗ и СТХ. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. **Результаты.** Пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами характеризовались: меньшими значениями ЦАЭС ($p = 0,009$), большей площадью ФАЗ ($p = 0,019$), сопоставимыми величинами ЦВЭС, АВС, СТХ ($p > 0,05$ для каждого показателя). В результате выполненного корреляционного анализа в группе пациентов с АГ были выявлены взаимосвязи: АВС и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = -0,3$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и принадлежности к женскому полу ($r = 0,42$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и содержания в крови РШНР ($r = 0,3$; $p < 0,05$); площади ФАЗ и суточной альбуминурии ($r = 0,37$;

$p < 0,05$); ЦЭВС и амплитуды зубца R в отведении aVL на ЭКГ ($r = 0,31$; $p < 0,05$); ЦАЭС и индекса объема левого предсердия (ЛП) ($r = -0,3$; $p < 0,05$); СТХ и возраста ($r = -0,3$; $p = 0,01$). **Заключение.** Пациенты среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ характеризуются меньшими значениями ЦАЭС и большей площадью ФАЗ по сравнению с нормотензивными лицами. При ГБ I–II стадии параметры ретиальной микроциркуляции ассоциированы с показателями, отражающими состояние других органов-мишеней АГ — индексом объема ЛП, амплитудой зубца R в отведении aVL стандартной ЭКГ, суточной альбуминурией и сывороточной концентрацией PIIINP.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, средний возраст, орган-мишень, сетчатка, миокард, почка, корреляция

Для цитирования: Барсуков А. В., Щербакова К. А., Мальцев Д. С., Бурнашева М. А., Куликов А. Н. Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):410–420. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420

The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension

A. V. Barsukov, K. A. Shcherbakova,
D. S. Maltsev, M. A. Burnasheva,
A. N. Kulikov
Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anton V. Barsukov,
Military Medical Academy named
after S. M. Kirov,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Received 13 February 2020;
accepted 19 March 2020.

Abstract

Background. Changes in retinal microcirculation are considered a subtle indicator of the other target organ damage in hypertension and might have prognostic value. **Objective.** To establish the relationship between diameters of retinal arterioles and venules, foveal avascular zone (FAZ) area, subfoveal choroid thickness with parameters of left heart and kidneys in middle-aged patients with essential hypertension (EH) stage I–II. **Design and methods.** A total of 115 people (86 males, 29 females) aged 45–59 years were examined and divided into 2 groups. The main group consisted of 70 patients with EH stage I or II. The control group comprised 45 normotensive practically healthy individuals. Patients with diabetes mellitus, impaired liver function, clinically significant ophthalmic pathology were not included. The following data were analyzed: anamnesis including smoking status; routine blood hemodynamic and biochemical parameters, serum procollagen III N-terminal propeptide (PIIINP); albumin-creatinine ratio in a single morning portion of urine, diurnal albuminuria; parameters of 24-h ambulatory blood pressure monitoring; quantitative electrocardiography (ECG) markers of left ventricular hypertrophy; transthoracic echocardiography; fundus state. Based on the scanning laser ophthalmoscopy, the central retinal arterial (CRAE) and venous (CRVE) equivalents, arteriovenous ratio (AVR) were calculated. Using the method of optical coherence tomography angiography, we determined the FAZ area and subfoveal choroid thickness. Statistical data were processed using the StatSoft Statistica 10. **Results.** Compared with normotensive individuals, patients with hypertension were characterized by lower values of CRAE ($p = 0,009$), larger FAZ area

($p = 0,019$), and comparable values of CRVE, AVR, subfoveal choroid thickness ($p > 0,05$ for each indicator). Correlation analysis showed that in hypertensive AVR correlated with low-density lipoprotein cholesterol level ($r = -0,3$; $p < 0,05$); FAZ area with female gender ($r = 0,42$; $p < 0,05$); FAZ area with PIIINP level ($r = 0,3$; $p < 0,05$); FAZ area with diurnal albuminuria ($r = 0,37$; $p < 0,05$); CRVE with R wave amplitude in aVL lead of ECG ($r = 0,31$; $p < 0,05$); CRAE with left atrial volume index ($r = -0,3$; $p < 0,05$); subfoveal choroid thickness with age ($r = -0,3$; $p = 0,01$). **Conclusions.** Middle-aged patients with uncomplicated EH are characterized by the lower CRVE values and larger FAZ area compared to normotensive individuals. In EH stage I–II, retinal microcirculation parameters are associated with indicators reflecting the other target organ damage, in particular, the left atrial volume index, R wave amplitude in aVL lead of the standard ECG, diurnal albuminuria, and serum PIIINP concentration.

Key words: hypertension, average age, target organ, retina, myocardium, kidney, correlation

For citation: Barsukov AV, Shcherbakova KA, Maltsev DS, Burnasheva MA, Kulikov AN. The relationship between the indicators of the retina condition and other target organ changes in uncomplicated essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):410–420. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) достаточно часто ассоциирована с бессимптомным поражением органов-мишеней. Целенаправленный скрининг способен обнаружить электрокардиографические и/или ультразвуковые признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурию, утолщение комплекса интима-медиа, ускорение артериальной пульсовой волны, офтальмоскопические проявления гипертензивной ретинопатии [1, 2]. Последняя, как правило, наличествует в сочетании с изменениями в других органах-мишенях и учитывается при прогнозировании дальнейшего течения заболевания. Начальные стадии (первая и вторая стадии по классификации Keith–Wagener–Barker) микроваскулярных изменений глазного дна (генерализованное или фокальное сужение артериол, уменьшение артериовенозного соотношения (АВС), артериовенозный перекрест) считаются относительно слабым индикатором таргетных васкулярных и других органных изменений у пациентов с системной гипертензией [3, 4]. Вместе с тем гипертензивная ретинопатия третьей и четвертой стадий служит надежным предиктором сердечно-сосудистых событий, не зависящим от имеющихся изменений в других органах-мишенях, обусловленных воздействием высокого артериального давления (АД) [5, 6]. В реальной практике кардиолога, терапевта высокие стадии гипертензивной ретинопатии встречаются достаточно редко и могут отражать не только злокачественное течение АГ, но и указывать на ее вторичный характер [7]. В последние годы внимание специалистов приковано к изучению патогенетической и прогностической роли показателей, характеризующих фовеальную аваскулярную зону, а также сосудистую оболочку (хориоидею), получаемых с помощью оптической когерентной томографии в субпопуляциях лиц с АГ [8–12].

Цель исследования — установить взаимосвязь

диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны, субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ) с показателями, характеризующими состояние левых отделов сердца и почек у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ.

Материалы и методы

Для участия в исследовании были отобраны 115 человек в возрасте от 45 до 59 лет. Основную группу составили 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин, средний возраст $49,7 \pm 4,8$ года) с гипертонической болезнью (ГБ) I или II стадии, 1–3-й степенью повышения АД. Стадию ГБ и степень АГ устанавливали согласно Рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [13]. I стадию ГБ верифицировали у пациентов с АГ, у которых не были обнаружены признаки субклинического поражения органов-мишеней. II стадию заболевания устанавливали при выявлении гипертензивного субклинического (бессимптомного) поражения органов-мишеней, включая ГЛЖ, хроническую болезнь почек (ХБП) I–III стадий, микроальбуминурию, клинически незначимый коронарный или периферический атеросклероз. Представление о субклиническом поражении органов-мишеней формировали на основании количественных инструментальных и лабораторных критериев, отраженных в текущих европейских [14] и отечественных Рекомендациях по АГ [13]. Группу контроля сформировали из 45 нормотензивных лиц (30 мужчин и 15 женщин, средний возраст $49,3 \pm 4,7$ года) без кардиоваскулярной и иной клинически значимой внутренней патологии. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, нарушениями функции печени, а также офтальмологической патологией (проникающими ранениями

глаза в анамнезе, заболеваниями век, склеры, роговицы, радужной оболочки, стекловидного тела, катарактой, в том числе ранее прооперированной, глаукомой, миопией высокой степени, дистрофией и отслойкой сетчатки, гипертензивной ретинопатией 3-й и 4-й стадий по классификации Keith–Wagener–Barker). Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие.

Большинство пациентов, включенных в основную группу, регулярно принимали антигипертензивные препараты: 67% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 16% — сартаны, 27% — дигидропиридиновые антагонисты кальция, 31% — тиазидные или тиазидоподобные диуретики, 4% — бета-блокаторы. Наряду с этим, в интересах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, 10% пациентов с АГ регулярно принимали статины и 8% — ацетилсалициловую кислоту. Нормотензивные участники нашего проекта не получали какой-либо терапии кардиоваскулярной направленности.

У больных основной группы и лиц группы контроля проводили анализ следующих данных: анамнестических особенностей с оценкой статуса курения; значений АД и частоты сердечных сокращений, полученных в состоянии покоя при офисном измерении; биохимических показателей крови, включавших уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и высокой плотности, глюкозы, креатинина, мочевины, N-терминального пропептида III проколлагена (РІІІNP); показателей анализа мочи, включавших альбумин-креатининовое соотношение в разовой утренней порции, суточную альбуминурию; параметров амбулаторного суточного мониторирования АД; количественных электрокардиографических (ЭКГ) маркеров ГЛЖ; трансторакальной эхокардиографии; состояния глазного дна.

Изображения сосудов сетчатки получали с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа

F10 (Naides Co., LTD, Япония) в режиме IR (инфракрасный свет) с центрированием на диск зрительного нерва. Измеряли диаметр (мкм) четырех самых крупных ветвей центральной артерии и четырех самых крупных ветвей центральной вены сетчатки на расстоянии 0,5–1 диаметра диска от его края. При оценке калиброметрических сосудистых показателей с целью стандартизации данных и возможности объективного сравнения среди участников исследования использовали специализированные эквиваленты — центральный артериальный (ЦАЭС, мкм) и венозный (ЦВЭС, мкм) эквиваленты сетчатки, которые рассчитывали посредством модифицированной формулы Парра–Хаббарда–Кнудсона [15]. ABC (ед) получали в результате деления значения ЦАЭС на значение ЦВЭС. На рисунке 1 приведена методика измерения диаметров артериол и венул глазного дна, необходимых для расчета ЦАЭС и ЦВЭС.

Измерение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ, мм²) и СТХ (мкм) осуществляли с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 XR Avanti (фирма Optovue, США). В ходе оптической когерентной томографии выполняли два объемных сканирования в ортогональных направлениях (горизонтальном и вертикальном). Используя протокол Angio Retina 3 mm (2 серии по 200 В-сканов, каждый из которых был получен на основании 1024 А-сканов), площадь ФАЗ определяли на уровне поверхностного ретинального капиллярного сплетения. В соответствии с протоколом Cross-line (1024 А-скана) проводили горизонтальное сканирование СТХ (мкм) в центральной части фовеа, при этом измерения проводили в программном обеспечении томографа вручную. При реализации методики оптической когерентной томографии и интерпретации полученных данных учитывали результаты, описанные экспертами в этой области [16–18]. На рисунке 2 изображена методика измерения площади фовеальной аваскулярной зоны и СТХ.

Рисунок 1. Методика измерения диаметров артериол (фрагмент А) и венул (фрагмент В) глазного дна, необходимых для расчета центрального артериального эквивалента сетчатки и центрального венозного эквивалента сетчатки

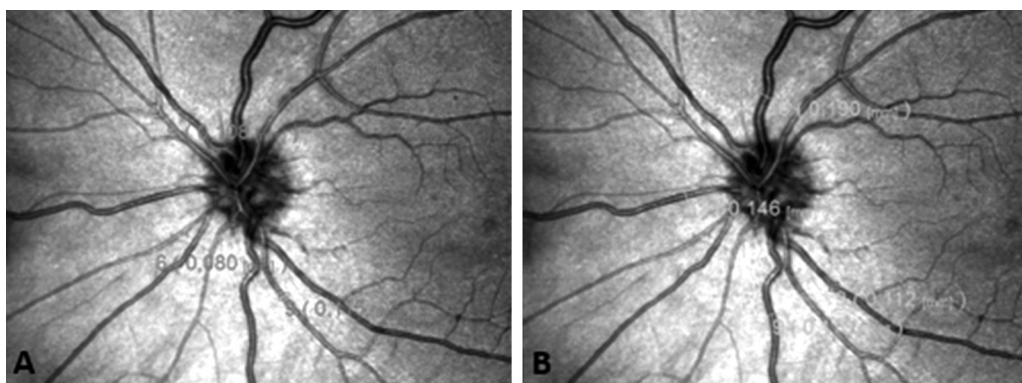
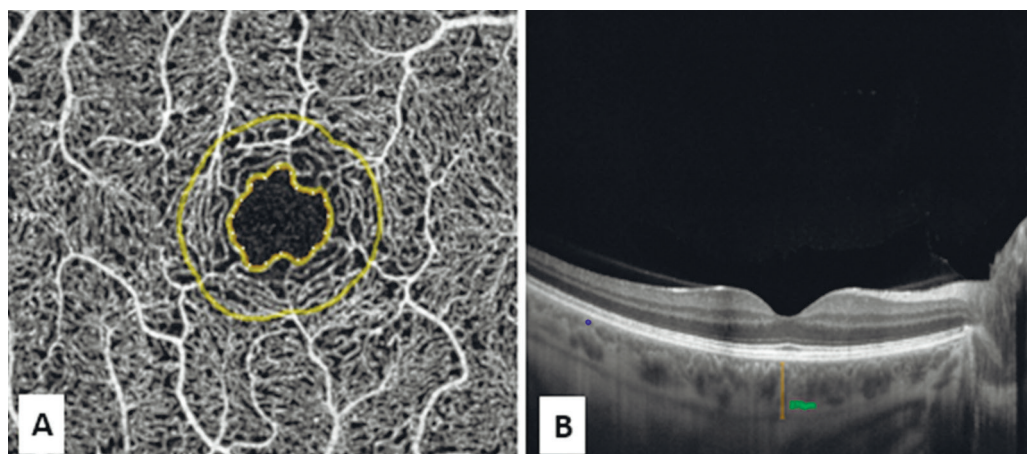


Рисунок 2. Методика измерения площади фовеальной аваскулярной зоны (фрагмент А) и субфовеальной толщины хориоидеи (фрагмент В)



Примечание: внутренний контур на уровне поверхностного капиллярного сплетения соответствует границам фовеальной аваскулярной зоны (фрагмент А). Отрезок отражает субфовеальную толщину хориоидеи (фрагмент В).

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. При подготовке исследовательской матрицы использовали MS Excel из пакета MS Office 2013. Для сравнения количественных показателей, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли параметрическую статистику (сравнение средних с помощью t-критерия Стьюдента, определение линейного коэффициента корреляции Пирсона (r) для оценки силы, направления и значимости связи между признаками). Для изучения связей между качественными показателями и показателями, не подчиняющимися закону нормального распределения, использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический U-тест Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. При описании межгрупповых различий данные представляли как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD).

Результаты

В таблице 1 приведена общая характеристика участников исследования. Лица основной и контрольной групп не различались по возрасту ($p > 0,05$), «офисной» частоте сердечных сокращений ($p > 0,05$). По сравнению с нормотензивными субъектами пациенты с АГ характеризовались большими значениями окружности талии ($p < 0,001$), «офисного» систолического ($p < 0,001$) и диастолического ($p < 0,001$) АД. У пациентов с АГ содержание глюкозы в плазме и ХС ЛПНП в сыворотке крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации не отличались от аналогичных показателей у нормотензивных лиц ($p > 0,05$). Суточная альбуминурия и уровень РПНП в крови у лиц основной группы

значительно превосходили таковые у участников исследования из группы контроля ($p = 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). Альбумин-креатининовое соотношение в разовой порции утренней мочи у обследованных обеих групп не различалось ($p > 0,05$). У участников исследования, независимо от уровня АД, выявлены нормальные значения индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца R в отведении aVL, Корнельского вольтажного произведения. Вместе с тем каждый из учтенных ЭКГ-параметров у пациентов с АГ существенно превосходил таковой у нормотензивных участников исследования ($p = 0,035$; $p = 0,004$; $p < 0,001$ соответственно). Пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами имели более высокие индексированные по площади поверхности тела величины массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и объема левого предсердия (ЛП) ($p < 0,001$; $p = 0,059$ соответственно). Сократительная способность и диастолическая функция ЛЖ у обследованных лиц не были нарушены. Фракция выброса ЛЖ, усредненная пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана (e'), а также расчетный показатель E/e' у гипертензивных и нормотензивных субъектов существенно не различались ($p > 0,05$ для каждого показателя).

В таблице 2 отражена сравнительная характеристика ретинальных показателей у обследованных лиц. ЦАЭС оказался значительно меньше у лиц с АГ по сравнению с контролем ($p = 0,009$). ЦВЭС у пациентов с АГ значимо не отличался от такового у нормотензивных субъектов ($p > 0,05$), как и расчетный параметр ABC ($p > 0,05$). Примечательно, что абсолютные величины ЦАЭС в гипертензивной и нормотензивной группах были близкими, однако существенно различались, что может быть

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (M ± SD)

Показатель	Пациенты с АГ (n = 70)	Нормотензивные лица (n = 45)	Значение p
Возраст, годы	49,7 ± 4,8	49,3 ± 4,7	0,6
ОТ, см	99,3 ± 16,5	87,6 ± 16,1	< 0,001
«Офисное» САД, мм рт. ст.	142,5 ± 14	123,3 ± 10,9	< 0,001
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	86 ± 16,8	78 ± 11,1	< 0,001
«Офисная» ЧСС, в 1 мин	72 ± 8,9	70,4 ± 9,6	0,365
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,4 ± 1,45	5,3 ± 1,24	0,236
ХС ЛПНП, ммоль/л	3 ± 1,1	3,1 ± 1	0,64
СКФ, мл/мин	80,1 ± 12,5	76,6 ± 13	0,22
Альбумин-креатининовое соотношение, мг/г	2,6 ± 1,5	2,2 ± 1,4	0,135
Суточная альбуминурия, г	0,05 ± 0,08	0,01 ± 0,02	0,001
РПНП, нг/мл	1,61 ± 0,76	1,52 ± 0,55	< 0,001
Индекс Соколова-Лайона, мм	22,5 ± 6,2	20,1 ± 5,4	0,035
Амплитуда зубца R в отведении aVL, мм	5,6 ± 2,9	4,1 ± 2,5	0,004
Корнельское произведение, мм × мс	1478 ± 545	1049 ± 402	< 0,001
ММЛЖ / площадь тела, г/м ²	110 ± 35	86,8 ± 20,7	< 0,001
Объем ЛП / площадь тела, мл/м ²	26,2 ± 8,6	23,2 ± 8,5	0,059
ФВ ЛЖ, %	66,5 ± 8,5	69,6 ± 9,6	0,077
e', м/с	0,14 ± 0,1	0,13 ± 0,03	0,389
E/e', ед	5,6 ± 2	5,9 ± 1,5	0,199

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РПНП — N-терминальный пропептид III проколлагена; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; e' — усредненная пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана; E/e' — соотношение максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения левого желудочка к усредненной пиковой скорости раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛАЗНОГО ДНА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (M ± SD)

Показатель	Пациенты с АГ (n = 70)	Нормотензивные лица (n = 45)	Значение p
ЦАЭС, мкм	138 ± 12,4	143 ± 11,5	0,009
ЦВЭС, мкм	223 ± 22,7	218 ± 20,5	0,878
АВС, ед	0,61 ± 0,07	0,65 ± 0,09	0,1
Площадь ФАЗ, мм ²	0,32 ± 0,10	0,26 ± 0,08	0,019
СТХ, мкм	313 ± 85,8	302 ± 87,8	0,526

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; АВС — артериовенозное соотношение; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи.

обусловлено низкой внутригрупповой вариабельностью независимо от принадлежности к диапазону АД. Пациенты с АГ по сравнению с лицами группы контроля характеризовались значимо большей площадью фовеальной аваскулярной зоны ($p = 0,019$) и сопоставимой СТХ ($p > 0,05$).

В результате выполненного корреляционного анализа у пациентов основной группы были установлены статистически значимые ассоциации изученных офтальмических показателей с отдельными

лабораторно-инструментальными параметрами, характеризующими кардиоваскулярный риск и прогноз. Большинство связей оказались слабыми. Как следует из таблицы 3, АВС, полученное при сканировании глазного дна, оказалось отрицательно ассоциировано с уровнем ХС ЛПНП ($r = -0,3$), площадь фовеальной аваскулярной зоны была положительно взаимосвязана с принадлежностью к женскому полу ($r = 0,42$), содержанием в крови РПНП ($r = 0,3$) и суточной альбуминурией ($r = 0,37$). ЦВЭС был

**ЗНАЧИМЫЕ СВЯЗИ ИЗУЧЕННЫХ РЕТИНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель № 1	Показатель № 2	Коэффициент корреляции r	Значение p
ЦВЭС, мкм	Амплитуда зубца R в отведении aVL, мм	0,31	< 0,05
ЦАЭС, мкм	Объем ЛП / площадь тела, мл/м ²	-0,3	< 0,05
АВС, ед	ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,3	< 0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	РПНП, нг/мл	0,3	< 0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	Суточная альбуминурия, г/сут	0,37	< 0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	Женский пол	0,42	< 0,05
СТХ, мкм	Возраст, годы	-0,3	0,01

Примечание: ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; АВС — артериовенозное соотношение; ЛП — левое предсердие; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; РПНП — N-терминальный пропептид III проколлагена; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи.

ассоциирован с амплитудой зубца R в отведении aVL ($r = 0,31$), а ЦАЭС отрицательно коррелировал с объемом ЛП, индексированным по площади поверхности тела ($r = -0,3$). СТХ оказалась обратно взаимосвязанной с возрастом ($r = -0,3$).

Обсуждение

Установлено, что обследованные нами пациенты с АГ по сравнению с нормотензивными лицами характеризовались меньшим расчетным диаметром артериол и сопоставимым расчетным диаметром венул сетчатки. Формула расчета ЦАЭС и ЦВЭС была апробирована R. Heitmar и соавторами (2015) в здоровой субпопуляции [15]. По данным авторов, интервал значений ЦАЭС, полученный в рамках этого исследования, составил от 145 до 151 мкм, а значений ЦВЭС — от 205 до 227 мкм. Показатель АВС среди обследованных нами лиц основной и контрольной групп значимо не различался.

Взаимосвязь калибра ретинальных сосудов с факторами сердечно-сосудистого риска в целом известна. Выявленная в нашем исследовании обратная ассоциация АВС с сывороточным уровнем ХС ЛПНП в определенной мере соответствует результатам, установленным в значительно более масштабных исследовательских проектах, таких как ARIC, MESA, Tromsø Eye Study [3, 19, 20]. Авторы этих исследований констатировали, что в подобной ассоциации расширение венул играет большую роль, нежели констрикция артериол. Подчеркивается, что дилатация ретинальных венул служит не только маркером бремени воздействия различных риск-факторов (системной гипертензии, курения, дислипидемии), но и протекающего системного низкоинтенсивного воспаления и эндотелиальной дисфункции [21].

Твердо доказано, что микроваскулярная дисфункция служит одним из ключевых элементов патогенеза АГ. Вместе с тем сужение артериол и расширение венул глазного дна несут неодинаковую информативную нагрузку с точки зрения прогноза, поэтому их дифференцированная оценка может иметь большее значение, нежели определение АВС [19]. Кроме того, результаты некоторых исследований позволили прийти к заключению о том, что наряду с сужением артериол сетчатки расширение венул независимо от других факторов коррелирует с вероятностью выявления АГ [19]. Существует представление о веноулярной дилатации как о маркере ретинальной ишемии и вторичной гипоперфузии, обусловленной микроваскулярной rareфикацией [22]. Установлено, что дилатация ретинальных венул взаимосвязана с системным низкоинтенсивным воспалением, лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза, другими метаболическими отклонениями [21]. Интерпретируя собственные результаты с точки зрения ассоциации повышенного АД с закономерными фундальными васкулярными изменениями, следует отметить публикацию J. Ding и соавторов (2014), в которой авторы оценили взаимосвязь между калибром ретинальных сосудов (рассматриваемым в качестве маркера системной микроваскулярной дисфункции) и вероятностью возникновения АГ на основе метаанализа индивидуальных данных, полученных у 10229 лиц без АГ, сахарного диабета, кардиоваскулярных заболеваний. В результате последующего наблюдения в течение 2,9–10 лет АГ была зарегистрирована у 2599 участников исследования. Уменьшение ЦАЭС на каждые 20 мкм, а также увеличение ЦВЭС на каждые 20 мкм сопровождалось возрастанием риска дебюта АГ на 29% и 14% соответственно. Авторы мета-

анализа заключили, что сужение артериол и расширение венул глазного дна независимо от других факторов ассоциированы с возникновением АГ, тем самым подтвердив патогенетическую роль нарушений микроциркуляции в формировании гипертонической болезни [23].

Обнаруженные нами слабые, но значимые корреляции ЦВЭС с амплитудой зубца R в отведении aVL, а также ЦАЭС с индексом объема ЛП в некоторой мере подтверждают данные других исследователей, установивших в перекрестных и проспективных исследованиях значительно большую вероятность наличия количественных признаков ГЛЖ на ЭКГ, а также ультразвуковых признаков увеличения левых камер сердца в случае выявления офтальмоскопических микроваскулярных изменений сетчатки [24, 25]. Вместе с тем было отмечено, что ЭКГ-критерии ГЛЖ наблюдались лишь у 10 % пациентов с гипертензивной ретинопатией 1–2-й стадий [25]. В нашем исследовании фактически не принимали участие лица с присутствием на ЭКГ количественных критериев гипертрофии миокарда, поэтому в корреляционном анализе были учтены абсолютные величины индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца R в отведении aVL, Корнельского вольтажного произведения, а также абсолютные значения расчетного диаметра артериол и венул сетчатки глаза. Выявленная в текущей работе взаимосвязь ЦАЭС с индексом объема ЛП косвенно подтверждает сведения, приведенные в некоторых публикациях [25, 26], свидетельствующих о соответствии тяжести ретинопатии степени дилатации ЛП при АГ. Сообщается об ассоциации изменений диаметра ретинальных сосудов со структурно-функциональными нарушениями в почках, стенках аорты и ее ветвей. Так, в небольшом пилотном проекте Q. H. Huang и соавторов (2013) была продемонстрирована отрицательная корреляция между ЦАЭС и альбумин-креатининовым соотношением в разовой порции мочи у пациентов с АГ [27]. В исследовании P. Kangwagye и соавторов (2018), выполненном в достаточно крупной когорте лиц с АГ, была обнаружена значимая связь констрикции артериол и расширения венул глазного дна (оцененных методом традиционной офтальмоскопии) с суточной альбуминурией и протеинурией [28]. M. Meyer и соавторы (2020) установили, что у пациентов пожилого возраста увеличение ЦВЭС имеет более тесную связь со скоростью каротидно-фemorальной пульсовой волны, нежели уменьшение ЦАЭС [29].

Микроваскулярные морфологические и физиологические свойства сетчатки могут рассматриваться в качестве тонкого проспективного индикатора при оценке поражения органов-мишеней (сердца, голов-

ного мозга, почек) у больных АГ [30, 31]. Предполагается, что редукция плотности поверхностного и глубокого капиллярных сплетений обусловлена сужением артериолярного микроваскулярного русла сетчатки, возникающим вследствие не только длительного воздействия системной АГ, но и колебаний АД в течение короткого промежутка времени, а также влияния уровня АД в момент изучения глазного дна [32]. Увеличение сопротивления ретинального микроциркуляторного русла способствует снижению объема кровотока и капиллярной плотности. В недавно опубликованном исследовании H. B. Lim и соавторов (2019) продемонстрировано, что у лиц с анамнезом АГ более пяти лет капиллярная плотность в фовеальной области значительно меньше по сравнению с таковой у пациентов, имевших менее продолжительный анамнез повышения кровяного давления [33]. Границы ФАЗ более четко определяются на уровне поверхностного (нежели глубокого) капиллярного сплетения [8]. Вместе с тем авторы сообщают о значительной вариабельности площади ФАЗ, установленной в группах здоровых лиц различными исследовательскими коллективами. S. W. Samara и соавторы (2015) проанализировали одиннадцать доступных оригинальных публикаций, констатируя, что среди здоровых лиц суперфициальная площадь ФАЗ варьировала в диапазоне 0,167–0,430 мм² [8]. Данные об изменении площади ФАЗ при гипертонической болезни без сопутствующего сахарного диабета достаточно современны и относительно немногочисленны. Так, в небольшом пилотном исследовании (n = 45) S. Donati и соавторы (2019) у пациентов с АГ, получавших постоянную антигипертензивную терапию, выявили значительно большую площадь ФАЗ, оцененную на уровне глубокого капиллярного сплетения, чем у пациентов с впервые выявленной АГ и здоровых субъектов (0,39 ± 0,1; 0,36 ± 0,07 и 0,34 ± 0,09 мм² соответственно) [11]. На уровне поверхностного капиллярного сплетения исследователи не установили значительных различий со стороны площади ФАЗ у обследованных лиц без АГ, с впервые выявленной АГ и у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, хотя и отметили тенденцию к расширению границ ФАЗ при АГ [11]. D. Hua и соавторы (2019), обследовав когорту лиц в возрасте от 60 до 70 лет, также обнаружили увеличение площади ФАЗ по мере возникновения и прогрессирования АГ (у здоровых субъектов ФАЗ составила 0,300 ± 0,09 мм², у пациентов с анамнезом АГ от 5 до 10 лет — 0,372 ± 0,11 мм², у пациентов с анамнезом АГ более 10 лет — 0,388 ± 0,18 мм²) [34].

Собственные данные свидетельствуют о значительном расширении (в пределах референсного

диапазона значений) площади ФАЗ у лиц среднего возраста без сахарного диабета с неосложненной АГ по сравнению с нормотензивными субъектами без нарушений углеводного обмена. Межгендерные различия применительно к размерам ФАЗ в гипертензивной популяции требуют дальнейшего изучения, поскольку имеющиеся на текущий момент соответствующие сведения у здоровых и больных лиц носят разрозненный характер. Вместе с тем ряд авторов сообщает о наличии тенденции к преобладанию показателя площади ФАЗ в женских субпопуляциях [8–10]. Полученная нами связь площади ФАЗ с принадлежностью к женскому полу среди пациентов с АГ подтверждает существующие представления в данном аспекте. Повозрастная динамика размеров ФАЗ у практически здоровых и гипертензивных лиц продолжает активно изучаться. Так, используя метод когерентной оптической томографии, W. A. Samaga и соавторы (2015) не выявили, а N. A. Iafe и соавторы (2016) и A. Shahlaee и соавторы (2016) обнаружили корреляцию площади ФАЗ на уровне поверхностного капиллярного сплетения с возрастом [8, 9, 18].

Взаимосвязь размеров ФАЗ и функции почек достаточно подробно изучена у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [8, 35], в меньшей степени исследована у здоровых лиц [36] и практически не освещена у лиц с неосложненной АГ. В частности, R. Sato и соавторы (2019) показали, что в здоровой популяции изменения площади ФАЗ и скорости клубочковой фильтрации носят разнонаправленный характер по мере увеличения возраста, а отрицательная корреляция этих показателей незначима [36]. В нашей работе установлена значимая прямая ассоциация площади ФАЗ с суточной альбуминурией при неосложненной АГ, подтверждающая simultанность изменений в соответствующих органах-мишенях.

Логичной представляется выявленная нами корреляция площади ФАЗ с сывороточным уровнем N-терминального пропептида III проколлагена. PIIINP считается биомаркером матриксного ремоделирования, отражающим темпы продукции фиброзной ткани в миокарде, почках при сердечно-сосудистых заболеваниях, сердечной недостаточности, сахарном диабете, системном иммунном воспалении [37–40]. Вместе с тем мы не обнаружили значимой взаимосвязи сывороточного содержания PIIINP с ЦАЭС и ЦВЭС. В крупном исследовательском проекте Cardiovascular Health Study также не было установлено ассоциации уровня PIIINP в крови с ретинальными артериоларным и веноулярным эквивалентами, что, по мнению авторов, не является удивительным, поскольку син-

тез коллагена III типа экспрессирован в сосудах глазного дна достаточно слабо [41]. В отдельных экспериментальных работах была продемонстрирована (*in vitro*) дифференциация периваскулярных клеток сетчатки в коллаген-продуцирующие фибробласты, однако их вклад в формирование циркулирующего пула фибробластов пока нуждается в уточнении [42].

По-видимому, выявленная нами корреляция площади ФАЗ с уровнем в сыворотке крови PIIINP может отражать не столько их патогенетическую взаимосвязь, сколько simultанность поражения микрососудистого русла сетчатки и матриксного ремоделирования других органов-мишеней АГ — сердца и почек, в ткани и микрососудистом русле которых экспрессия данного биомаркера фиброобразования (PIIINP) считается относительно высокой. Другими словами, установленная ассоциация может служить аргументом в пользу подтверждения как кардиоофтальмических, так и нефроофтальмических взаимосвязей.

Имеющиеся немногочисленные сведения относительно динамики толщины хориоидеи при формировании гипертонической болезни и по мере ее прогрессирования указывают преимущественно на регресс этого параметра. Так, S. Donati и соавторы (2019) отметили, что у пациентов с АГ (средний возраст $52,5 \pm 3,8$ года) толщина хориоидеи была значительно меньшей (251 ± 63 мкм), чем у здоровых лиц (средний возраст $52,2 \pm 4,7$ года; СТХ 320 ± 61 мкм) [11]. По данным исследования D. Hua и соавторов (2019), толщина хориоидеи в центре фовеальной области у здоровых лиц в возрасте 65 лет составила $250,7 \pm 14,17$ мкм, что почти на 10 мкм превышало аналогичный показатель у их ровесников с АГ без офтальмоскопических признаков гипертензивной ангиопатии сетчатки [34]. В определенной мере собственные данные, основанные на оценке результатов корреляционного анализа, подтверждают роль увеличения возраста (в пределах средневозрастной выборки) в истончении СТХ.

В целом результаты собственного исследования и данные, полученные другими авторами, подтверждают значимость оптической когерентной томографии в отношении оптимизации поиска поражения органов-мишеней на доклинической стадии. Применение этого диагностического метода в ходе динамического наблюдения за пациентами с АГ в интересах оценки состояния микроваскулярного русла и толщины хориоидеи в конечном итоге может содействовать замедлению темпов структурно-функционального ремоделирования сетчатки глаз.

Выводы

1. В пределах средневозрастной выборки пациенты с неосложненной эссенциальной АГ характеризуются меньшими значениями ЦАЭС и большей площадью ФАЗ по сравнению с нормотензивными лицами.

2. При гипертонической болезни I–II стадии параметры ретиальной микроциркуляции взаимосвязаны с отдельными факторами кардиоваскулярного риска, а также показателями, отражающими состояние других органов-мишеней АГ — левых отделов сердца и почек. ЦАЭС коррелирует с индексом объема ЛП. ЦВЭС коррелирует с амплитудой зубца R в отведении aVL стандартной ЭКГ, площадь ФАЗ ассоциирована с суточной альбуминурией и суточной концентрацией N-терминального пропептида III проколлагена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Neves M, Virdis A, Oigman W. Target organ damage in hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:454508. doi:10.1155/2012/454508
2. Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica*. 2013;229(3):125–136. doi:10.1159/000342158
3. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2341–2350.
4. Grassi G, Heagerty A, Kjeldsen S, Laurent S, Ruitlope N, Rynkiewicz A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105–1187.
5. Breslin D, Gifford J, Fairbairn JF, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *J Am Med Assoc*. 1966;195(5):335–338.
6. Van den Born JB, Hulsman C, Hoekstra J, Schlingemann R, van Montfrans G. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *Br Med J*. 2005;9(331):73.
7. Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Песикин И. Н., Гордиенко А. В., Хубулава Г. Г. Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):231–242. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242. [Barsukov AV, Korneychuk NN, Pesikin IN, Gordienko AV, Khubulava GG. Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):231–242. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242. In Russian].
8. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JJ et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology*. 2017;124(2):235–244. doi:10.1016/j.optha.2016.10.008
9. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5780–5787. doi:10.1167/iov.16-20045
10. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):445–450. doi:10.1016/j.ajo.2009.04.029
11. Donati S, Maresca AM, Cattaneo J, Grossi A, Mazzola M, Caprani SM et al. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: a role in identifying subclinical microvascular damage? *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119880390. doi:10.1177/1120672119880390
12. Burnasheva MA, Maltsev DS, Kulikov AN, Sherbakova KA, Barsukov AV. Association of chronic paracentral acute middle maculopathy lesions with hypertension. *Ophthalmol Retina*. 2019;S2468–6530(19)30665–7. doi:10.1016/j.oret.2019.12.001
13. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV (on behalf of the experts). Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
14. Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, Germany RK et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
15. Heitmar R, Kalitzeos A, Panesar V. Comparison of two formulas used to calculate summarized retinal vessel calibers. *Optom Vis Sci*. 2015;92(11):1085–1091. doi:10.1097/OPX.0000000000000704
16. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ et al. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 2012;3(6):1182–1199. doi:10.1364/BOE.3.001182
17. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde S, Srinivasan P, Chidambaram L, Yadav N et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):519–525.
18. Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, Say EA, Khan MA, Sridhar J et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:39–46. doi:10.1016/j.ajo.2016.02.018
19. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1404–1410. doi:10.1001/archophth.126.10.1404
20. von Hanno T, Bertelsen G, Sjølie A, Mathiesen EB. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):40–46. doi:10.1111/aos.12102
21. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):74–95.
22. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaute E, Safar ME et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118(9):968–976. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763730

23. Ding J, Waic KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens.* 2014;32(2):207–215. doi:10.1097/HJH.0b013e32836586f4
24. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Sala C. Retinal changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(3):205–214. doi:10.1177/1753944709103220
25. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, Varghese K. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(4):224–230. doi:10.1177/1753944716630869
26. Kanar B, Şimşek EE, Kanar S. Left atrial volume changes is an early marker of end-organ damage in essential hypertension: a multidisciplinary approach to an old problem. *Am J Card.* 2018;121(8):101–102. doi:10.1016/j.amjcard.2018.03.235
27. Huang QX, Zhu PL, Huang F, Lin F, Gao ZH, Chen FL et al. The relationship between association of microalbuminuria and retinal vessel diameter in population with essential hypertension. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013;52(4):309–312.
28. Kangwagye P, Rwebembera J, Wilson T, Bajunirwe F. Microalbuminuria and Retinopathy among Hypertensive Nondiabetic Patients at a Large Public Outpatient Clinic in Southwestern Uganda. *Int J Nephrol.* 2018(2018):8. doi.org/10.1155/2018/4802396
29. Meyer M, Klein B, Klein R, Palta P, Sharrett AR, Heiss G et al. Central arterial stiffness and retinal vessel calibers the Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study. *J Hypertens.* 2020;38(2):266–273. doi:10.1097/HJH.0000000000002252
30. Wong T, Klein R, Sharrett A, Duncan B, Couper D, Tielsch J et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Med Assoc.* 2002;287(9):1153–1159.
31. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005;206(4):319–348.
32. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens.* 2004;22(8):1543–1549.
33. Lim HB, Kim YW, Nam KY, Ryu CK, Jo YJ, Kim JY. Signal strength as an important factor in the analysis of peripapillary microvascular density using optical coherence tomography angiography. *Ski Rep.* 2019;9(1):16299. doi:10.1038/s41598-019-52818-x
34. Hua D, Xu Y, Zeng X, Yang N, Jiang M, Zhang X et al. Use of optical coherence tomography angiography for assessment of microvascular changes in the macula and optic nerve head in hypertensive patients without hypertensive retinopathy. *Microvasc Res.* 2019;129:103969. doi:10.1016/j.mvr.2019.103969
35. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol.* 2019;39(8):1845–1859. doi:10.1007/s10792-018-1013-0
36. Sato R, Kunikata H, Asano T, Aizawa N, Kiyota N, Shiga Y et al. Quantitative analysis of the macula with optical coherence tomography angiography in normal Japanese subjects: The Taiwa Study. *Sci Rep.* 2019;9(1):8875. doi:10.1038/s41598-019-45336-3
37. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сыровороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):17–21. [Drapkina OM, Gegenava BB. N-terminal propeptide of collagen type III as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes. *Card Ther Prev.* 2018;17(3):17–21. In Russian].
38. Ghoul BE, Squalli T, Servais A, Elie C, Meas-Yedid V, Trivint C et al. Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):205–210. doi:10.2215/CJN.06610909
39. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, Vasan RS. Association of circulating tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and procollagen type III aminoterminal peptide levels with incident heart failure and chronic kidney disease. *J Am Heart Association.* 2019;8(7):e011426. doi:10.1161/JAHA.118.011426
40. Wang YC, Lee JK, Lin WC, Wu V. The serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients with or without diabetes. *Acta Cardiol Sin.* 2008;24:198–203.
41. Agarwal I, Arnold A, Glazer NL, Barasch E, Djousse L, Fitzpatrick AL et al. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):539–546. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.020
42. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM, Silva WA, Orellana MD, Freitas MC et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD 146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp Hematol.* 2008;36(5):642–654. doi:10.1016/j.exphem.2007.12.015

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Щербакова Ксения Александровна — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Мальцев Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Бурнашева Мария Андреевна — врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России;

Куликов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Ksenia Shcherbakova, MD, Cardiologist, Department of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Dmitrii S. Maltsev, MD, PhD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Maria A. Burnasheva, MD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Alexei N. Kulikov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Chief, Department of Ophthalmology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331-08

Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB 1*, *ADRA2B*) с ответом на терапию β -адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев

Т. А. Мулерова^{1, 2}, Н. И. Морозова³,
В. Н. Максимов⁴, М. Ю. Огарков^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

³ Частное учреждение здравоохранения «Больница «Российские железные дороги — Медицина города Новокузнецк», Новокузнецк, Россия

⁴ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Морозова Наталья Игоревна,
ЧУЗ «Больница РЖД —
Медицина города Новокузнецк»,
ул. Стальского, д. 1, Новокузнецк,
Россия, 654036.
Тел.: 8(3843)78–24–67.
E-mail: morozova-30.10@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.12.19 и принята к печати 02.04.20.

Резюме

Цель исследования — изучить динамику артериального давления (АД) в ответ на антигипертензивную терапию β -адреноблокатором (метопролола сукцинат) с учетом полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB 1* и *ADRA2B*) в коренной малочисленной популяции шорцев. **Материалы и методы.** Проведено обследование коренного малочисленного населения (шорцев), проживающего в районах Горной Шории Кемеровской области. Сплошным методом в исследование включен 901 человек (от 18 лет и старше). Измерение АД проводилось согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010). В результате обследования выделены респонденты с артериальной гипертензией (АГ) для дальнейшего наблюдения — 367 человек (40,7%). Повторный скрининг проводился через год с момента принятия пациентов в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения (162 человека). Антигипертензивная терапия назначалась кардиологом согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010). Из группы β -адреноблокаторов использовался β 1-селективный препарат — метопролола сукцинат в дозе 100 мг в сутки. Полиморфизм генов *ADRB 1*

(с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252) и *ADRA2B* (I/D, rs28365031) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В проведенном исследовании для коренного населения установлена ассоциация между носительством аллеля А в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД (отношение шансов = 2,36) на фоне приема β-адреноблокатора (метопролола сукцинат). В популяции шорцев полиморфизм гена *ADRA2B* не был ассоциирован с эффективным лечением АГ при использовании данного препарата. **Заключение.** Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало антигипертензивный эффект метопролола сукцината в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы, которой отводится важная роль в патогенезе АГ. До настоящего времени не существует клинических алгоритмов определения персонифицированной восприимчивости к β-адреноблокаторам, в связи с чем дальнейшие исследования в этой области остаются весьма актуальными.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность лечения, симпатико-адреналовая система, полиморфизм генов-кандидатов (*ADRB1* и *ADRA2B*), коренная популяция Горной Шории

Для цитирования: Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Максимов В. Н., Огарков М. Ю. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB1*, *ADRA2B*) с ответом на терапию β-адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):421–429. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-421-430

The role of the sympathoadrenal system candidate gene (*ADRB1*, *ADRA2B*) polymorphism in the antihypertensive efficiency of β-adrenoblocker in the indigenous Shor people

T. A. Mulerova^{1,2}, N. I. Morozova³,
V. N. Maksimov⁴, M. Yu. Ogarkov^{1,2}

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

² Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

³ Private Healthcare Institution “Russian Railways — Medicine the City of Novokuznetsk”, Novokuznetsk, Russia

⁴ “Research Institute of Internal and Preventive Medicine”, Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics” of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Natalia I. Morozova,
Private Healthcare Institution
“Russian Railways — Medicine
the City of Novokuznetsk”,
1 Stalsky street, Novokuznetsk,
654036 Russia.
Phone: 8(3843)78–24–67.
E-mail: morozova-30.10@yandex.ru

Received 27 December 2019;
accepted 2 April 2020.

Abstract

Objective. To study the dynamics of blood pressure (BP) in the indigenous population of the Shors in response to the antihypertensive therapy with a β-blocker (metoprolol succinate) depending on the polymorphism of the candidate genes of the sympathetic adrenal system (*ADRB1* and *ADRA2B*). **Design and methods.** Using continuous sampling method, we recruited 901 people (18 years old and above) among the indigenous population (the Shors) living in the areas of Mountain Shoria (Kemerovo region). Measurement of BP was carried out in accordance with the recommendations of the Russian Society of Cardiology / the Russian Society of Hypertension (2010). The survey allowed identifying the number of respondents with hypertension (HTN) for further observation — 367 people (40,7%). The second screening was performed one year after the patients were included in the study. The inclusion criterion for prospective arm of the study was the regular intake of the prescribed medication (162 people). Antihypertensive therapy was prescribed by a cardiologist according

to the recommendations of the Russian Society of Cardiology / the Russian Society of Hypertension (2010). It included a β 1-selective blocker, metoprolol succinate, in a dose of 100 mg per day. Gene polymorphisms *ADRB1* (c.145A > G, Ser49Gly, rs1801252) and *ADRA2B* (I/D, rs28365031) were assessed by polymerase chain reaction. **Results.** We found an association between the homozygous carriers of the A allele of the *ADRB1* gene and achieving the target BP level (odds ratio = 2,36) with the β -blocker (metoprolol succinate) therapy. In the Shor population *ADRA2B* gene polymorphism was not associated with the effective HTN treatment with this medication. **Conclusions.** An epidemiological study in Mountain Shoria demonstrated an antihypertensive effect of metoprolol succinate depending on the polymorphism of the candidate gene *ADRB1*. The gene is coding the components of the sympathoadrenal system which plays an important role in the HTN pathogenesis. Today there are no clinical algorithms for checking personalized sensibility to the β -blockers, and therefore further research in this area remains a topical subject.

Key words: hypertension, treatment effectiveness, sympathoadrenal system, candidate gene polymorphism (*ADRB1* and *ADRA2B*), ethnos, indigenous Mountain Shoria population

For citation: Mulerova TA, Morozova NI, Maksimov VN, Ogarkov MYu. The role of the sympathoadrenal system candidate gene (*ADRB1*, *ADRA2B*) polymorphism in the antihypertensive efficiency of β -adrenoblockers in the indigenous Shor people. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):421–429. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-421-430

Введение

Ключевым элементом стратегии кардиоваскулярной профилактики является подбор лекарственной терапии, направленной на улучшение прогноза, повышение выживаемости и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. К группе препаратов с установленной эффективностью в лечении болезней системы кровообращения относятся β -адреноблокаторы. Адренорецепторы — это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действие [1].

В настоящее время активно изучается связь генетических факторов с фармакодинамикой указанной группы препаратов, а именно — полиморфизма генов-кандидатов, отвечающих за синтез молекул-мишеней — β -адренорецепторов [2]. Генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболеваний и может отражаться на эффективности терапии лекарствами за счет модификации их метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов [3–5]. В связи с этим основным принципом для выбора той или иной группы препаратов у конкретного пациента может служить определение полиморфизма генов-кандидатов [4]. Известно, что на эффективность β -адреноблокаторов могут влиять изменения в генах *ADRB1* и *ADRA2B*. Стимуляция β 1-адренорецепторов (*ADRB1*) приводит к увеличению автоматизма, проводимости, возбудимости и силы сокращений сердечной мышцы. Стимуляция β 2-адренорецепторов (*ADRA2B*) приводит к положительному инотропному эффекту и вазодилатации [6].

Индивидуальная реакция пациента на антигипертензивное лечение определяется це-

лым комплексом демографических, биохимических и физиологических механизмов. Чувствительность β -адренорецепторов к различным β -адреноблокаторам в популяции неодинакова. В крупных многоцентровых исследованиях, таких как ALLHAT [7] и LIFE [8], была показана связь эффективности различных классов антигипертензивных препаратов с расовой принадлежностью [9]. Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений актуальность выявления ассоциаций достижения целевого уровня артериального давления (АД) с расовыми и генетическими особенностями пациентов.

В Кемеровской области компактно проживают представители малой коренной этнической группы — шорцы, принадлежащие к южно-сибирскому типу монголоидной расы. В древности шорцы занимались кузнечеством, охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В связи с глобальной урбанизацией населения в условиях современного мира коренные жители оказались под угрозой, так как перестали придерживаться сложившихся веками обычаев. Сейчас в промысловом хозяйстве характерна комбинация: огородничество, придонное животноводство, охота, сбор кедрового ореха, рыболовство, пчеловодство. В ранее опубликованных работах авторами продемонстрированы особенности «генетического паспорта» шорской популяции, изучены ассоциации генов-кандидатов (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3*) с факторами сердечно-сосудистого риска, артериальной гипертензией (АГ) и ее органами поражениями [10–12].

Цель исследования — изучить динамику АД в ответ на антигипертензивную терапию β -адре-

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ β -АДРЕНОБЛОКАТОР**

Фактор риска	Группа пациен- тов, получавших β -адреноблокатор n = 85	Группа пациен- тов, не получавших β -адреноблокатор n = 77	Значение p
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	59,4 $\pm$ 13,4	58,6 $\pm$ 12,0	0,609
Курение, n (%)	31 (36,5)	22 (28,6)	0,285
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ SD)	24,9 $\pm$ 5,1	26,0 $\pm$ 5,3	0,183
ИМТ $\geq$ 30, кг/м ² , n (%)	10 (11,8)	19 (24,7)	0,032
ОТ, см (M $\pm$ SD)	85,6 $\pm$ 11,2	86,6 $\pm$ 12,6	0,574
ОТ $\geq$ 80, см у женщин и $\geq$ 94 см у мужчин, n (%)	23 (27,1)	31 (40,3)	0,075
САД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	145,8 $\pm$ 19,2	143,9 $\pm$ 20,1	0,562
ДАД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	84,2 $\pm$ 8,7	86,4 $\pm$ 9,8	0,154
ОХС, ммоль/л (M $\pm$ SD)	5,69 $\pm$ 1,09	5,91 $\pm$ 1,17	0,213
ОХС > 5,0, ммоль/л, n (%)	62 (72,9)	58 (75,3)	0,699
ХС ЛПНП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	3,35 $\pm$ 0,99	3,61 $\pm$ 1,05	0,154
ХС ЛПНП > 3,0, ммоль/л, n (%)	48 (56,5)	53 (68,8)	0,115
ХС ЛПВП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	1,47 $\pm$ 0,50	1,41 $\pm$ 0,50	0,509
ХС ЛПВП < 1,2, ммоль/л у женщин и < 1,0, ммоль/л у мужчин, n (%)	18 (21,2)	22 (28,6)	0,257
ТГ, ммоль/л (M $\pm$ SD)	1,75 $\pm$ 1,33	1,51 $\pm$ 0,76	0,177
ТГ > 1,7, ммоль/л, n (%)	30 (35,3)	22 (28,6)	0,349
Глюкоза, ммоль/л (M $\pm$ SD)	5,44 $\pm$ 1,06	5,99 $\pm$ 1,69	0,026
$\uparrow$ Глюкоза плазмы натощак, n (%)	12 (14,1)	11 (14,3)	0,976
НТГ, n (%)	10 (11,8)	6 (7,7)	0,413
СД, n (%)	10 (11,8)	19 (24,7)	0,038
ИБС, n (%)	28 (32,9)	12 (15,6)	0,048
ИМ, n (%)	12 (14,1)	2 (2,6)	0,030
Различные нарушения ритма, n (%)	7 (8,2)	3 (3,9)	0,290

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда.

ноблокатором (метопролола сукцинат) с учетом полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB1* и *ADRA2B*) в коренной малочисленной популяции шорцев.

Материалы и методы

Проведено обследование коренного малочисленного населения (шорцев), проживающих в районах Горной Шории Кемеровской области (поселок Ортон, поселок Усть-Кабырза и поселок Шерегеш). Из указанных населенных пунктов сплошным методом в исследование включен 901 человек (от 18 лет и старше). Организованная явка жителей на осмотр обеспечивалась местной администрацией. Всем участникам предлагалось дать письменное согла-

сие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово (протокол № 10 от 10.06.2015).

Измерение АД проводилось согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010) [13]. АД определяли при уровне систолического АД (САД) $\geq$ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) $\geq$ 90 мм рт. ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 1 минуты, при разнице АД $\geq$ 5 мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение. За конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений.

В результате обследования выделены респонденты с АГ для дальнейшего наблюдения — 367 человек (40,7%). Из-за низкой частоты симптоматической АГ данные пациенты в отдельную группу не выделялись (0,5%). Повторный скрининг среди больных с повышенным АД проводился через год с момента принятия их в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения (162 человека). Антигипертензивная терапия назначалась кардиологом согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010) [13]. β -адреноблокаторы назначались пациентам с АГ и инфарктом миокарда в анамнезе или с сопутствующей ишемической болезнью сердца, респондентам, имеющим анамнез нарушений ритма или сердечной недостаточности. Из данной группы использовали β 1-селективный препарат — метопролола сукцинат в дозе 100 мг в сутки; из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция — амлодипин 10 мг в сутки. Исходя из назначения β -адреноблокатора, выделенную когорту (162 человека) разделили на две группы: первая (52,5%) — пациенты с АГ, получавшие в качестве антигипертензивной терапии β -адреноблокатор либо в виде монотерапии, либо в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или антагонистами кальция; вторая (47,5%) — пациенты с АГ, не получавшие метопролола сукцинат. В таблице 1 представлены клинические характеристики пациентов с АГ обеих групп. В когорте больных АГ, получавших β -адреноблокаторы, лица с ишемической болезнью сердца ($p = 0,048$) и инфарктом миокарда ($p = 0,030$) встречались значимо чаще, чем среди респондентов, не получавших препараты данной группы. Однако частота выявления ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) ($p = 0,032$) и сахарного диабета ($p = 0,038$) оказалась значимо выше во второй группе больных АГ по сравнению с первой. Данное распределение пациентов в группах является закономерным и соответствует современным рекомендациям по назначению β -адреноблокаторов. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: САД менее 140 мм рт. ст., ДАД менее 90 мм рт. ст.

Полиморфизмы генов *ADRB1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252) и *ADRA2B* (I/D, rs28365031) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Структурные варианты A145G (Ser49Gly) полиморфизма гена *ADRB1* выявляли методом с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой — 5-ctgct-ggtgc-cgcgc-tcgc-3, обратный —

5-atcac-cagca-cattg-cccgcc-ca-3. Генотипирование делеционного полиморфизма гена *ADRA2B* проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный — 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Частоты генотипов генов rs1801252 *ADRB1* и rs28365031 *ADRA2B* находились в равновесии, согласно распределению Харди–Вайнберга: A/A (52,2%), A/G (38,5%), G/G (9,3%) и I/I (28,6%), I/D (47,7%), D/D (23,7%) соответственно.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Принадлежность к нормальному закону распределения проверялась путем использования тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали удельный вес (процент) вариантов, определяли среднее арифметическое значение — M и среднее квадратичное (стандартное) отклонение — SD . В зависимости от характера распределения для сравнения результатов использовались параметрические (критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлены результаты оценки связей различных генотипов гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы на клинический эффект β -адреноблокатора, в частности достижения целевого уровня АД, на примере коренного населения Горной Шории. В группе шорцев с АГ, получавших в качестве антигипертензивной терапии β -адреноблокатор (метопролола сукцинат) либо в виде монотерапии, либо в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или антагонистами кальция, динамика САД у носителей аллеля А в гомозиготном состоянии составила $14,02 \pm 16,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$), динамика ДАД — $6,5 \pm 10,8$ мм рт. ст. ($p = 0,002$). Так, в первом периоде исследования САД и ДАД у лиц с генотипом А/А оказались равными соответственно $156,0 \pm 20,0$ и $90,0 \pm 11,0$ мм рт. ст., при повторном осмотре на фоне лечения — $142,1 \pm 17,9$ ($p = 0,0001$) и $83,6 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p = 0,002$). У носителей гетерозиготного генотипа А/Г и прогностически благоприятного генотипа G/G среди лиц первой группы значимого снижения АД не наблюдалось. В группе лиц коренной национальности, не получавших β -адреноблокатор в качестве антигипертензивной терапии при динамическом наблюдении, установлено снижение САД и ДАД у пациентов с АГ, имеющих гомозиготный генотип G/G с уровня $172,5 \pm$

Таблица 2

ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ (*ADRB1* И *ADRA42B*)

Группа исследуемых	Группа, получавших терапию β-адреноблокаторами (n = 85)				Группа, получавших терапию без β-адреноблокаторов (n = 77)			
Ген <i>ADRB1</i> , rs1801252								
Генотипы	A/A (n = 53)	A/G (n = 26)	G/G (n = 6)	A/A (n = 45)	A/G (n = 26)	G/G (n = 6)		
САД при первичном осмотре	156,0 ± 20,0	164,7 ± 21,2	146,7 ± 11,3	158,4 ± 21,6	157,5 ± 19,3	172,5 ± 18,2		
САД при повторном осмотре	142,1 ± 17,9	153,5 ± 20,6	140,2 ± 15,3	145,2 ± 18,8	142,6 ± 23,8	148,8 ± 8,5		
Среднее снижение САД	14,02 ± 16,3	10,4 ± 24,2	6,5 ± 12,4	13,2 ± 20,6	14,7 ± 28,6	23,7 ± 12,0		
Значение p	0,0001	0,286	0,221	0,122	0,136	0,002		
ДАД при первичном осмотре	90,0 ± 11,0	89,1 ± 12,6	93,0 ± 3,5	90,9 ± 10,8	94,0 ± 10,4	104,2 ± 20,4		
ДАД при повторном осмотре	83,6 ± 8,6	84,3 ± 7,5	82,5 ± 8,8	87,2 ± 9,5	85,7 ± 10,6	90,0 ± 12,6		
Среднее снижение ДАД	6,5 ± 10,8	4,7 ± 15,7	10,5 ± 10,5	3,7 ± 12,6	8,2 ± 15,7	14,2 ± 9,9		
Значение p	0,002	0,169	0,133	0,118	0,117	0,021		
Ген <i>ADRA42B</i> , rs28365031								
Генотипы	I/I (n = 30)	I/D (n = 32)	D/D (n = 23)	I/I (n = 19)	I/D (n = 45)	D/D (n = 13)		
САД при первичном осмотре	161,9 ± 23,9	162,1 ± 21,8	155,6 ± 21,4	159,9 ± 21,5	155,8 ± 19,9	157,9 ± 22,1		
САД при повторном осмотре	144,9 ± 19,1	148,4 ± 20,5	143,9 ± 18,5	150,5 ± 16,4	142,6 ± 21,4	139,3 ± 19,5		
Среднее снижение САД	16,0 ± 23,2	13,5 ± 18,6	120,0 ± 19,1	10,0 ± 22,0	12,8 ± 22,3	18,6 ± 29,2		
Значение p	0,146	0,001	0,009	0,803	0,003	0,043		
ДАД при первичном осмотре	91,6 ± 15,9	88,3 ± 12,0	93,1 ± 9,0	91,3 ± 10,0	92,4 ± 9,8	92,2 ± 13,1		
ДАД при повторном осмотре	82,9 ± 10,9	84,7 ± 8,0	85,5 ± 7,1	86,8 ± 8,1	86,7 ± 9,8	84,5 ± 12,3		
Среднее снижение ДАД	8,8 ± 15,8	3,6 ± 12,4	7,7 ± 10,7	4,6 ± 13,3	5,5 ± 12,9	7,8 ± 16,6		
Значение p	0,110	0,021	0,044	0,146	0,049	0,046		

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ β -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ
СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ**

Генотип	Эффективность терапии в группе, получавших β -адреноблокаторы, %	Эффективность терапии в группе, не получавших β -адреноблокаторы, %	Значение p	ОШ	95 % ДИ
Ген <i>ADRB1</i>, rs1801252					
A/A	56,6	35,6	0,037	2,36	1,04–5,35
A/G	30,4	45,8	0,278	0,52	0,16–1,71
G/G	33,3	50,0	0,500	0,50	0,05–5,15
Ген <i>ADRA2B</i>, rs28365031					
I/I	46,2	22,2	0,105	3,00	0,78–11,6
I/D	38,7	43,2	0,699	0,83	0,33–2,12
D/D	56,5	53,9	0,877	1,11	0,28–4,37

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

18,2 до $148,8 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($p = 0,002$) и с уровня $104,2 \pm 20,4$ до $90,0 \pm 12,6$ мм рт. ст. ($p = 0,021$) соответственно. В то же время у носителей генотипов A/A и A/G уменьшение показателей АД не достигало статистической значимости.

Наследственная предрасположенность в значительной степени может определять чувствительность больного к лечению. Эффективность лекарственных препаратов существенно различается в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих компоненты нейрофизиологических систем, вовлеченных в патогенез АГ. Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало, что у пациентов с АГ, являющихся носителями генотипа A/A гена *ADRB1*, был получен «хороший» антигипертензивный ответ на терапию в случае приема β -адреноблокатора (метопролола сукцинат) по сравнению с группой лиц, не получавших данный препарат в качестве антигипертензивного: 56,6 % против 35,6 % [отношение шансов (ОШ) = 2,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) (1,04–5,35), $p = 0,037$]. В то же время носители гетерозиготного генотипа A/G и гомозиготного генотипа G/G достигали целевого уровня АД одинаково в обеих группах: 30,4 % против 45,8 % [ОШ = 0,52; 95 % ДИ (0,16–1,71), $p = 0,278$] и 33,3 % против 50,0 % [ОШ = 0,50; 95 % ДИ (0,05–5,15), $p = 0,500$] соответственно. Таким образом, аллель A в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* определял хороший терапевтический эффект метопролола сукцината в отношении достижения целевого уровня АД в коренной этнической когорте шорцев. В то же время динамика САД у носителей генотипа G/G более выражена у пациентов, не по-

лучавших β -адреноблокатор в сравнении с лицами, принимающими данный препарат: $23,7 \pm 12,0$ против $6,5 \pm 12,4$ мм рт. ст. ($p = 0,048$).

В коренной этнической группе Горной Шории полиморфизм гена *ADRA2B* не ассоциирован с динамикой уровня АД в зависимости от лечения (табл. 3). Независимо от того, принимали пациенты с АГ в качестве антигипертензивного препарата метопролола сукцинат или нет, у носителей гетерозиготного генотипа I/D и мутантного генотипа D/D отмечалось статистически значимое снижение АД. Так, в группе обследуемых, принимавших β -адреноблокатор, у больных с I/D генотипом САД уменьшалось с уровня $162,1 \pm 21,8$ до $148,4 \pm 20,5$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), ДАД — с $88,3 \pm 12,0$ до $84,7 \pm 8,0$ мм рт. ст. ($p = 0,021$); у лиц с D/D генотипом соответственно с уровня $155,6 \pm 21,4$ до $143,9 \pm 18,5$ мм рт. ст. ($p = 0,009$) и ДАД — с $93,1 \pm 9,0$ до $85,5 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p = 0,044$). Аналогичная закономерность отмечена и в группе пациентов, не принимавших метопролола сукцинат: у носителей I/I и I/D генотипов САД снижалось с уровня $155,8 \pm 19,9$ до $142,6 \pm 21,4$ мм рт. ст. ($p = 0,003$) и с уровня $157,9 \pm 22,1$ до $139,3 \pm 19,5$ мм рт. ст. ($p = 0,043$); ДАД соответственно с $92,4 \pm 9,8$ до $86,7 \pm 5,5$ мм рт. ст. ($p = 0,049$) и с $92,2 \pm 13,1$ до $84,5 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($p = 0,046$).

Прием β -адреноблокатора в когорте шорцев связан с достижением целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRA2B*. У лиц с генотипом I/I в группе обследованных, принимавших метопролола сукцинат, эффективная терапия оказалась в 46,2 % случаев, в группе, не полу-

жавших данный препарат, — в 22,2% случаев [ОШ = 3,00; 95% ДИ (0,78–11,60), $p = 0,105$]; с генотипом I/D — в 38,7% и 43,2% случаев [ОШ = 0,83; 95% ДИ (0,33–2,12), $p = 0,699$]; с генотипом D/D — в 56,5% и 53,9% случаев [ОШ = 1,11; 95% ДИ (0,28–4,37), $p = 0,877$] соответственно.

Обсуждение

Генетические особенности пациентов определяют индивидуальные различия в фармакологическом ответе на β -адреноблокаторы. Клинический опыт показывает, что ответная реакция на данную группу препаратов у обследованных с сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризуется значительной вариабельностью, что объясняется наличием полиморфизма генов β -адренорецепторов [1]. Различная восприимчивость людей к лечению отмечена давно. Например, у китайцев большая восприимчивость к β -адреноблокаторам по сравнению с европейцами, а лица негроидной расы проявляют менее выраженный ответ на антигипертензивное действие указанной группы препаратов, чем европеоиды [4, 5].

Ранее в опубликованной работе было представлено, что в когорте шорцев АГ была ассоциирована с полиморфизмами rs4340 гена *ACE*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1801133 гена *MTHFR*. Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев [11]. В результате проведенного нами исследования в динамике установлена связь между носительством генотипа A/A гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД среди лиц коренного населения Горной Шории, получавших в качестве антигипертензивного препарата метопролола сукцинат (ОШ = 2,36). Поиск работ в рецензируемых журналах при помощи электронных баз PubMed, Medline, Google Scholar, e-Library продемонстрировал, что большая часть исследований, посвященных изучению ассоциаций rs1801252 гена-кандидата *ADRB1* с эффективностью лечения АГ β -адреноблокатором, были опубликованы 13–17 лет назад. Так, в 2007 году А. М. Pacanowski, проводя генетическое тестирование генов β 1-адренорецепторов, предсказал фармакологический ответ на β -адреноблокатор: пациенты с генотипом A/A будут являться «хорошими ответчиками», в то время как пациенты с генотипом G/G — «плохими ответчиками» на лечение [14]. Следует отметить, что исследование J. Liu (2006), как и настоящая работа на примере шорцев, продемонстрировало значительное снижение АД при приеме метопролола в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* [15]. J. A. Johnson и соавторы (2003) выявили, что у гомозигот Ser49/Ser49 наблюдалось

более выраженное снижение АД в ответ на прием метопролола в качестве антигипертензивного препарата по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа Gly49/Ser49: 14,7 против 0,5 мм рт. ст. [4].

Однако в литературе чаще описывают противоположные результаты. По всей вероятности, в популяции шорцев установленный «защитный» эффект генотипа G/G в отношении развития АГ определял отрицательный ответ на лечение β -адреноблокатором и, тем самым, расхождение с литературными данными. Так, в исследовании, проведенном D. Si и соавторами (2014) на китайской популяции, продемонстрировано снижение преимущественно ДАД почти в 6 раз при носительстве гетерозиготного варианта Gly49/Ser49, чем гомозиготного Ser49/Ser49 (16,1% против 2,8%, $p = 0,0055$) [16]. В работе Б. А. Аляви и соавторов (2014), включавшей 90 пациентов на фоне 3-месячного приема бисопролола, установлено, что в группе пациентов с генотипами Gly49/Gly49 и Ser49/Gly49 наблюдалась хорошая эффективность указанного препарата в отношении нормализации уровня АД и других гемодинамических показателей [17]. Ряд других исследований также демонстрируют большую чувствительность к β -адреноблокаторам среди носителей генотипа Gly49/Gly49 [18, 19].

Кроме этого, существуют данные об отсутствии связей между полиморфизмом указанного гена и снижением АД [20, 21]. В плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании T. Suonsyrjä и соавторов (2010) изучали амбулаторный ответ на бисопролол у 233 больных АГ мужского пола. В результате у лиц, гомозиготных по генотипу Ser49/Ser49, установлен лучший ответ АД на прием β -адреноблокаторов, но разница оказалась статистически незначимой [22].

Положительные ассоциации между носительством гомозиготного генотипа D/D гена *ADRA2B* и АГ в исследованиях описаны [23, 24]. Однако на сегодняшний день в современной литературе данные о связях полиморфных вариантов rs28365031 гена *ADRA2B* и эффективностью терапии β -адреноблокаторами у пациентов с АГ отсутствуют. В настоящем исследовании в популяции шорцев достижение целевого уровня АД не зависело от полиморфизма указанного гена.

Дальнейшие исследования по выявлению персонафицированной восприимчивости к одной из важнейших антигипертензивных групп — β -адреноблокаторам — представляются весьма актуальными, так как до сих пор не существует четких клинических алгоритмов назначения лекарственных средств исходя из наследственной чувствительности.

Заключение

Индивидуальная особенность ответа больных АГ к лечению... β -адреноблокаторами может быть обусловлен различиями в строении генов белков, участвующих в их метаболизме, или генетической вариативностью восприимчивости β -адренорецепторов. В связи с этим перспектива использования персонализированного подхода в выборе антигипертензивного препарата в зависимости от генотипа пациента для повышения эффективности фармакотерапии не вызывает сомнений. Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало антигипертензивный эффект метопролола сукцината в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы, которой отводится важная роль в патогенезе АГ. Для шорского населения установлена ассоциация между носительством аллеля А в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД на фоне приема β -адреноблокатора (метопролола сукцинат).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бунова С. С., Усачева Е. В., Замахина О. В. Влияние полиморфизма генов *ADRB1*, *ADRB2* и *CYP2D6* на эффективность и безопасность β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;4:5–10. [Bunova SS, Usacheva EV, Zamahina OV. Influence of gene polymorphism *ADRB1*, *ADRB2* and *CYP2D6* on efficiency and safety of β -blockers in patients with heart disease. Siberian Med J (Irkutsk). 2014;4:5–10. In Russian].
2. Леванов А. Н., Игнатьев И. В., Сычев Д. А., Богословская С. И., Свистунов А. А. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(1):41–44. [Levanov AN, Ignatyev IV, Sychev DA, Bogoslovskaya SI, Svistunov AA. Beta-adrenoreceptors genetic polymorphism connection with beta-blockers therapy efficacy in patients with cardiovascular disorders. Saratov J Med Sci Res. 2009;5(1):41–44. In Russian].
3. Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., Мустафина О. Е. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):259–266. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266. [Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, Mirsaeva GK, Mustafina OE. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):259–266. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266. In Russian].
4. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(4):299–302. doi:10.1016/S0009-9236(03)00068-7
5. Счастливцева Е. О. Генетические аспекты индивидуализации терапии бета-адреноблокаторами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010;3:79–84. [Schastlivtzeva EO. Genetic aspects for individualization of beta-blockator therapy. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2010;3:79–84. In Russian].
6. Манешина О. А., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Упницкий А. А. Рецепторные механизмы действия β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии. Лечебное дело. 2006;3:29–34. [Maneshina OA, Leonova MV, Belousov YuB, Upnitsky AA. Receptor mechanisms of action of β -blockers in arterial hypertension. Lechebnoe Delo. 2006;3:29–34. In Russian].
7. Weber MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. J Clin Hypertens. 2003;5(1):9–13. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.02287.x
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995–1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3
9. Хасанов Н. Р. Генетические маркеры эффективности некоторых гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2010;16(4):407–411. [Khasanov NR. Genetic markers of antihypertensive drug efficacy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(4):407–411. In Russian].
10. Мулерова Т. А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2017;14(3):42–50. [Mulerova TA. Clinical and genetic factors determining target lesions of patients with arterial hypertension among Mountain Shoria population. Syst Hypertens. 2017;14(3):42–50. doi:10.26442/2075-082X_14.3.42-50. In Russian].
11. Мулерова Т. А., Максимов С. А., Огарков М. Ю., Груздева О. В., Понасенко А. В., Максимов В. Н. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):678–686. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686. [Mulerova TA, Maksimov SA, Ogarkov MYu, Gruzdeva OV, Ponasenko AV, Maksimov VN et al. Associations of cardiovascular risk factors and genetic markers with development of arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya. Rat Pharmacother Cardiol. 2018;14(5):678–686. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686. In Russian].
12. Мулерова Т. А., Артамонова Г. В., Воевода М. И., Груздева О. В., Огарков М. Ю., Барбараш О. Л. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией, на примере коренного населения Горной Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):330–338. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338. [Mulerova TA, Artamonova GV, Voevoda MI, Gruzdeva OV, Ogarkov MY, Barbarash OL. Genetic aspects of modifiable risk factors associated with arterial hypertension by the example of the indigenous population of Mountain Shoriya. Rat Pharmacother Cardiol. 2017;13(3):330–338. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338. In Russian].
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Russian medical society for arterial hypertension (RMOAG), All-Russian scientific society of cardiologists (VNOK). Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
14. Pacanowski AM, Johnson JA. *ADRB1* gene summary. Pharmacol Rev. 2007;59(1):2–4. doi:10.1124/pr.59.1.6

15. Liu J, Liu ZQ, Yu BN, Xu FH, Mo W, Zhou G et al. Beta1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):23–32. doi:10.1016/j.clpt.2006.03.004

16. Si D, Wang J, Xu Y, Chen X, Zhang M, Zhou H. Association of common polymorphisms in β 1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(4):306–309. doi:10.1097/FJC.0000000000000119

17. Аляви Б. А., Турсунов Р. Р., Исхаков Ш. А., Бабаев М. А., Мухамедова М. Г. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена ADRB-1. *Буковинский медицинский вестник.* 2014;18(1):7–11. [Alyavi BA, Tursunov RR, Iskhakov ShA, Babaev MA, Muhamedova MG. Clinical efficiency of bisoprolol in patients with coronary heart disease depending on polymorphous marker type of ADRB-1 gene. *Buk Med Herald.* 2014;18(1):7–11. In Russian].

18. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):127–137. doi:10.1016/j.clpt.2004.10.006

19. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):221–231. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.004

20. Filigheddu F, Argiolas G, Degortes S, Zaninello R, Frau F, Pitzoi S et al. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension. *Pharmacogenomics.* 2010;11(3):319–325. doi: 10.2217/pgs.09.158

21. Mahesh Kumar KN, Ramu P, Rajan S, Shewade DG, Balachander J, Adithan C. Genetic polymorphisms of beta1 adrenergic receptor and their influence on the cardiovascular responses to metoprolol in a South Indian population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(5):459–466. doi:10.1097/FJC.0b013e31818d3878

22. Suonsyrjä T, Donner K, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, Kontula K, Hiltunen TP. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(5):342–345. doi:10.1097/FPC.0b013e328338e1b8

23. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N, Ali AB. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Int J Biol Sci.* 2008;4(6):362–367. doi:10.7150/ijbs.4.362

24. Fava C, Montagnana M, Guerriero M, Almgren P, von Wöhrn F, Minuz P et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2009;27(9):1794–803. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d3f9c

Информация об авторах

Мулерова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, доцент кафедры кардиологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: Mulerova-77@mail.ru;

Морозова Наталья Игоревна — заведующая терапевтическим отделением поликлиники № 1 ЧУЗ «Больница РЖД — Медицина города Новокузнецк», e-mail: Morozova-30.10@yandex.ru;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических

исследований терапевтических заболеваний «НИИТПМ» — филиал ФГБНУ «ИЦиГ» СО РАН», e-mail: Medik11@mail.ru;

Огарков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, e-mail: OgarMU@kemcardio.ru.

Author information

Tatyana A. Mulerova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education), e-mail: Mulerova-77@mail.ru;

Natalia I. Morozova, MD, Head, Therapeutic Department, Private Healthcare Institution “Hospital Russian Railways — Medicine the city of Novokuznetsk”, e-mail: Morozova-30.10@yandex.ru;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences), e-mail: Medik11@mail.ru;

Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head, Faculty Department of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education), e-mail: OgarMU@kemcardio.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:351.814.2

Амбулаторная (маскированная) артериальная гипертензия, регистрируемая у диспетчеров управления воздушным движением в условиях профессиональной деятельности

Е. А. Праскурничий^{1,3}, И. В. Морозкина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² Центральная клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Морозкина Ирина Васильевна,
Центральная клиническая больница
Управления делами Президента
Российской Федерации,
ул. Маршала Тимошенко, д. 15,
Москва, Россия, 121359.
E-mail: zamoroz-ka@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.10.18 и принята к печати 17.05.20.*

Резюме

Цель исследования — изучить особенности изменений параметров гемодинамики у диспетчеров управления воздушным движением (УВД) в условиях профессиональной деятельности и частоту регистрации амбулаторной (маскированной) артериальной гипертензии (АГ) среди представителей данной профессиональной группы. **Материалы и методы.** Обследовано 55 диспетчеров УВД филиала «Московский центр автоматизированного управления воздушным движением» Федерального государственного унитарного предприятия «Государственная корпорация по организации воздушного движения» и 30 специалистов по информационной безопасности, составивших группу сравнения. Группы обследованных были сопоставимы между собой по возрасту, стажу работы по специальности, а также уровню «офисного» артериального давления (АД). В группах обследованных проведен анализ частоты выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска, изучены показатели центральной и периферической гемодинамики по данным суточного мониторирования АД (СМАД). **Результаты.** При сопоставимой частоте основных факторов кардиоваскулярного риска в обследованных группах у диспетчеров УВД по данным СМАД отмечаются более высокие уровни АД, сочетающиеся с большей частотой выявления амбулаторной (маскированной) АГ, которая в данной профессиональной группе составила 40 % и в 2 раза превысила частоту данного варианта АГ в группе сравнения. Кроме того, среди диспетчеров УВД выявлены различия уровней АД, регистрируемых в рабочий и выходной дни. **Заключение.** Среди диспетчеров УВД выявлена высокая частота регистрации случаев амбулаторной (маскированной) АГ, а также признаки, позволяющие характеризовать ее как стресс-индуцированную и зависимую от фактора производственной деятельности.

Ключевые слова: амбулаторная (маскированная) артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, диспетчеры управления воздушным движением, авиационный персонал, безопасность полетов

Для цитирования: Праскурничий Е. А., Морозкина И. В. Амбулаторная (маскированная) артериальная гипертензия, регистрируемая у диспетчеров управления воздушным движением в условиях профессиональной деятельности. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):430–438. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-431-439

Masked hypertension in air traffic controllers at work

E. A. Praskurnichiy^{1,3}, I. V. Morozkina²

¹ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author:

Irina V. Morozkina,
Central Clinical Hospital of the
Presidential Administration of the Russian
Federation,
15 Marshal Timoshenko street, Moscow,
121359, Russia.
E-mail: zamoroz-ka@mail.ru

Received 12 October 2018;
accepted 17 May 2020.

Abstract

Objective. To study the features of changes in hemodynamic parameters in the air traffic controllers at work and the rate of “masked” hypertension. **Design and methods.** We examined 55 air traffic controllers from Moscow Centre for Automated Air Traffic Management of the Federal State Unitary Enterprise “State Corporation for Air Traffic Management” and 30 information security specialists who formed the comparison group. The groups were comparable by age, work experience (by the specialty), and the level of office blood pressure (BP). We assessed the main cardiovascular risk factors, and blood pressure parameters by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). **Results.** Despite comparable rates of cardiovascular risk factors, the air traffic controllers demonstrate higher BP levels and higher rates of masked hypertension. According to 24-hour ABPM masked hypertension was detected in 40 % air traffic controllers, which is twice higher than in the comparison group. In addition, the air traffic controllers show significant difference in BP levels in working days and days-off. **Conclusions.** The high rate of masked hypertension among air traffic controllers might be associated with the peculiarities of professional activity, namely, with the high stress level.

Key words: masked hypertension, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, air traffic controllers, aviation personnel, flight safety

For citation: Praskurnichiy EA, Morozkina IV. Masked hypertension in air traffic controllers at work. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):430–438. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-431-439

Введение

В настоящее время все большую актуальность среди проблем развития отечественного здравоохранения приобретают вопросы ранней диагностики и профилактики неинфекционных заболеваний

[1]. При этом лидирующие позиции в структуре заболеваемости и инвалидизации населения занимает сердечно-сосудистая патология [2]. В этой связи крайне важным представляется возможно раннее выявление факторов риска развития сер-

дечно-сосудистых заболеваний и их эффективная модификация.

Как известно, одним из важнейших в медицинском и социальном отношении заболеваний, выступающим также и в качестве патогенетической основы другой кардиоваскулярной патологии, является артериальная гипертензия (АГ). В современном обществе АГ зачастую ассоциирована с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, нередко имеющими в своей основе метаболические нарушения [3]. С этих позиций идентификация АГ, ее правильная прогностическая оценка крайне важны для эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Совершенно очевидно, что в современных условиях диагностика АГ не исчерпывается анализом значений артериального давления (АД), зарегистрированных во время врачебного приема. Широкие возможности анализа многочасовой динамики АД открылись благодаря внедрению в клиническую практику методов суточного мониторирования АД (СМАД) и самоконтроля (измерения в домашних условиях) АД. Помимо улучшения понимания причин изменения показателей гемодинамики, происходящих вне стен клиники, применение некоторых из этих методов, в частности СМАД, позволило диагностировать особый вариант АГ — так называемую амбулаторную (маскированную) АГ, характеризующуюся нормальным АД, регистрируемым во время врачебного приема, и повышенным АД, определенным в условиях вне клиники [4, 5, 7]. По данным популяционных исследований, такой вариант АГ со временем достаточно часто трансформируется в устойчивую АГ, сопровождается частым поражением органов-мишеней [6, 7].

В ряде исследований показано, что вероятность выявления амбулаторной (маскированной) АГ повышается при обнаружении у обследованных избыточной массы тела или ожирения, высокого нормального АД, курения, низкого уровня физической активности, а также в стрессовых ситуациях [4]. С другой стороны, известно, что одной из особенностей профессиональной деятельности диспетчеров управления воздушным движением (УВД) является именно высокий уровень нервно-эмоционального напряжения, который может провоцировать развитие АГ в ситуациях первичной слабости вазодепрессорных механизмов.

С учетом изложенного, **целью** настоящего **исследования** явилось изучение особенностей изменений параметров гемодинамики у диспетчеров УВД в условиях профессиональной деятельности и частоты регистрации амбулаторной (маскирован-

ной) АГ среди представителей данной профессиональной группы.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования было обследовано 55 диспетчеров УВД и 30 специалистов по информационной безопасности, составивших группу сравнения. Фактически особенности гемодинамического профиля изучались у лиц, занимающихся умственной высокоинтеллектуальной деятельностью, при том что группу диспетчеров УВД в данном исследовании составили специалисты, осуществляющие контроль воздушной обстановки на ее самых сложнопрогнозируемых участках — так называемых «подходе» и «круге».

Исследование проводилось в период с 2014 по 2016 годы. После получения добровольного информированного согласия со стороны обследуемого и согласования с администрацией возможности мониторингирования АД на рабочем месте с сохранением при этом приемлемого уровня безопасности полетов производилось включение в исследование при соблюдении случайного характера выборки. Согласно протоколу, в исследование включались лица мужского пола в возрасте от 18 до 60 лет, со стажем работы по специальности более одного года. В качестве критериев исключения выступали: возраст обследуемых моложе 18 и старше 60 лет, наличие диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, кардиомиопатии и другое) и сахарного диабета, а также невозможность проведения обследования на рабочем месте.

Все диспетчеры УВД, включенные в исследование, имели действующее медицинское заключение, выданное врачебно-лётной экспертной комиссией после прохождения медицинского освидетельствования. Специалисты по информационной безопасности были обследованы участковым (цеховым) врачом-терапевтом. При этом заболеваний, препятствующих профессиональной деятельности, выявлено не было. В целях исключения влияния на результаты исследования биоритмологических факторов мониторингирования АД не проводилось в периоды работы специалистов в ночную смену.

На этапе включения в исследование проводился стандартизированный опрос, в ходе которого уточнялись анамнестические сведения, в том числе наличие хронических заболеваний, курения, уровень физической активности (малоподвижный образ жизни — физическая активность менее 150 минут в неделю), факты приема лекарственных препаратов. Далее осуществлялось измерение антропометрических данных (рост, масса тела, окружность

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметр	Диспетчеры УВД (n = 55)	Группа сравнения (n = 30)	p-значение
Возраст, годы	28,0 [24,0; 35,0]	30,0 [24,0; 37,2]	0,8
Стаж работы по специальности, годы	8,2 [4,7; 13,5]	7,5 [3,5; 12,7]	0,7
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, %	—	—	—
Курящие, %	38,2	33,3	0,7
Индекс массы тела, кг/м ² (формула Кеттле)	25,9 [23,5; 29,0]	24,9 [23,6; 27,2]	0,2
Окружность талии, см	95,0 [86,5; 101,0]	95,0 [88,0; 98,0]	0,8
Уровень «офисного» САД, мм рт. ст.	125,0 [120,0; 130,0]	125,0 [120,0; 125,0]	0,1
Уровень «офисного» ДАД, мм рт. ст.	76,0 [75,0; 80,0]	75,0 [70,0; 75,0]	0,4

Примечание: УВД — управление воздушным движением; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — количество человек в группе; p-значение — значимость межгрупповых различий (критерий Манна–Уитни).

талии), производились расчет индекса массы тела по формуле Кеттле, а также трехкратное измерение уровня АД на плечевых артериях. Регистрируемые значения изученных показателей были сопоставлены с их целевыми уровнями, определенными действующими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [8]. Характеристика групп обследованных представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, группы обследованных были сопоставимы между собой по возрасту, стажу работы по специальности, числу курящих и уровню офисного АД, а также по распространенности основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СМАД проводилось всем обследованным по схеме в соответствии с рекомендациями NBREP (США) 1990 года с использованием осциллометрического метода на оборудовании BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин» (Россия). Мониторы АД соответствовали международным стандартам и протоколам AAMI/ANSI (США) и BHS (Великобритания). Измерения проводились через каждые 20 минут днем, через 40 минут в ночные часы. Время ночного сна определялось по данным дневниковых записей. Исследование считалось информативным, если число успешных измерений составляло не менее 70% всех измерений АД, не менее 21 днем и не менее 7 ночью. Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993), рассчитывались стандартные показатели СМАД. Средняя продолжительность мониторинга составила $24,0 \pm 0,5$ часа. Обработка результатов осуществлялась программным обеспечением Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). В рамках СМАД проводилась оценка показателей периферического АД (среднесуточного, среднедневного, средненоч-

ного уровней систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД), а также параметров variability АД в дневное и ночное время, показателей центрального аортального давления (скорость распространения пульсовой волны, среднее систолическое давление в аорте). Для автоматического расчета 24-часовых показателей СМАД использовалась версия 05.00.04 программы BPStat (BPLab, Нижний Новгород, Россия).

В целях уточнения вклада условий профессиональной деятельности в развитие гипертензивных реакций, у части лиц — представителей каждой из групп, давших соответствующее согласие (20 человек из группы диспетчеров УВД и 15 человек — из группы сравнения), проведено повторное СМАД в условиях выходного дня. Используемая методика парного СМАД реализовывалась в рамках одной недели, при этом процедуре мониторинга гемодинамических параметров в выходной день предшествовал день отдыха накануне. Оценивались различия значений среднесуточных, среднедневных, средненочных САД и ДАД в каждой из групп.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 17.0 (лицензионные демо-версии, предоставленные разработчиками для ознакомительного пользования на срок до месяца с полным набором функций). При обработке результатов определялся критерий Колмогорова–Смирнова с целью проверки распределения переменных на нормальность, в дальнейшем были использованы непараметрические методы: U-тест Манна–Уитни для сравнения двух групп, критерий Вилкоксона для сравнения внутри каждой из групп, для сравнения частот распространения признаков в группах таблицы сопряженности с расчетом значения с помощью критерия χ^2 . Значения представлены

Таблица 2

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ**

Факторы сердечно-сосудистого риска	Частота случаев				
	Диспетчеры УВД		Группа сравнения		p-значение
	n	%	n	%	
Гиперхолестеринемия	22	40	9	30	0,36
Избыточная масса тела	32	58,2	14	46,7	0,3
Ожирение 1-й степени	5	9,1	2	6,7	0,6
Ожирение 2-й или 3-й степени	—	—	—	—	—
Окружность талии > 94 см	28	50,9	14	46,7	0,7
Гипергликемия натощак	6	10,9	1	3,3	0,2
Малоподвижный образ жизни	41	74,5	23	76,7	0,8
Курение	21	38,2	10	33,3	0,7

Примечание: УВД — управление воздушным движением; Р — значимость межгрупповых различий (критерий χ^2).

в виде медианы (Me) и интерквартильным разбросом в виде 25-й и 75-й перцентилей. За величину уровня статистической значимости были приняты значения $p < 0,05$.

Результаты

Основываясь на научных знаниях о влиянии на развитие кардиоваскулярной патологии таких известных факторов риска, как повышенное АД, избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обменов, нами был проведен анализ их частоты в группах обследованных (табл. 2). При этом в группе диспетчеров УВД избыточная масса тела выявлена у 32 человек, что составило 58% от группы, еще у 5 человек констатируется ожирение 1-й степени. Нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) отмечены в 40% случаев, гипергликемия натощак — в 10,9%, 38,2% диспетчеров УВД отметили факт курения, малоподвижный образ жизни констатировали 3/4 обследованных диспетчеров УВД.

При оценке частоты факторов кардиоваскулярного риска в группе сравнения мы наблюдали сходную картину: избыточная масса тела была выявлена у 46,7% обследованных, ожирение 1-й степени — у 6,7%, нарушение углеводного обмена имело место у одного пациента, нарушение липидного обмена отмечалось у 9 (30%), факт курения отмечен у 33,3% человек. Таким образом, различий в частоте выявления основных факторов кардиоваскулярного риска в группах обследованных не было выявлено.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий уровней офисного АД в сравниваемых группах, большой интерес вызывало сопоставление показателей СМАД (табл. 3). При этом было продемонстрировано, что в группе диспетчеров УВД значимо выше уровни среднесуточного и средне-

дневного САД, при этом значения ДАД в разных профессиональных группах существенно не различались. Параметры среднесуточного среднего центрального (аортального) гемодинамического давления, вариабельности систолического и диастолического давления в течение суток оказались также выше в группе диспетчеров УВД.

Более наглядно оценить различия гемодинамических профилей в сравниваемых группах позволяет анализ частоты превышения нормативных значений АД, регистрируемых при СМАД с детализацией гемодинамического профиля АД в обеих группах (табл. 4). Как следует из таблицы 4, пороговые уровни АД для диагностики АГ в группе диспетчеров УВД были достигнуты в значительно большем числе случаев: у 25 человек данной группы (45,5%) отмечено повышение среднесуточных показателей САД и/или ДАД, тогда как в группе сравнения это имело место лишь в 7 (23,3%) случаях. При этом межгрупповые различия касались исключительно уровня САД, анализируемого как за суточный период в целом, так и за дневной и ночной периоды по отдельности.

Особый интерес вызывает структура профилей АД в обследованных группах лиц (табл. 5). Основное различие между группами по данной характеристике заключалось в существенно большей частоте амбулаторной (маскированной) АГ, которая в 2 раза чаще регистрировалась среди диспетчеров УВД и, соответственно, определяла значимо меньшее число нормотензивных лиц в данной группе. Напротив, по количеству случаев АГ, диагностированной по данным «офисных» измерений АД, группы значимо не различались.

В ходе специального анализа проведено сопоставление параметров среднесуточных, средненежных, средненочных САД и ДАД, зарегистрированных

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В ГРУППАХ ОБСЛЕДУЕМЫХ**

Параметр СМАД	Диспетчеры УВД (n = 55)	Группа сравнения (n = 30)	p-значение
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	127,0 [120,0; 138,5]	124,5 [115,25; 130,7]	0,04
Среднедневное САД, мм рт. ст.	132,0 [125,0; 140,5]	128,0 [117,25; 133,0]	0,02
Средненочное САД, мм рт. ст.	117,0 [106,5; 127,50]	114,5 [106,25; 110,5]	0,24
Среднесуточное ДАД мм рт. ст.	78,0 [72,0; 83,5]	75,0 [70,0; 79,5]	0,08
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	82,0 [75,5; 86,0]	78,0 [71,25; 83,75]	0,05
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	69,0 [63,0; 74,5]	67,0 [62,0; 72,75]	0,32
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт. ст.	50,0 [48,0; 56,0]	54,0 [42,25; 53,75]	0,22
Среднесуточный индекс аугментации в аорте, %	-60,0 [-64,0; -50,0]	-64,5 [-67,75; -56,25]	0,09
Скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с	7,8 [6,85; 8,55]	7,20 [7,15; 7,75]	0,09
Среднесуточное систолическое давление в аорте, мм рт. ст.	116,0 [110,0; 122,0]	111,5 [103,5; 115,0]	0,02
Среднесуточная вариабельность САД, мм рт. ст.	14,0 [13,0; 17,0]	12,0 [10,0; 14,0]	< 0,001
Среднесуточная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,0 [10,0; 15,0]	10,0 [8,25; 11,0]	0,01

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; УВД — управление воздушным движением; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; n — количество человек в группе; p-значение — значимость межгрупповых различий (критерий Манна–Уитни).

Таблица 4

**ЧАСТОТА ПРЕВЫШЕНИЯ НОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	Диспетчеры УВД		Группа сравнения		p-значение
	n	%	n	%	
Среднесуточное САД > 130 мм рт. ст.	25	45,5	4	13,3	0,003
Среднедневное САД > 135 мм рт. ст.	23	41,8	2	6,7	0,007
Средненочное САД > 120 мм рт. ст.	24	43,6	6	20,0	0,03
Среднесуточное ДАД > 80 мм рт. ст.	20	36,4	7	23,3	0,22
Среднедневное ДАД > 85 мм рт. ст.	16	29,1	4	13,3	0,96
Средненочное ДАД > 70 мм рт. ст.	25	45,5	9	30,0	0,16

Примечание: УВД — управление воздушным движением; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — количество человек в группе; p-значение — значимость межгрупповых различий (критерий χ^2).

Таблица 5

СТРУКТУРА ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Профиль АД	Диспетчеры УВД		Группа сравнения		p-значение
	n	%	n	%	
Нормотензия	30	54,5	24	80,0	0,02
АГ	3	5,5	1	3,3	0,65
Маскированная АГ	22	40,0	5	16,7	0,03

Примечание: АД — артериальное давление; УВД — управление воздушным движением; АГ — артериальная гипертензия; p — значение межгрупповых различий (критерий χ^2).

Таблица 6
ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РАБОЧИЙ И ВЫХОДНОЙ ДНИ

Показатель	Диспетчеры УВД (n = 20)			Группа сравнения (n = 15)		
	Рабочий день	Выходной день	Значение p1	Рабочий день	Выходной день	Значение p2
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	133 [122,25; 136,0]	124 [122,0; 128,0]	0,04	128,0 [124,0; 129,0]	127 [116,0; 134,0]	0,27
Среднедневное САД, мм рт. ст.	137,5 [127,3; 139,0]	130,0 [126,5; 132,6]	0,0489	130,0 [125,0; 133,0]	129,0 [117,0; 138,0]	0,26
Средненочное САД, мм рт. ст.	120,0 [116,3; 126,0]	113 [110,0; 121,3]	0,21	116,0 [111,0; 117,0]	116,0 [109,0; 119,0]	0,5
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	77 [71,0; 80,0]	73,5 [68,3; 74,8]	0,024	73,0 [65,0; 76,0]	75,0 [68,0; 77,0]	0,8
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	80,0 [74,5; 83,0]	75,5 [73,3; 78,5]	0,07	75,0 [69,0; 78,0]	78,0 [70,0; 81,0]	0,36
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	69,5 [67,5; 72,0]	64,0 [60,0; 68,75]	0,07	64,0 [62,0; 65,0]	62,0 [59,0; 64,0]	0,08

Примечание: УВД — управление воздушным движением; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — количество человек в группе; p1 — значимость различий показателей, зарегистрированных в рабочий и выходной дни в группе диспетчеров управления воздушным движением (критерий Вилкоксона); p2 — значимость различий показателей, зарегистрированных в рабочий и выходной дни в группе сравнения (критерий Вилкоксона).

ных в группе диспетчеров УВД и в группе сравнения в рабочий и выходной дни (табл. 6). При этом было показано, что только среди диспетчеров УВД имелись статистически значимые различия параметров, фиксируемых в разные дни. В частности, в день выполнения профессиональных обязанностей были выше значения среднесуточного и среднедневного САД, а также среднесуточного ДАД, что указывает на вклад «рабочей» нагрузки в стресс-индуцируемый прирост гемодинамических показателей.

Обсуждение

Широкое внедрение в клиническую практику методов мониторингирования АД позволило продемонстрировать гетерогенность АГ в зависимости от условий и характера изменения гемодинамического профиля. Одним из вариантов АГ, характеризующимся нормальными значениями АД, измеренного в клинических условиях, и его повышением при мониторингировании вне рамок врачебного приема, является амбулаторная (маскированная) АГ [5]. Несмотря на то, что указанное явление в настоящее время уже известно кардиологам, современные клинические руководства содержат недостаточно рекомендаций относительно наилучшей практики его идентификации и лечения. Отчасти это связано с дефицитом научных данных, характеризующих эту проблему [4, 6].

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, амбулаторная (маскированная) АГ — это отнюдь не редкое явление в современном обществе. По разным оценкам, ее распространенность может колебаться в достаточно широких пределах в зависимости от особенностей изучаемой популяции и используемых критериев диагностики. В одном из крупных исследований распространенность амбулаторной (маскированной) АГ в США в 2005–2010 годы составила 12,3 % взрослого населения, то есть была зарегистрирована приблизительно у 17,1 миллиона человек в возрасте старше 21 года [7, 9]. При этом почти треть пациентов с маскированной АГ остаются «маскированной неконтролируемой АГ», что демонстрирует актуальность широкого внедрения в клиническую практику методов мониторингирования АД [10].

Ограниченное число клинических исследований посвящено выявлению маскированной АГ в условиях профессиональной деятельности. В исследовании М. И. Смирновой и соавторов (2014) среди работников промышленного предприятия с нормальным офисным АД частота маскированной АГ составила 10,8 %. В данной группе имели место более высокий индекс массы миокарда левого желудочка и более высокая масса тела [11]. В другой работе при про-

ведении множественного регрессионного анализа было продемонстрировано увеличение риска развития маскированной АГ при работе в ночное время суток и изменяющемся графике работы, а также при несоответствии степени приложенных усилий уровню вознаграждения [12].

В рамках настоящего исследования проведена оценка частоты регистрации факторов кардиоваскулярного риска и амбулаторной (маскированной) АГ в профессиональных группах лиц умственного (операторского) труда. По формальным признакам, группы обследованных имели во многом схожие условия профессиональной деятельности, а именно — многочасовую работу за компьютерными дисплеями, ограничение физической активности; однако работа специалистов из группы сравнения не характеризовалась известными особенностями диспетчерского труда, в частности высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, и ограничивалась операторским контролем производственной обстановки. Напротив, в число участников исследования со стороны диспетчеров УВД были включены специалисты, организующие воздушное движение на его самых сложнопрогнозируемых этапах — на так называемых «подходе» и «круге».

Результаты исследования продемонстрировали в целом весьма высокую выявляемость амбулаторной (маскированной) АГ среди диспетчерского состава гражданской авиации. При использовании критериев верификации АГ Европейских кардиологических обществ [5, 12], частота амбулаторной (маскированной) АГ составила в данной группе 40 %, что может свидетельствовать о чрезвычайно высокой распространенности указанного явления. В группе сравнения указанный показатель был в 2 раза меньше. Для сравнения отметим, что в уже упомянутой работе Р.А. Landsbergis и соавторов (2013) маскированная АГ в условиях производственной деятельности регистрировалась у 24,0 % мужчин и 17,6 % женщин [12]. Принимая во внимание то обстоятельство, что исследование проводилось в условиях осуществления диспетчерами УВД своей производственной деятельности и, учитывая известные и рассмотренные выше особенности их труда, следует предполагать существенный вклад в развитие амбулаторной (маскированной) АГ у данного контингента и в данных условиях высокого уровня нервно-эмоционального напряжения [13, 14].

В пользу подобного суждения свидетельствуют также и существенные различия уровней среднесуточного и среднедневного САД и среднесуточного ДАД, зарегистрированных в рабочий и выходной дни. Факт существования и выраженность подобных различий, а также ключевая роль в их появлении вы-

сокого уровня нервно-эмоционального напряжения, ассоциированного с производственной деятельностью, позволяют квалифицировать рассмотренные случаи амбулаторной (маскированной) АГ у диспетчеров УВД как вариант стресс-индуцированной АГ [13, 15, 16].

В литературе довольно редко встречаются результаты исследований состояния здоровья авиационных диспетчеров. По немногочисленным данным, распространенность АГ, а также сахарного диабета ниже, чем в популяции, но ишемическая болезнь сердца встречается почти в 2 раза чаще в возрасте старше 40 лет [14, 17, 18]. Следует отметить, что в данных работах СМАД не использовался как метод диагностики АГ, что не позволяло выявить амбулаторную (маскированную) АГ, а между тем, последняя в дальнейшем и может становиться причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний в данной профессиональной когорте. Оценивая масштабы распространенности такого явления, как амбулаторная (маскированная) АГ, среди представителей разных групп следует также учитывать, что обследуемый в данной работе контингент пациентов не представляет собой в полном смысле слова популяционный «срез» населения какого-либо региона. Формирование данного контингента происходит в условиях предъявления ряда существенных требований к состоянию здоровья кандидатов на обучение деятельности по управлению воздушным движением. Существуют также и вполне конкретные, определенные действующими Федеральными авиационными правилами, основания для признания диспетчеров УВД негодными к труду по медицинским причинам [14]. С этих позиций указанные специалисты уже по определению должны обладать более высоким уровнем здоровья, чем население в целом, и тем не менее представленные в настоящей работе материалы указывают и характеризуют тенденции повышения кардиоваскулярного риска у представителей данной профессиональной группы.

Выводы

1. При сопоставимости частоты регистрации основных факторов кардиоваскулярного риска и значений «офисного» АД в группе диспетчеров УВД в сравнении с группой других специалистов высокоинтеллектуального труда регистрируются более высокие значения среднесуточного и среднедневного САД, а также среднесуточного систолического давления в аорте и суточной вариабельности АД.

2. При мониторинговании показателей гемодинамики во время производственной деятельности частота верификации амбулаторной (маскированной) АГ среди диспетчеров УВД достигает 40 % и су-

щественно превышает данный показатель в группе сравнения.

3. Зависимость презентации амбулаторной (маскированной) АГ от условий производственной деятельности и существенные колебания уровня АД в рабочий и выходные дни позволяют квалифицировать указанный вариант АГ как стрессиндуцированную («рабочую») АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Чучалин А. Г., Арутюнов П. Г., Биличенко Т. Н., Бубнова М. Г., Ипатов П. В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013; 136. [Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov PG, Bilichenko TN, Bubnova MG, Ipatov PV et al. Prevention of chronic non-communicable diseases. Guidelines. M., 2013; 136. In Russian].
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular disease. Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2016;37(29):23152381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. Results of ECVD-RF. Cardiovasc Ther Prev. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
4. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An update on masked hypertension. Curr Hypertens Rep. 2017;19(12):94. doi:10.1007/s11906-017-0792-4
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press. 2014;23(1):3–16. doi:10.3109/08037051.2014.868629.
6. Konstantopoulou AS, Konstantopoulou PS, Papargyriou IK, Liatis ST, Stergiou GS, Papadogiannis DE. Masked, white coat and sustained hypertension: comparison of target organ damage and psychometric parameters. J Human Hypertens. 2010;24(3):151–157. doi:10.1038/jhh.2009.55
7. Wang YC, Shimbo D, Muntner P, Moran A, Krakoff LR, Schwartz JE. Prevalence of masked hypertension among us adults with nonelevated clinic blood pressure. Am J Epidemiol. 2017;185(3):194–202. doi:10.1093/aje/kww237
8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].
9. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Eur Heart J. 2014;35(46):3304–3312. doi:10.1093/eurheartj/ehu016
10. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. Eur Heart J. 2017;38(15):1112–1118. doi:10.1093/eurheartj/ehw502
11. Смирнова М. И., Платонова Е. М., Бритов А. Н., Горбунов В. Н., Деев А. Д., Кошеляевская Я. Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):481–487. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487. [Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, Gorbunov VN, Deev AV, Koshelyaevskaya YaN et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. Rat Pharmacother Cardiol. 2014;10(5):481–487. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487. In Russian].
12. Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2013;20(2):69–76. doi:10.1007/s40292-013-0015-2
13. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А. Стрессиндуцированная артериальная гипертензия. М.: Реафарм, 2004. 144 с. [Shevchenko OP, Praskurnichiy EA. Stress-induced arterial hypertension. M.: Reafarm, 2004. 144 p. In Russian].
14. Разолов Н. А. Руководство по авиационной медицине. Под ред. Н. А. Разолова. М: Экон-Информ, 2006. 590 с. [Guide to aviation medicine. Ed. by NA Razolov. M: Ekon-Inform, 2006. 590 p. In Russian].
15. Kenny I, Saeed S, Gerdtz E, Midtbø H, Halland H, Lønbakken MT. Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage. Blood Press Monit. 2017;22(1):12–17. doi:10.1097/MBP.0000000000000220
16. Trudel X, Milot A, Brisson C. Persistence and progression of masked hypertension: A 5-Year Prospective Study. Int J Hypertens. 2013(4):12–17. doi:10.1155/2013/836387
17. Ereminas D. An observational workplace study of cardiovascular variables in air traffic controllers. Aviation. 2009;13(2):50–55. doi:10.3846/1648-7788.2009.13.50-55
18. Costa G. Working and health conditions of Italian air traffic controllers. Int J Occup Saf Ergon. 2000;6(3):365–382. doi:10.1080/10803548.2000.11076461

Информация об авторах

Праскурничий Евгений Аркадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры авиационной и космической медицины ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: praskurnichiy@mail.ru;

Морозкина Ирина Васильевна — врач-терапевт ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: zamorozka@mail.ru.

Author information

Eugene A. Praskurnichiy, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, Diseases and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Professor, Professor, Department of Aviation and Space Medicine, Russian medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: praskurnichiy@mail.ru;

Irina V. Morozkina, MD, Physician, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, e-mail: zamorozka@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-056.52.98-036-07-08:578

Ожирение и COVID-19

**Е. Н. Кравчук, А. Е. Неймарк,
А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кравчук Екатерина Никодимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kravchuk_en@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
28.05.20 и принята к печати 26.06.20.*

Резюме

Инфекционное заболевание COVID-19, вызванное вирусом SARS-CoV-2, является в настоящий момент острой медицинской проблемой, связанной с высокой заболеваемостью и летальностью. В связи с развитием пандемии в начале 2020 года высокую актуальность приобрело прогнозирование течения COVID-19 с выделением наиболее уязвимых групп населения. В настоящий момент подтверждена связь тяжести течения COVID-19 с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, наличием онкологических заболеваний. Широко обсуждаются особенности ведения и наблюдения пациентов с сопутствующей соматической патологией при развитии COVID-19. Ожирение является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в современном обществе, которое может усугублять течение и увеличивать смертность от COVID-19, как напрямую, так и косвенно. В настоящем обзоре представлены данные о влиянии ожирения на заболеваемость и течение коронавирусной инфекции, патогенетических аспектах течения инфекции при ожирении, а также особенностях ведения пациентов с ожирением в условиях пандемии.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, ожирение, воспаление, тромбоз, смертность

Для цитирования: Кравчук Е. Н., Неймарк А. Е., Бабенко А. Ю., Гринева Е. Н. Ожирение и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):439–445. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446

Obesity and COVID-19

**E. N. Kravchuk, A. E. Neimark,
A. Yu. Babenko, E. N. Grineva**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ekaterina N. Kravchuk,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: kravchuk_en@almazovcentre.ru

*Received 28 May 2020;
accepted 26 June 2020.*

Abstract

The infectious disease COVID-19, induced by virus SARS-CoV-2, is associated with high morbidity and mortality. Considering the COVID-19 pandemic since the beginning of 2020, the recognition of its risk and prognostic factors with the identification of the most vulnerable groups of population is highly relevant. The relationship between the severity of COVID-19 and diabetes mellitus, hypertension, and cancer has been confirmed. The management of patients with concomitant somatic pathology during the development of COVID-19 is widely discussed. Obesity is one of the most common noninfectious diseases in modern society, which can directly and indirectly aggravate the course and increase mortality from COVID-19. Obesity is also considered a risk factor for COVID-19 morbidity and mortality. This review presents data on the effects of obesity on the coronavirus infection and the management of obese patients during the COVID-19 pandemic.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, obesity, inflammation, thrombosis, mortality

For citation: Kravchuk EN, Neymark AE, Babenko AY, Grineva EN. Obesity and COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):439–445. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446

Ожирение в современном обществе является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и, как известно, служит причиной или способствует развитию сахарного диабета 2-го типа, болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также злокачественных опухолей различных локализаций [1].

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказалась серьезной проблемой для здравоохранения всего мира. Данные, полученные из разных стран, свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция может протекать в нескольких вариантах: от бессимптомного носительства до тяжелой пневмонии со значимым повреждением легочной ткани, которая составляет около 20% госпитализированных пациентов по данным Китайского центра контроля и предотвращения заболеваемости [2]. Пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет

оказались основными факторами риска тяжелого течения заболевания. Что касается ожирения, то появляется все больше и больше данных, указывающих на его влияние (опосредованное и прямое) на тяжесть течения COVID-19. Опосредованное (через увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета) влияние ожирения на течение инфекции очевидно. Кроме того, при морбидном ожирении возникают трудности в ведении больных в условиях стационара — размещение пациента на койке с учетом массы тела, затруднения при интубации, проблемы в выполнении визуализирующих исследований, сложности при транспортировке и активизации пациента. Не менее важным, однако, представляется прямое влияние ожирения на течение инфекционного процесса.

Большинство выводов о влиянии ожирения на течение COVID-19 основаны на опыте, полученном во время эпидемии гриппа, вызванного вирусом H1N1

в период с 2009 по 2010 год [3, 4]. Инфицирование вирусом H1N1 больных ожирением приводило к более частому развитию внебольничной пневмонии и осложнений, чем в общей популяции [5]. Более того, ожирение явилось не только фактором риска госпитализации, но и увеличивало потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). J. K. Louie и соавторы (2009) получили данные о связи ожирения не только с фактом необходимости в ИВЛ, но и потребности в более длительной вентиляции, а также увеличении сроков госпитализации [5]. Однако связи между ожирением и риском развития вирусной инфекции не было установлено. Группа R. Murphy (2017) проанализировала данные, полученные от 8000 человек с острыми респираторными заболеваниями в период эпидемии гриппа H1N1 в 2009 году, и связи ожирения и частоты заболеваемости не было установлено [6]. По данным американских исследователей, наличие ожирения у больного не увеличивало риск смерти [7]. Таким образом, на основании этих исследований можно утверждать, что ожирение влияет на тяжесть течения вирусной инфекции, но нет доказательств связи ожирения с вероятностью ее возникновения. При этом прямая экстраполяция данных о гриппе H1N1 на текущую ситуацию с коронавирусной инфекцией представляется несколько спекулятивной и не может отражать существующие риски.

В настоящее время появляется все больше и больше данных о течении коронавирусной инфекции у больных ожирением. В одно из исследований, которое было проведено в больнице города Лилль (Франция), включили 124 пациента, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в период с 27 февраля по 5 апреля 2020 года. Все включенные в исследование больные имели подтвержденный диагноз пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [8]. Группой сравнения выступала когорта пациентов, госпитализированных в 2019 году с респираторными заболеваниями другой этиологии. При анализе полового и возрастного состава групп не было выявлено значимых различий. При этом ожирение встречалось чаще в группе COVID-19 по сравнению с контрольной группой: 47,5% против 25,8% (соответствует распространенности ожирения в данном регионе в целом). Медиана индекса массы тела (ИМТ) также была выше у пациентов с COVID-19 (29,6 кг/м²), чем у пациентов с респираторными заболеваниями некоронавирусной этиологии (24 кг/м²). Более того, среди пациентов, которым потребовалась ИВЛ, больных с ожирением было в 2 раза больше, и частота ИВЛ повышалась с нарастанием ИМТ, достигая 90% при ИМТ > 35 кг/м². После поправки на возраст, наличие сахарного диа-

бета и артериальной гипертензии ИМТ оставался независимым фактором, приводящим к повышению частоты использования ИВЛ. Анализ смертности в зависимости от ИМТ не проводился в связи с недостаточно большой группой пациентов. Полученные данные показали отчетливую связь между ожирением и тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Другое исследование было проведено в госпитале Нью-Йорка, одного из мировых центров распространения вируса SARS-CoV-2 [9]. Всего было включено более 3500 человек с симптомной коронавирусной инфекцией, поступивших в отделение скорой помощи с 4 марта по 4 апреля 2020 года. Более половины из этих пациентов были отпущены из отделения скорой помощи (51%), остальные были госпитализированы или в стационарное отделение (37%), или напрямую в отделение интенсивной терапии (12%). Среди пациентов с ИМТ более 30 кг/м² в 2 раза чаще требовалась госпитализация как таковая и в 1,8 раза чаще госпитализация в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами без ожирения. Более значимое повышение частоты госпитализаций отмечалось у пациентов с ИМТ более 35 кг/м² (в 2,2 и 3,6 раза соответственно). При этом общее число больных с симптомной формой COVID-19 и ИМТ более 30 кг/м² было около 36%. Если же обратить внимание на распространенность ожирения в данном регионе, то она составляла в 2018 году 27,6% в штате Нью-Йорк [10] и 39,6% в целом в США [11]. Таким образом, сделанный автором вывод о том, что ожирение повышает заболеваемость коронавирусной инфекцией, представляется сомнительным, но не вызывает сомнений тот факт, что наличие ожирения утяжеляет течение инфекции, особенно по мере увеличения ИМТ.

Данные китайских коллег довольно сложно экстраполировать на европеоидную расу, учитывая, что распространенность ожирения, диагностированного по ИМТ, среди азиатской популяции невелика. Несмотря на это, весьма интересными представляются данные группы Y. D. Peng и соавторов (2020), которые показали не только более тяжелое течение инфекционного процесса у пациентов с более высоким ИМТ, но и более высокую смертность. Среди погибших пациентов у 88,24% ИМТ превышал 25 кг/м², при этом в группе выживших пациентов доля лиц с ожирением составила лишь 18,95% [12].

Наиболее крупным и значимым по числу анализируемых случаев в настоящий момент является отчет Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании. В нем приводятся данные по 5578 пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением COVID-19, среди кото-

рых 63 % имели ожирение или избыточную массу тела. Более того, из 1795 пациентов, потребовавших расширенной респираторной поддержки, почти 70 % пациентов также были с ожирением или избытком массы тела [13, 14].

Таким образом, опубликованные данные подтверждают, что течение COVID-19 у пациентов с ожирением более тяжелое, с более высокими рисками смерти.

Весьма важным является понимание возможной патогенетической связи ожирения и более тяжелого течения инфекционного процесса. При ожирении в основном отмечаются рестриктивные нарушения дыхания со снижением остаточного объема и жизненной емкости легких. Кроме этого, прямое влияние ожирения на физиологию дыхания обусловлено увеличением массы и снижением растяжимости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, а также связанным с этим затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, при избыточном отложении жира в брюшной полости ограничивается экскурсия диафрагмы [15]. Также обнаруженное исследователями снижение объема форсированного выдоха говорит о наличии обструктивной составляющей [16]. В итоге даже у относительно здоровых пациентов с ожирением нарушения дыхания носят смешанный характер, обуславливающий исходную склонность к снижению сатурации крови кислородом и развитию гиперкапнии. Не стоит забывать и о высокой частоте синдрома апноэ во время сна среди пациентов с ожирением [17], вносящего вклад в развитие гипоксии. Таким образом, и резервы дыхательной системы, и перспективы ИВЛ при ее необходимости у пациентов с ожирением менее эффективны, чем у пациентов с нормальным ИМТ.

Важным фактором повышенной заболеваемости вирусной инфекцией лиц с ожирением считают повышенную выработку провоспалительных цитокинов и адипокинов, С-реактивного белка. Известно, что при ожирении уровни лептина (провоспалительный адипокин), интерлейкина-6 и туморнекротизирующего фактора альфа повышены, а концентрация адипонектина (противовоспалительный адипокин) снижена, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа [18]. Нарушение Т- и В-клеточного компонента иммунитета приводит к большей восприимчивости и замедлению разрешения вирусных инфекций, а также меньшей эффективности вакцинопрофилактики у этой группы пациентов [19]. Среди медицинского сообщества популярность приобрела теория так называемого цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 [20]. Опасность этого процесса заклю-

чается в неконтролируемой и не несущей защитной функции активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов с развитием системной реакции, нередко ведущей к летальному исходу. У пациентов с ожирением при исходной гиперактивации провоспалительных цитокинов это может носить поистине фатальные последствия.

Еще одним фактором, способствующим увеличению смертности пациентов от коронавирусной инфекции, рассматриваются тромбозы и тромбоэмболии [12, 21]. Известно также, что ожирение само по себе увеличивает риск тромбоэмболий легочной артерии [22]. Показано, что больные ожирением имеют более высокие уровни факторов свертываемости крови [23], повышенное соотношение тромбин/антитромбин [24], а также гиперактивацию тромбоцитов [25]. Согласно данным К. Н. Borch с соавторами (2011) и А. L. Freeman с соавторами (2010), у больных ожирением риск артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий повышен в 2–5 раз [26, 27]. Анализ свертывающей системы показал, что при коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител [28, 29], что связано с активацией коагуляции.

Кроме того, известен основной путь проникновения вируса в клетку через ангиотензинпревращающий фермент 2, служащий рецептором для коронавируса. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ожирении может служить фактором большего тканевого повреждения при возникновении инфекции и, соответственно, более тяжелого течения заболевания [30]. Повышение уровня ангиотензина II способствует активации тромбоцитов, усиливая протромботический статус пациента. На аутопсии у пациентов, погибших от COVID-19, отмечались застойные явления в сосудах легких, микротромбозы и тромбоэмболии. Вирус SARS-CoV-2 поражает эндотелиальные клетки, вызывая воспалительную реакцию и активацию эндотелия [31]. Описанные изменения микрососудистого русла с дисфункцией эндотелия, гиперкоагуляцией, мультисистемным поражением (подобные изменения описаны в паренхиме почек), лимфопенией характерны для системных васкулитов [31]. Такие находки позволяют исследователям в настоящий момент говорить о многокомпонентном повреждающем действии вируса.

Также необходимо обратить внимание на опыт по изучению течения других вирусных инфекций у пациентов с ожирением. Интересным представляется факт того, что пациенты с избыточной массой тела выделяют вирус гриппа гораздо более длительное

время (на 42%), а концентрация его в выдыхаемом воздухе выше [32, 33]. Таким образом, существует вероятность более высокой заразности пациентов с избыточной массой тела.

Самоизоляция, препятствующая распространению респираторно-вирусной инфекции, между тем может негативно повлиять на распространенность ожирения в популяции и на самого пациента с ожирением. Длительное ограничение контактов, возможности вести активный образ жизни неизбежно приведет не только к повышению распространенности ожирения, но и ассоциированных с ним заболеваний среди населения. С другой стороны, пациенты с исходным избытком массы тела или ожирением чаще всего имеют нарушение пищевого поведения и склонность к ведению малоподвижного образа жизни, многие из них страдают депрессивными расстройствами [34]. Изоляция таких пациентов может лишь усилить имеющиеся отклонения в образе жизни, ухудшить течение депрессии и дать толчок к прогрессированию увеличения массы тела. Лечение же ожирения в настоящий момент во многом отодвинуто на второй план. Так, по рекомендации Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO) все виды бариатрического лечения ожирения должны быть отложены на время пандемии [35]. Возобновить бариатрические операции будет возможно параллельно со снятием карантинных ограничений. Тем не менее, принимая во внимание сохраняющуюся угрозу инфицирования коронавирусом, скрининг и меры предосторожности должны будут приниматься строго так же, как во время пандемии. Это включает в себя тщательный эпидемиологический надзор, термометрию и полимеразную цепную реакцию на COVID-19, применение средств индивидуальной защиты, использование фильтрации при эвакуации газа в лапароскопии, для диссекции тканей желательное использование ультразвуковой, а не электроэнергии. Безопасность пациентов и медицинского персонала является приоритетом для клинической работы, количество операций должно быть ограничено. Желательно выполнять операции пациентам без отягощенной сопутствующей патологии, чтобы не было дополнительной нагрузки на отделения реанимации при развитии осложнений. Таким образом, перспективы использования бариатрической хирургии будут весьма ограничены еще длительное время. Стоит задуматься о более высокой значимости просветительской работы в сфере коррекции образа жизни, организации школ по борьбе с лишним весом и психологической поддержки населения. Ведущие ассоциации по лечению ожирения сообщили о необходимости более жесткого лечения

и профилактики ожирения в сложившихся условиях [36]. С этой проблемой обществу лишь предстоит столкнуться в будущем, но уже сейчас появляются данные о повышении потребления сахаросодержащих продуктов, полуфабрикатов, снежков и значимом снижении физической активности среди населения на самоизоляции [37]. Медики всего мира уже бьют тревогу по поводу последствий самоизоляции для общества. При этом стоит обратить внимание на то, что у пациентов с ожирением ограничения социальных контактов должны носить более длительный характер в связи с исследованиями по повышенному выделению вируса во внешнюю среду у этой группы пациентов.

Отдельного раздела заслуживает вопрос о попытках профилактики и повышения устойчивости к инфекции среди больных ожирением. Самым эффективным нефармакологическим методом иммуномодуляции является умеренная аэробная физическая нагрузка, снижающая выработку провоспалительных цитокинов, повышающая уровень адипонектина и позитивно влияющая на инсулино- и лептино-резистентность [38]. Наиболее вероятным клеточным механизмом действия физической активности в данном случае рассматривается активация АМФ-зависимой протеинкиназы. Сходным действием за счет этого пути могут обладать и такие препараты, как метформин [39] и тиазолидиндионы [40], показавшие свой потенциал при гриппе. Эти данные еще больше подтверждают необходимость повышения физической активности в период самоизоляции и дают новые перспективы для применения уже известных препаратов.

Таким образом, ожирение можно смело выносить в качестве дополнительного фактора заболеваемости тяжелыми формами и смертности при подтверждении COVID-19. Больные ожирением требуют повышенного внимания со стороны системы здравоохранения, особенно в условиях пандемии. Данная группа населения одна из наиболее уязвимых, и в отношении течения самой инфекции, и в отношении наблюдения за этими пациентами в условиях изоляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? J Transl Med. 2019;17(1):169. doi:10.1186/s12967-019-1919-y
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese

- Center for Disease Control and Prevention. J Am Med Assoc. 2020. [Ahead of print, published online 24 February 2020]. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID-19 and the patient with obesity — the editors speak out. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(5):847. doi:10.1002/oby.22808
 4. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(6):1005. [Ahead of print, published online 18 April 2020]. doi:10.1002/oby.22818.
 5. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *J Am Med Assoc*. 2009;302(17):1896–1902. doi:10.1001/jama.2009.1583
 6. Murphy R, Fragaszy EB, Hayward AC, Warren-Gash C. Investigating obesity as a risk factor for influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic using the Health Survey for England. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(1):66–73. doi:10.1111/irv.12420
 7. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, Smelser C, Landen M, Nichols M et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health*. 2011;101(9):1776–84. doi:10.2105/AJPH.2011.300223
 8. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* (Silver Spring). 2020. [Ahead of print, published online 10 June 2020]. doi:10.1002/oby.22831
 9. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. pii:ciaa415. doi:10.1093/cid/ciaa415
 10. Obesity prevention. [Electronic resource]. URL: <https://www.health.ny.gov/prevention/obesity/>
 11. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016. *J Am Med Assoc*. 2018;319(16):1723–1725. doi:10.1001/jama.2018.3060
 12. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48: E004. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
 13. CNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
 14. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(7):1178–1179. doi:10.1002/oby.22844.
 15. Бойков В. А., Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Старовойтова Е. А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):86–92. doi:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92. [Boykov VA, Kobyakova OS, Deyev IA, Kulikov YS, Starovoytova YA. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):86–92. doi:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92. In Russian].
 16. Attaur-Rasool S, Khan Shirwany TA. Body mass index and dynamic lung volumes in office workers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(3):163–167. doi:10.2012/JCPSP.163167
 17. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Фильченко И. А., Ротарь О. П., Свириев Ю. В., Жернакова Ю. В. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):152–158. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-152-158. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar OP, Sviryaev YV, Zhernakova YV et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. *Russ J Cardiol*. 2018;(6):152–158. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-152-158. In Russian].
 18. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97. doi:10.1038/nri2921
 19. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza, a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol*. 2019;10:1071. doi:10.3389/fimmu.2019.01071
 20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. [Ahead of print, published online 12 March 2020]. pii: ciaa248. doi:10.1093/cid/ciaa248
 21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 22. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig*. 2019;57(4):376–379. doi:10.1097/MBC.0b013e3283403537
 23. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10):899–904. doi:10.1007/BF03344054
 24. Siklar Z, Öçal G, Berberoğlu M, Hacıhamdioğlu B, Savas Erdevi S, Eğin Y et al. Evaluation of hypercoagulability in obese children with thrombin generation test and microparticle release: effect of metabolic parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):585–589. doi:10.1177/1076029611404216
 25. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27–42. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x
 26. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439–1444. doi:10.1161/ATVBAHA.110.218925
 27. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1711–1721. doi:10.1586/erc.10.160
 28. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
 29. Griffin DO, Jensen A, Khan M, Chin J, Chin K, Saad J et al. Pulmonary embolism and increased levels of d-Dimer in patients with coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8). [Ahead of print, published online 29 April 2020]. doi:10.3201/eid2608.201477
 30. Tseng YH, Yang RC, Lu TS. Two hits to the renin-angiotensin system may play a key role in severe COVID-19. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(6):389–392. doi:10.1002/kjm2.12237
 31. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1105–1108. doi:10.1007/s00134-020-06059-6.
 32. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S et al. Obesity increased the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018;218(9):1372–1382. doi:10.1093/infdis/jiy370
 33. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F et al. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic

seasonal influenza cases from a college community. PNAS. 2018;115(5):1081–1086. doi:10.1073/pnas.1716561115

34. Jantarantotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(1):1–10. doi:10.1016/j.orcp.2016.07.003

35. Yang W, Wang C, Shikora S, Kow L. Recommendations for metabolic and bariatric surgery during the COVID-19 pandemic from IFSO. *Obes Surg*. 2020;30(6):2071–2073. doi:10.1007/s11695-020-04578-1

36. Frühbeck G, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Goossens GH, Halford JCG et al. European association for the study of obesity position statement on the global COVID-19 pandemic. *Obes Facts*. 2020;13(2):292–296. doi:10.1159/000508082

37. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. [Ahead of print, published online 30 April 2020]. doi:10.1002/oby.22861.

38. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3709–3722.

39. Senesi P, Montesano A, Luzi L, Codella R, Benedini S, Terruzzi I. Metformin treatment prevents sedentariness related damages in mice. *J Diabetes Res*. 2016;2006:8274689. doi:10.1155/2016/8274689

40. Darwish I, Mubareka S, Liles WS. Immunomodulatory therapy for severe influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(7):807–822.

Информация об авторах

Кравчук Екатерина Никодимовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургии метаболических нарушений Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Неймарк Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ хирургии метаболических нарушений института; руководитель научно-исследовательской лаборатории хирургии метаболических нарушений института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ диабетологии института эндокринологии; руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, руководитель института эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of the Surgery Treatment of Metabolic Disorders, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr E. Neimark, MD, PhD, Head, Research Laboratory of the Surgery Treatment of Metabolic Disorders, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.8.98-036-07-08:578

Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19

**М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, А. Д. Чайковская,
И. К. Терновых, П. Ш. Исабекова**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Топузова Мария Петровна, кандидат
медицинских наук, доцент
кафедры неврологии и психиатрии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккурагова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
20.06.20 и принята к печати 07.07.20.*

Резюме

В статье рассмотрены особенности ведения пациентов с различными неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19, с учетом определения уровня риска заражения. Указана возможность увеличения риска заражения у пациентов при наличии инвалидизации, особенно с нарушением функции дыхательной и бульбарной мускулатуры, ограничением подвижности, наличием сопутствующих заболеваний. Описаны рекомендации по лечению пациентов с инсультом, нервно-мышечными заболеваниями, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы, в частности, рассеянного склероза и заболеваний спектра нейрооптикомиелита, а также невоспалительными заболеваниями центральной нервной системы (эпилепсия, болезнь Паркинсона, атипичный паркинсонизм, дистония, наследственная спастическая параплегия, детский церебральный паралич, доброкачественная внутричерепная гипертензия). Приведены взаимодействия препаратов для лечения COVID-19 и неврологических заболеваний. Отмечены потенциальные неврологические осложнения COVID-19: аносмия, агевзия, вирусный менингит, энцефалит, постинфекционный стволовой энцефалит, острая некротизирующая геморрагическая лейкоэнцефалопатия, синдром Гийена–Барре, миозиты. Подчеркнута важность того, что во время пандемии COVID-19, при обследовании пациентов с неврологическими заболеваниями клиницисты должны учитывать возможность наличия у пациента с COVID-19, а также рассматривать его как дифференциальный диагноз, чтобы избежать ошибок диагностики, назначить своевременное лечение и предотвратить распространение инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, инсульт, нервно-мышечные заболевания, рассеянный склероз, заболевания спектра нейрооптикомиелита, эпилепсия, болезнь Паркинсона, неврологические осложнения COVID-19

Для цитирования: Алексеева Т. М., Топузова М. П., Чайковская А. Д., Терновых И. К., Исабекова П. Ш. Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):446–459. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-447-461

The management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic

M. P. Topuzova, T. M. Alekseeva, A. D. Chaykovskaya, I. K. Ternovyyh, P. Sh. Isabekova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Mariya P. Topuzova
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, Russia
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

*Received 20 June 20;
accepted 7 July 2020.*

Abstract

The article discusses the management of patients with various neurological diseases during the COVID-19 pandemic, taking into account the determination of the level of risk of infection. The possibility of increasing the risk of infection in patients with disability, especially with impaired function of the respiratory and bulbar muscles, limited mobility, and the presence of concomitant diseases, is indicated. The recommendations on the treatment of patients with stroke, neuromuscular diseases, inflammatory and autoimmune diseases of the central nervous system, in particular, multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), as well as non-inflammatory diseases of the central nervous system (epilepsy, Parkinson's disease, atypical parkinsonism, dystonia, hereditary spastic paraplegia, infantile cerebral palsy, benign intracranial hypertension) are considered. Interactions of drugs for the treatment of COVID-19 and neurological diseases are given. Potential neurological complications of COVID-19 are overviewed. Potential neurological complications of COVID-19 were noted: anosmia, ageusia, viral meningitis, encephalitis, post-infectious stem encephalitis, acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalopathy, Guillain-Barré syndrome, myositis. The importance of the fact that during the COVID-19 pandemic, when examining patients with neurological diseases, clinicians should take into account the possibility of a patient with COVID-19, and also consider it as a differential diagnosis in order to avoid diagnostic errors, prescribe timely treatment and prevent the spread of infection.

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus, stroke, neuromuscular disease, multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), epilepsy, Parkinson's disease, neurological complications of COVID-19

For citation: Topuzova MP, Alekseeva TM, Chaykovskaya AD, Ternovyyh IK, Isabekova PSh. The management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):446–459. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-447-461

Введение

Наличие сопутствующих хронических неврологических заболеваний или развитие острых патологических состояний, особенно вовлекающих мышцы, ответственные за дыхание и глотание, а также прием некоторых групп лекарственных препаратов может увеличивать вероятность заражения COVID-19 и риск развития осложнений [1–3]. Кроме того, при развитии инфекционного заболевания у таких пациентов должны быть учтены существующие потенциальные взаимо-

действия между препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, и лекарственными средствами, используемыми при неврологических заболеваниях, терапия которыми не может быть приостановлена (противосудорожными, иммунодепрессантами, противопаркинсоническими препаратами, антикоагулянтами и другими). В связи с этим среди пациентов неврологического профиля важным является определение степени риска заражения COVID-19 и тяжести возможных осложнений. Для определения наиболее оптимальной тактики веде-

ния пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии выделяют группы риска заражения и развития осложнений: низкого, среднего и высокого [3].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

Риск заражения COVID-19 у пациентов с инсультом зависит от тяжести сопутствующих заболеваний, локализации и тяжести инсульта [3].

Риск заражения COVID-19 и тяжелого течения увеличивается при наличии у пациентов с инсультом бульбарного пареза и дыхательной недостаточности.

Клиническое течение COVID-19 является наиболее тяжелым у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни сердца, ожирение, и другими факторами риска развития инсульта [4]. В ретроспективном исследовании 214 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане (Китай) 5,7% пациентов с тяжелыми формами инфекции перенесли инсульт [5]. У пациентов с COVID-19 и инсультом были более высокие баллы по шкале Ранкина при выписке, по сравнению с подобными пациентами без COVID-19 (2,0–6,0 против 1,0–3,0, $p < 0,001$), и зарегистрировано значительно меньшее количество пациентов с хорошим исходом (25,6% против 70,6%, $p < 0,001$) [6]. Описанные 6 клинических случаев инсультов у пациентов с COVID-19 в Италии, также имевших тяжелое течение пневмонии и мультиорганную недостаточность, закончились неблагоприятно: 5 из 6 пациентов умерли, у одного сохранялся тяжелый неврологический дефицит в исходе заболевания [7].

Способствовать развитию инсульта при COVID-19 могут гиперкоагуляция, возникающая при критическом состоянии, и кардиоэмболия, связанная с вирусным поражением сердца [8]. Одним из новых признаков тяжелого COVID-19 является коагулопатия, которая была названа «индуцированной сепсисом коагулопатией» (“sepsis-induced coagulopathy”, SIC) с высоким уровнем D-димеров и повышенным фибриногеном [9, 10]. Пациенты с повышенным уровнем D-димеров или SIC характеризовались более низкой смертностью при лечении гепарином (в основном с низкой молекулярной массой) по сравнению с пациентами, не получавшими гепарин. У 3 пациентов с респираторной недостаточностью и высоким уровнем D-димеров сообщалось о временном улучшении дыхательных параметров при использовании активатора тканевого плазминогена [11].

Фактором, увеличивающим риск развития кровоизлияния в мозг, является выраженная тромбоцитопения, развивающаяся при некоторых случаях COVID-19 [12].

Тропность вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), экспрессирующегося наряду с клетками легких, также и на эндотелиальных, гладкомышечных клетках и клетках человеческого мозга [13], повышает вероятность непосредственной роли вирусной инфекции в развитии инсульта [14]. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами АПФ2 посредством своего трансмембранного белка серинпроtease 2 (TMPRSS2), который также необходим для проникновения вируса в клетки [15, 16]. В обычном состоянии организма повышенная экспрессия рецепторов АПФ2 защищает мозг от развития ишемического инсульта. Вирусы SARS-CoV-2 истощают АПФ2 через рецепторэндоцитоз при проникновении в клетку. Сохраняющееся при этом большое количество ангиотензина II усугубляет повреждение легких, а также ухудшает функцию эндотелия в таких органах, как сердце и мозг [17, 18].

Рассматривается возможность прямого поражения SARS-CoV-2 нейронов кардиореспираторных центров ствола мозга [19].

Пациенты с ОНМК должны поступать для оказания специализированной помощи через приемное отделение, с соблюдением строгого противоэпидемического режима и соблюдения правил сортировки. Госпитализация минуя приемное отделение не рекомендуется. В случае наличия показаний и отсутствия противопоказаний рекомендовано начинать тромболитическую терапию (ТЛТ) сразу после выполнения компьютерной томографии (КТ) головного мозга. Тем пациентам, которые нуждаются в эндоваскулярном лечении при отсутствии противопоказаний, следует выполнить внутрисосудистую тромбэктомия с соблюдением санитарно-эпидемических требований (в условиях общей анестезии и интубации трахеи для всех пациентов, операционные с «отрицательным давлением»). Пациенты с геморрагическим инсультом должны быть проконсультированы нейрохирургом в течение 60 минут с момента получения КТ и при необходимости оказания нейрохирургической помощи переведены в профильный стационар. В случае выявления пациента с ОНМК и вероятным или подтвержденным COVID-19 в неперепрофилированном сосудистом центре, при наличии показаний рекомендовано выполнение внутривенного введения ТЛТ в условиях приемного отделения с последующим переводом пациента в специализированное медицинское учреждение для больных ОНМК с COVID-19 [20, 21].

С целью снижения артериального давления у пациентов с инсультом и COVID-19 начинать первичный прием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина не рекомендуется [1, 2, 20]. Мнения в отношении продолжения приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, принимаемых пациентом ранее, различны. Одни авторы рекомендуют прекратить прием [22], а в качестве антигипертензивной терапии использовать другие группы препаратов (блокаторы кальциевых каналов, диуретики и т.п.) [23]. Другие настоятельно рекомендуют, чтобы те пациенты, которым назначена терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II для лечения имевшихся ранее заболеваний, продолжали принимать эти препараты [1, 2, 20].

В литературе есть данные о возможности более «таргетной» терапии COVID-19 с использованием экзогенного введения рекомбинантного растворимого АПФ2 человека, который способен подавлять SARS-CoV-2 в органоидах кровеносных сосудов человека [24]. Рекомбинантный АПФ2 может работать двумя способами: 1 — конкурировать с белком вируса за связывание с эндогенным эндотелиальным АПФ2 легкого; 2 — предотвращать истощение АПФ2 вирусом [25].

Для пациентов с COVID-19 и инсультом представляется целесообразной, в случае наличия показаний, ТЛТ с применением тканевого активатора плазминогена (tPA) [20, 25]. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы [1, 2, 20, 26].

У пациентов с COVID-19 при подтверждении атеротромботического подтипа и при неизвестном подтипе инсульта показано применение ацетилсалициловой кислоты 50 мг/сут. При лакунарном подтипе инсульта и транзиторной ишемической атаке возможно назначение комбинации клопидогрела и аспирина на срок до 3 недель [27].

Для вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19 целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов, а при их отсутствии — гепарина в лечебных дозах [21, 25]. Также может быть использована переменная пневматическая компрессия вен нижних конечностей [27].

В настоящее время выделяют несколько этиотропных препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин (в сочетании

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, АНТИАГРЕГАНТОВ И ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 [26]

Препарат	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан	Фондапаринукс	Гепарин	Варфарин	Эноксипарин	Дальтепарин	Аспирин	Клопидогрел	Прасургел	Тикагрелор
Гидроксихлорохин	2, ↑	3, ↑	2, ↑	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	3, ↑	1, ↔	1, ↔
Хлорохин	2, ↑	3, ↑	2, ↑	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	3, ↑	1, ↔	1, ↔
Лопинавир + ритонавир	4, ↑	3, ↔ или ↓	4, ↑	1, ↔	1, ↔	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	4, ↓	1, ↔	4, ↑
Азитромицин	2, ↑	3, ↑	2, ↑	1, ↔	1, ↔	3, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Интерферон бета	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Фавипиравир	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Ремдесивир	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Рибавирин	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔

Примечание: 1 — не ожидается клинически значимого взаимодействия; 2 — потенциальное взаимодействие может быть слабой интенсивности, дополнительные действия / мониторинг или корректировка дозировки вряд ли потребуются; 3 — потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировки дозировки или тщательного контроля; 4 — препараты не должны назначаться одновременно; ↑ — усиливает действие антикоагулянта / антиагреганта; ↑ — усиливает действие препарата для лечения COVID-19; ↓ — уменьшает действие антикоагулянта / антиагреганта; ↓ — уменьшает действие препарата для лечения COVID-19; ↔ — нет значимых эффектов. При совместном применении апиксабана и лопинавира + ритонавира апиксабан возможно использовать в уменьшенной дозе (2,5 мг два раза в день), если это необходимо. При совместном применении клопидогрела и лопинавира + ритонавира происходит снижение превращения в активный метаболит, что приводит к невосприимчивости к клопидогрелу. При совместном применении прасургела и лопинавира + ритонавира концентрации активного метаболита снижаются, но без значительного снижения активности прасургела.

Таблица 2

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ПРИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 [3, 29–31]**

Тип терапии / группа препаратов	Примеры лекарственных средств	Заболевания	Рекомендации
Кортикостероиды	Преднизон, метилпреднизолон	ХВДП, МПДСМН, МГ, миастенические синдромы, МДД, миозиты	Рекомендовано продолжать прием без изменения дозы либо рассмотреть минимально возможную эффективную дозу. Рекомендовано избегать резкого прекращения приема
Иммуносупрессивная терапия	Азатиоприн, микофенолат мофетил, метотрексат, такролимус, циклоспорин	ХВДП, МПДСМН, МГ, миастенические синдромы, миозиты	Отмена терапии не рекомендуется, если польза превышает риск. Если риск инфицирования высокий, то рекомендуется прекращение терапии или рассмотрение возможности снижения дозы. Рекомендуется отсрочка начала лечения у стабильного пациента
Иммуносупрессивная / клеточно-истощающая терапия	Ритуксимаб, окрелизумаб, циклофосфамид	ХВДП, МПДСМН, МГ, миастенические синдромы, миозиты, ММН	Рекомендуется отсрочка начала лечения или увеличение интервала между вливаниями или переключение на другой вид терапии. Не рекомендуется начинать первичную терапию
Иммуномодулирующая терапия	ВВИГ, плазмообмен, блокаторы FcRn	СГБ, МПДСМН, МГ, миастенические синдромы, миозиты, ММН	Не увеличивает риск COVID-19. Рекомендовано рассмотреть снижение частоты инфузий у стабильных пациентов
Ингибиторы комплемента	Экулизумаб, клинические испытания (зилукоплан, равулизум)	МГ, иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия	Не увеличивает риск COVID-19
Симптоматические и другие	Рилузол, ботулинический токсин, противосудорожные средства, бензодиазепины, пиридостигмин, диаминопиридин, СИОЗС, ИОЗСиН, оральные альбутерол, мексилетин	БАС, слюнотечение, связанное с БАС, нейропатическая боль, крампи, МГ, миастенические синдромы, миотонические расстройства	Рекомендовано продолжать прием без изменения дозы. Рекомендовано отложить неурgentные инъекции ботулинического токсина

Примечание: ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; МПДСМН — мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия; МГ — миастения гравис; МДД — мышечная дистрофия Дюшенна; ММН — мультифокальная моторная нейропатия; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; FcRn — блокаторы неонатальных рецепторов Fc-рецепторов (FcRn); СГБ — синдром Гийена–Барре; БАС — боковой амиотрофический синдром; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ИОЗСиН — ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина.

с гидроксихлорохином), препараты интерферонов, ремдесивир, а также тоцилизумаб [1].

Совместное использование этиотропной противовирусной терапии с антикоагулянтами и антиагрегантами также имеет свои особенности (табл. 1) [26]. Так, применение данной противовирусной

терапии с новыми оральными антикоагулянтами может спровоцировать развитие кровотечения. При использовании апиксабана рекомендуется или снизить его дозу на 50 %, или его отменить (в соответствии с инструкцией к препарату). Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром категори-

чески не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости. При применении варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы [21, 27].

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ)

Инфекция является частым триггером обострения или прогрессирования многих НМЗ, как наследственных, так и иммуноопосредованных. Так, инфекционные заболевания являются ведущей причиной обострения миастении гравис (МГ) [28].

Риск заражения COVID-19 зависит от конкретного НМЗ, сопутствующих заболеваний, возраста и того, какую иммунотерапию и в каком объеме получает пациент, но особое значение имеет степень базовой сердечной и дыхательной дисфункции, слабости бульбарной мускулатуры [3, 29].

Прием 20 мг преднизолона и более следует считать независимым фактором, повышающим риск заражения COVID-19 от умеренного до высокого. В группу высокого риска попадают пациенты со слабостью мышц грудной клетки или диафрагмы, которая приводит к снижению объема легких менее 60 % (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 60 %) [3].

Неургентные госпитализации пациентов с НМЗ без COVID-19 должны быть отложены или, при необходимости, заменены телемедицинскими консуль-

тациями. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации в связи с ухудшением течения или вновь возникшим НМЗ, должны быть немедленно госпитализированы в профильный неврологический стационар.

Особенности применения лекарственных средств при НМЗ неинфицированных пациентов в условиях пандемии COVID-19 представлены в таблице 2 [26].

При заболеваниях нервно-мышечного синапса (МГ и миастенические синдромы — синдром Ламберта–Итона, врожденные миастенические синдромы) не рекомендуется прекращать получаемую пациентами терапию (пиридостигмин или 3,4-диаминопиридин, стероидные гормоны, азатиоприн, микофенолат) без особой необходимости. В некоторых случаях требуется даже повышение дозы стероидов при острых инфекционных заболеваниях, однако следует учитывать возможное усиление мышечной слабости при резком повышении дозы [3, 29]. Временно приостановить текущую иммуносупрессию может потребоваться в случае усугубления инфекции, при развитии сепсиса [29].

Применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), препаратов, ингибирующих комплемент (например, экулизумаба), плазмообмена не повышает риск COVID-19 [30].

Пациенты с болезнью двигательного нейрона (например, боковым амиотрофическим склерозом, спинально-мышечной атрофией) и наследственными невропатиями с вовлечением бульбарных и дыхательных мышц могут быть особенно восприимчивыми к инфекции. Те, кто нуждается в неинвазивной вентиляции легких, имеют более высокий риск, по сравнению с теми, кому данный вид лечения не требуется [3, 28].

Таблица 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 [26]

Препарат	Преднизолон, метилпреднизолон	Дексаметазон	Азатиоприн	Микофенолат мофетил	Такролимус
Гидроксихлорохин	1, ↔	1, ↔	3, ↔	1, ↔	3, ↑, !
Хлорохин	1, ↔	1, ↔	3, ↔	1, ↔	3, ↑, !
Лопинавир + ритонавир	3, ↑	3, ↑, ↓	1, ↔	3, ↑, ↓	3, ↑, !
Азитромицин	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	3, ↑, !
Интерферон бета	1, ↔	1, ↔	3, ↔	1, ↔	1, ↔
Фавипиравир	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Ремдесивир	1, ↔	↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Рибавирин	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔

Примечание: 1 — не ожидается клинически значимого взаимодействия; 2 — потенциальное взаимодействие может быть слабой интенсивности. Дополнительные действия / мониторинг или коррекция дозировки вряд ли потребуются; 3 — потенциальное взаимодействие, которое может потребовать коррекции дозы или тщательного контроля; 4 — препараты не должны назначаться одновременно; ↑ — усиливает действие препарата для лечения НМЗ; ⬆ — усиливает действие препарата для лечения COVID-19; ↓ — уменьшает действие препарата для лечения НМЗ; ⬇ — уменьшает действие препарата для лечения COVID-19; ↔ — нет значимых эффектов; ! — риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (удлинение QT и желудочковая тахикардия по типу пируэт).

Пациенты с метаболическими миопатиями (например, болезни накопления или митохондриальные расстройства), подвергаются повышенному риску заражения COVID-19 из-за рабдомиолиза, связанного с лихорадкой или кахексией, обусловленной потерей аппетита. Кроме того, пациенты с различными мышечными дистрофиями, включая миотоническую дистрофию и метаболические заболевания (например, болезнь Помпе), которые имеют слабость дыхательных мышц или кардиомиопатию, вероятно, подвержены повышенному риску развития тяжелой формы COVID-19. Кроме того, пациенты, переболевшие COVID-19, могут не вернуться к их предыдущему уровню основного заболевания [3, 28, 29].

Пациенты с миозитом, полимиозитом, X-сцепленными мышечными дистрофиями (Дюшенна–Беккера), конечностно-поясными мышечными дистрофиями, врожденными мышечными дистрофиями также имеют высокий риск в случае активной стадии болезни, ФЖЕЛ < 60%, неинвазивной вентиляции, наличия кашля или кардиомиопатии и не должны прекращать прием кардиотропной терапии, ингибиторов АПФ, бета-блокаторов [3, 28, 29].

Большинство пациентов, имеющих периферические невропатии без дополнительных заболеваний, не имеет дополнительных рисков, связанных с COVID-19.

Пациентам, инфицированным COVID-19, необходимо прекратить прием иммуносупрессантов, но нестероидных гормонов, и возобновить его после выздоровления [3, 28, 29].

Если у пациента с НМЗ выявлен COVID-19, он должен быть госпитализирован в стационар, специализирующийся на лечении COVID-19 [3, 29, 31, 32]. Лекарственные взаимодействия препаратов, используемых для лечения нервно-мышечных заболеваний и препаратов, используемых для лечения COVID-19, представлены в таблице 3.

Потенциальные нервно-мышечные осложнения COVID-19

Коронавирусная инфекция может быть связана с развитием миопатии. По данным исследований COVID-19 в Китае, миалгия или усталость были выявлены у 44–70% госпитализированных пациентов, а увеличение креатинкиназы наблюдалось у 33% [33].

Известны зарегистрированные случаи синдрома Гийена–Барре (СГБ), развившегося на фоне COVID-19 [34–38].

Терапия, применяемая для лечения COVID-19, может приводить к некоторым побочным эффектам, вовлекающим периферическую нервную систему. Токсическая миопатия с рабдомиолизом была за-

регистрирована в нескольких случаях лечения лопинавиром/ритонавиром при ВИЧ и СПИДе [39, 40]. В редких случаях у пациентов, принимающих хлорохин или гидроксихлорохин, описана медленно прогрессирующая, безболезненная проксимальная слабость и атрофия мышц конечностей, а также кардиомиопатия. Зафиксированы повышенные уровни креатинкиназы в сыворотке крови и ухудшение проводимости по моторным и чувствительным нервам, а также потенциалы фибрилляций и миотонические разряды, особенно в проксимальных мышцах при электромиографии [41–44]. Однако данные нежелательные эффекты развиваются только при длительном приеме хлорохина и гидроксихлорохина (в течение нескольких лет). Учитывая, что пациенты с COVID-19 получают намного более короткий курс (несколько дней), эта токсическая нейромиопатия маловероятна. Хлорохин и гидроксихлорохин также были ассоциированы с впервые возникшей или ухудшающейся МГ и обычно применялись с осторожностью в этой группе пациентов [45]. Важно отметить, что макролиды также могут вызвать ухудшение МГ [46].

Воспалительные или аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС)

Пациенты с воспалительными или аутоиммунными заболеваниями ЦНС, такими как рассеянный склероз (РС), заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) (как ассоциированные с антителами к аквапорино-4 (AQP-4-IgG), так и с антителами к миелинолигодендроцитарному протеину (MOG-IgG)), нейроваскулиты, аутоиммунные энцефалиты, нейросаркоидоз и другие, имеют низкий риск заражения COVID-19 при слабовыраженных или умеренных формах болезни со стабильным течением. Если же пациент имеет активную фазу заболевания, получает иммуносупрессивную терапию (в том числе преднизолон в дозе 20 мг в день или выше), имеет нарушение глотания, или слабость дыхательных мышц, или хронические заболевания и также получает лечение от этих заболеваний, то риск возрастает до умеренного или высокого [3]. Прекращать иммунотерапию данным пациентам не рекомендуется, поскольку риск рецидива обычно выше, чем риск заражения. Для пациентов, принимающих ритуксимаб, возможно рассмотреть отсрочку повторного введения, за исключением пациентов, у которых риск рецидива может быть очень высоким, например, при ЗСНОМ [3].

Рассеянный склероз (РС)

В условиях пандемии COVID-19 у пациентов с отсутствием признаков вирусной инфекции, име-

Таблица 4

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 [48–52]

Препарат	Риск инфицирования	Иммуносупрессия	Действие	Старт терапии	Продолжение лечения	Применение в случае COVID-19	Пояснение
Интерферон бета-1b	Очень низкий	Нет	Иммуномодулирующее	Да	Да	Да	Обладает противовирусными свойствами, которые могут быть полезны в случае COVID-19
Глатирамера ацетат	Очень низкий	Нет	Иммуномодулирующее	Да	Да	Да	–
Терифлуноmid	Очень низкий	Возможна	Иммуномодулирующее	Да	Да	Продолжить или отложить. Может вызывать лейкопению и/или лимфопению, необходимо тщательно рассмотреть риски	Обладает противовирусными свойствами, которые могут быть полезны в случае COVID-19
Диметилфумарат	Низкий	Да, постоянная	Иммуносупрессирующее	Возможно	Продолжить под контролем лимфоцитов, в случае лимфопении — отменить	Продолжить или отложить. Может вызывать лейкопению и/или лимфопению, необходимо тщательно рассмотреть риски	При общем количестве лимфоцитов менее 800/мм ³ следует учитывать более высокий риск развития осложнений при COVID-19
Финголимод	Средний	Да, постоянная	Иммуносупрессирующее	Возможно	Да	Продолжить или отложить	Теоретически риск более длительной элиминации вируса. Как ни парадоксально, но может снижать тяжесть COVID-19
Натализумаб	Низкий	Да, постоянная	Иммуносупрессирующее	Да	Продолжить терапию со стандартным интервалом между инфузиями 4 недели (если длительность терапии менее 6 месяцев). Возможно увеличение интервала между инфузиями до 6–8 недель (если длительность терапии более 6 месяцев)	Продолжить или отложить до выздоровления	Создает среду на поверхностях слизистых оболочек и в кишечнике, способствующую более длительной элиминации вируса. Учитывая, что COVID-19 является нейротропным, может препятствовать выведению вируса из ЦНС. Необходимо учитывать возможность развития ПМЛ

Таблица 4. Продолжение

Препарат	Риск инфицирования	Иммуносупрессия	Действие	Старт терапии	Продолжение лечения	Применение в случае COVID-19	Пояснение
Окрелизумаб, Ритуксимаб	Средний	Да, постоянная	Иммуносупрессирующее	Возможно	Да или отложить инфузию на 1 месяц при наличии индивидуальных факторов риска: старше 50 лет, коморбидные состояния, повышающие риск тяжелых осложнений COVID-19	Отложить инфузию до выздоровления	Теоретически риск более длительной элиминации вируса
Алемтузумаб	Высокий	Да, прерывистая	Неселективное иммуносупрессирующее, иммунная реконструкция	Нет	Целесообразно увеличить интервал между 1-м и 2-м лечебными циклами до 18 месяцев. При запланированном 3-м или 4-м лечебных курсах терапии проведение инфузии отложить до 6 месяцев	Отложить инфузию до выздоровления	Теоретически риск более длительной элиминации вируса в фазе иммунного истощения
Кладрибин	Средний	Да, прерывистая	Полуселективное иммуносупрессирующее, иммунная реконструкция	Возможно	Продолжить или временно приостановить	Отложить инфузию до выздоровления	Теоретически риск того, что в фазе иммунного истощения будет более длительная элиминация вируса
Митоксантрон, ТГСК	Высокий	Да, прерывистая	Неселективное иммуносупрессирующее, иммунная реконструкция	Нет	Приостановить	Приостановить	Теоретически риск того, что в фазе иммунного истощения будет более длительная элиминация вируса

Примечание: ЦНС — центральная нервная система; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ющих обострение РС легкой степени, возможно проведение сосудистой и метаболической терапии на дому, без использования гормонотерапии. Обострения средней и тяжелой степени подлежат госпитализации для проведения пульс-терапии по стандартному протоколу (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно 3–5 инфузий) [3, 47, 48].

При наличии болевых синдромов, побочных эффектов при использовании препаратов, изменяющих течение РС, и других подобных состояниях рекомендовано отказаться от назначения ибупрофена и использовать парацетамол в стандартных дозировках [47, 48].

Учитывая высокий риск возобновления активности заболевания, у пациентов с РС отмена препаратов, изменяющих течение РС, не рекомендована в условиях пандемии COVID-19 [3, 47, 48].

Пациенты с РС и подтвержденным диагнозом COVID-19 должны быть госпитализированы в инфекционное отделение с обязательным совместным наблюдением инфекциониста и невролога. В данном случае назначение гормонотерапии нежелательно, если только польза не превышает риск осложнений. При необходимости можно рассмотреть возможность назначения ВВИГ [47, 48].

Особенности ведения пациентов с РС в условиях пандемии COVID-19 представлены в таблице 4 [47, 59–51].

Данных о взаимодействиях препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и РС, недостаточно. Не рекомендуется назначение финголимода совместно с комбинацией лопинавир + ритонавир [47].

Заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ)

Если пациент принимает иммуносупрессивные препараты (микофенолат мофетил, азатиоприн, ритуксимаб, метотрексат, преднизолон, экулизумаб или тоцилизумаб), то он попадает в категорию чрезвычайно высокого риска COVID-19 [52]. Тем не менее, учитывая, что преимущество терапии перевешивает риск и уменьшает шансы рецидивов, рекомендуется продолжать лечение в привычном режиме.

При лечении ритуксимабом в случае возникновения дополнительных факторов риска можно пересмотреть сроки повторного введения, ориентируясь по мониторингу CD 19 + [или CD 19 + CD 27 +], а также по уровню AQP-4-IgG. Прогноз случаев МОГ (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин)-ассоциированных синдромов, особенно в случае серонегативных MOG-IgG менее ясен [3, 52, 53].

Рецидивы ЗСНОМ следует лечить в первую очередь высокими дозами метилпреднизолона. В случае отсутствия реакции на стероиды следует рассматривать как применение плазмообмена, так и ВВИГ [3, 50, 52, 53].

Таблица 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ И ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 [26]

Препарат	Карбамазепин	Окскарбазепин	Клоназепам	Этосуксепид	Габапентин, прегабалин	Ламогриджин	Леветирacetам	Фенобарбитал	Фенитоин	Примидон	Вальпроат	Топирамат, Зонисамид
Гидроксихлорохин	4, ↓	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	4, ↓	4, ↓	4, ↓	1, ↔	1, ↔
Хлорохин	4, ↓	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	4, ↓	4, ↓	4, ↓	1, ↔	1, ↔
Лопинавир + ритонавир	4, ↓, ↑	3, ↓	3, ↑	3, ↑	1, ↔	3, ↓50%	1, ↔	4, ↓	4, ↓	4, ↓, ↓	3, ↑38%	1, ↔
Азитромицин	3, ↓	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	3, ↓	3, ↓	3, ↓	1, ↔	1, ↔
Интерферон бета	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Фавипиравир	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔
Ремдесивир	4, ↓	3, ↓	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	4, ↓	4, ↓	4, ↓	1, ↔	1, ↔
Рибавирин	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔	1, ↔

Примечание: 1 — не ожидается клинически значимого взаимодействия; 2 — потенциальное взаимодействие может быть слабой интенсивности, дополнительные действия / мониторинг или коррекция дозировки вряд ли потребуются; 3 — потенциальное взаимодействие, которое может потребовать коррекции дозировки или тщательного контроля; 4 — препараты не должны назначаться одновременно; ↑ — усиливает действие антиконвульсанта; ↓ — усиливает действие препарата для лечения COVID-19; ↓ — уменьшает действие антиконвульсанта; ↓ — уменьшает действие препарата для лечения COVID-19; ↔ — нет значимых эффектов.

Терапия вновь диагностированных пациентов с ЗСНОМ должна начинаться с пероральной иммуносупрессии, такой как микофенолат мофетил или азатиоприн и преднизолон, и так поддерживаться до окончания пандемии COVID-19 [3, 52].

Пациентам с ЗСНОМ, находящимся на иммуносупрессии и имеющим легкую форму COVID-19, не рекомендуется прекращать лечение иммуносупрессантами. В случае тяжелой формы COVID-19 иммуносупрессант может быть временно отменен, чаще всего с заменой более высокой дозой преднизолона, в зависимости от уровня антител. Вопрос возобновления иммуносупрессивной терапии решается индивидуально [3, 52].

Невоспалительные заболевания ЦНС

Наследственные нейродегенеративные/атактические синдромы, заболевания с когнитивными расстройствами, заболевания с нарушением движений (например, болезнь Паркинсона (БП), атипичный паркинсонизм, дистония), наследственная спастическая параплегия, детский церебральный паралич, доброкачественная внутричерепная гипертензия, эпилепсия сами по себе не делают пациента более восприимчивым к заражению COVID-19, однако инвалидизация, особенно нарушение функции дыхательной и бульбарной мускулатуры, ограничение подвижности, наличие сопутствующих заболеваний увеличивает риск [3].

Эпилепсия

Повышенный риск COVID-19 имеют пациенты с чувствительной к лихорадке эпилепсией (синдром Драве) и пациенты с энцефалитом Расмуссена, получающие иммуносупрессивную терапию [3].

Имеются ограниченные доказательства того, что ЦНС является мишенью для вируса SARS-CoV-2. Вирус использует рецептор АПФ2 для проникновения в клетки, а клетки глии и нейроны ЦНС экспрессируют рецепторы АПФ2, делая их потенциальными мишенями [54]. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в ствол мозга, усугубляя дыхательные нарушения [55]. Другие неврологические проявления, включая судороги при тяжелой/терминальной стадии заболевания, вероятно, отражают гипоксию, связанную с COVID-19 [56].

Острые симптоматические судороги возможны у пациентов с COVID-19. Эти припадки, вероятно, имеют многофакторное происхождение, включая корковое раздражение из-за нарушения гематоэнцефалического барьера, что ускоряется реакцией цитокинов в рамках вирусной инфекции [57].

Большинству людей с определенной или предполагаемой впервые возникшей эпилепсией требуется

проведение МРТ-сканирования и/или электроэнцефалографии. Данные диагностические процедуры должны быть отложены на более поздний срок, но если это требуется для решения неотложных диагностических или терапевтических ситуаций, то целесообразней отдавать предпочтение амбулаторному учреждению [58].

Пациенты с эпилепсией должны поддерживать регулярный прием назначенных противосудорожных препаратов и должны быть обеспечены ими [58].

Все плановые госпитализации должны быть отсрочены. Госпитализация показана только в случае, если тонико-клонические судороги длятся более 5 минут или возникают кластерами, сопровождаются необычно длительными постиктальными симптомами или ненормальным восстановлением, или вызвали опасную травму [58].

При лечении пациентов следует учитывать побочные эффекты препаратов и лекарственные взаимодействия противосудорожных средств. Для людей, которым важен контроль над лихорадкой (например, с синдромом Драве), по мнению некоторых авторов, следует избегать таких нестероидных противовоспалительных препаратов, как ибупрофен, учитывая возможное повышение активности АПФ2 при введении ибупрофена, что, следовательно, может усиливать активность коронавируса. В качестве альтернативы возможно использование монотерапии ацетаминофеном (парацетамолом) [59].

Лекарственные взаимодействия противосудорожных препаратов и препаратов, используемых для лечения COVID-19, представлены в таблице 5 [26].

Болезнь Паркинсона (БП)

Предположения о связи БП с большей восприимчивостью к COVID-19 на данный момент не доказаны. Случаи аносмии и агевзии, часто наблюдаемые в дебюте COVID-19, заслуживают дальнейшего изучения. Факты, что гипосмия является общей чертой с ранней БП (часто даже присутствующей на доклинической стадии) и что обонятельная система является местом раннего отложения альфа-синуклеина, могут быть просто интригующим совпадением [60]. Однако, учитывая тот факт, что недавние исследования указывают на то, что альфа-синуклеин участвует во врожденном иммунном ответе к любой вирусной инфекции, эти наблюдения могут быть важными [61].

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Японии, показало, что по сравнению с пациентами, сопоставимыми по возрасту и полу, пациенты с паркинсонизмом, госпитализированные по поводу пневмонии, имели более низкий уровень внутрибольничной смертности, но более длитель-

ный срок госпитализации [62]. Исследование показало, что госпитальная смертность от пневмонии не выше у пациентов с паркинсонизмом, но неясно, относится ли это к тем, у кого развился поздний острый респираторный дистресс-синдром. Кроме того, пациенты с БП имеют более высокий риск внутрибольничных осложнений, таких как бред, побочные реакции на лекарства, обмороки, аспирационная пневмония, падения и переломы. Поэтому стратегии по предотвращению этих осложнений очень важны [63].

В другом исследовании, проведенном итальянскими коллегами, моторные и немоторные симптомы значительно ухудшились у пациентов с БП при наличии COVID-19, что потребовало коррекции противопаркинсонической терапии в одной трети случаев. Клиническое ухудшение объяснялось как связанными с инфекцией механизмами, так и нарушением фармакокинетики дофаминергической терапии. Среди немоторных симптомов, которые также усугублялись на фоне COVID-19, были усталость и нарушение контроля функции тазовых органов. Были отмечены незначительные ухудшения когнитивных функций, в то время как вегетативная недостаточность не нарастала [64].

Пациентам с БП и нарушениями движений рекомендовано строго и тщательно соблюдать все меры социального дистанцирования, применяемые в настоящее время для населения в целом. Все плановые госпитализации, оперативные вмешательства с целью глубокой стимуляции головного мозга, амбулаторные визиты, плановые инъекции ботулинического токсина следует отложить до окончания пандемии. Прием ранее назначенных противопаркинсонических препаратов следует продолжить в прежнем режиме. При необходимости прямой связи с врачом для вынужденной коррекции терапии или настройки/проверки программирования аппаратов глубокой стимуляции головного мозга следует использовать доступные средства телемедицины.

В случае возникновения инфекции COVID-19 у пациента с БП рекомендованы госпитализация в специализированный стационар для лечения COVID-19 и продолжение приема противопаркинсонических препаратов, согласно прежним назначениям. Особенно важно поддерживать прием адекватных доз леводопы в случае пневмонии у пациентов с паркинсонизмом, чтобы избежать ригидности и развития контрактур, способных уменьшить жизненную емкость легких и усугубить нарушения дыхания [65].

В литературе появились сведения, отражающие попытки поиска лекарственных средств, имеющих протективные свойства против COVID-19. Пред-

ставленный обзор литературы о взаимосвязи между витамином D (колекальциферолом), БП и COVID-19 дает информацию о том, что ежедневное добавление 2000–5000 МЕ/день витамина D3 у пожилых людей с БП потенциально может замедлить прогрессирование БП, а также обеспечить дополнительную защиту от COVID-19 [66]. Наличие умеренных противовирусных эффектов амантадина, римантадина, мемантина может позиционировать данные препараты в качестве возможных протективных средств от COVID-19 [67].

Заключение

Учитывая, что многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения COVID-19, рекомендовано тщательное соблюдение всех противоэпидемических правил, избегание посещений общественных мест, в том числе лечебно-профилактических учреждений, использование мобильных средств связи с врачом и телемедицины в период пандемии [1–3]. По данным коллег из Италии, внутрибольничная летальность пациентов с неврологическими заболеваниями и с COVID-19 была значительно выше, чем у аналогичных пациентов без COVID-19 (37,5 % против 4,3 %, $p < 0,001$; отношение шансов 4,47, 95 % доверительный интервал 1,21–16,5; $p = 0,025$), также чаще наблюдались случаи делирия (26,8 % против 7,7 %, $p = 0,003$) [7]. Описаны острые неврологические осложнения, вовлекающие нервную систему: аносмия, агевзия, вирусный менингит, энцефалит, постинфекционный стволовой энцефалит, острая некротизирующая геморрагическая лейкоэнцефалопатия, СГБ, миозиты [56]. Важно отметить, что во время пандемии COVID-19 при обследовании пациентов с неврологическими заболеваниями клиницисты должны учитывать возможность наличия у пациента COVID-19, а также рассматривать его как дифференциальный диагноз, чтобы избежать ошибок диагностики, назначить своевременное лечение и предотвратить распространение инфекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / Reference

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М., 2020. Версия 7 (03.06.2020)». [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Temporary methodological recommendations of Ministry of health of Russia]

“Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). M., 2020. Version 7(03.06.2020)”. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. In Russian].

2. Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2,0 (01.06.2020). Санкт-Петербург, 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf. [Guidelines, algorithms for medical workers at various stages of care, checklists and standard documents developed for the period of presence and threat of further spread of a new coronavirus infection in St. Petersburg. Version 2.0 (01.06.2020). St Petersburg, 2020. Available from: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf. In Russian].

3. ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 6 (09.04.2020). Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_v6_9.4.20_FP.pdf

4. Interaction checker. COVID-19 drug interaction. University of Liverpool. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org>

5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1–9. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

7. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020. [Ahead of print, published online May 22, 2020]. doi:10.1212/WNL.0000000000009848.

8. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D’Agostini S, Gigli GL, Bnà C et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020. [Ahead of print, published online May 20, 2020]. doi:10.1007/s00415-020-09885-2

9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi:10.1111/jth.14817

11. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989–1994. doi:10.1111/jth.14578

12. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a caseseries. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752–1755. doi:10.1111/jth.14828

13. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-

virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. doi:10.1021/acscchem-neuro.0c00122

14. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE 2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R373–R381. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006

15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi:10.1038/nature02145

16. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable at origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE 2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

18. Chen J, Xiao X, Chen S, Zhang C, Chen J, Yi D et al. Angiotensin-converting enzyme 2 priming enhances the function of endothelial progenitor cells and their therapeutic efficacy. *Hypertension*. 2013;61(3):681–689. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00202

19. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550–558. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.01.004

20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. doi:10.1002/jmv.25728

21. Мартынов М. Ю., Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Вознюк И. А., Алашеев А. М., Харитонов Т. В. и др. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 (16.04.2020). [Электронный ресурс]. URL: <http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/04/VR-Vedenie-patsientov-s-onmk-v-kontekste-pandemii-COVID-19.pdf>. [Martynov MYu, Shamalov NA, Hasanova DR, Wozniuk IA, Alashev AM, Kharitonova TV et al. Management of patients with acute stroke in the context of COVID-19 pandemic. Temporary methodological recommendations. Version 2 (16.04.2020). Available from: <http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/04/VR-Vedenie-patsientov-s-onmk-v-kontekste-pandemii-COVID-19.pdf>. In Russian].

22. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2020;41(5):1003–1005. doi:10.1007/s10072-020-04375-9

23. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(2):146–151. doi:10.1136/svn-2020-000382

24. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE 2. 2020;181(4):905–913. e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004

25. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–325. doi:10.1007/s12975-020-00818-9

26. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. Updated 04 June 2020. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org>

27. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
28. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019;60(6):693–699. doi:10.1002/mus.26689
29. Guidelines for the neuromuscular service, national hospital for neurology and neurosurgery general health advice (from DHSC/PHE/FCO, updated 23 March 2020). Available from: https://www.ucl.ac.uk/centre-for-neuromuscular-diseases/sites/centre-for-neuromuscular-diseases/files/coronavirus_nd_message_6_4.pdf
30. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94(22):959–969. doi:10.1212/WNL.0000000000009566
31. International MG/COVID-19 Working Group. Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JF et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;412:116803. doi:10.1016/j.jns.2020.116803
32. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P et al. FILNEMUS COVID-19 study group. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):507–515. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.004
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
34. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383–384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
35. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):516–518. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.003
36. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. 2020;76:233–235. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062
37. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574–2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
38. Otmani H, Moutawakil B, Rafai MA, Benna N, Kettani C, Soussi M et al. Covid-19 and Guillain-Barré Syndrome: More Than a Coincidence! *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):518–519. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.007
39. Benveniste O, Longuet P, Duval X, Le Moing V, Leport C, Vildé JL. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1180–1181. doi:10.1086/517777
40. Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17(5):207–210. doi:10.1089/108729103321655854
41. Eadie MJ, Ferrier TM. Chloroquine myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29(4):331–337. doi:10.1136/jnnp.29.4.331
42. Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):77–83.
43. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitumoto H, Hanson M, Shirey E et al. Chloroquine neuromyotoxicity: clinical and pathological perspective. *Am J Med*. 1987;82(3):447–455.
44. Doughty CT, Amato AA. Toxic myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1712–1731. doi:10.1212/CON.0000000000000806
45. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, Leroux G, Haroche J, Le Thi Huong D et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol*. 2012;259(7):1290–1297. doi:10.1007/s00415-011-6335-z
46. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019;60(6):693–699. doi:10.1002/mus.26689
47. Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейрориммунологических заболеваний (МАВРС). Рекомендации по тактике ведения пациентов с рассеянным склерозом, в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (22.03.2020). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.centrems.com/downloads/MAVRS-COVID-19.pdf>. [Medical association of doctors and centers of MS and other neuroimmunology diseases (MAVRS). Guideline for treating patients with Multiple Sclerosis during the COVID-19 pandemic (22.03.2020). Available from: <https://www.centrems.com/downloads/MAVRS-COVID-19.pdf>. In Russian].
48. Бойко А. Н., Лашч Н. Ю., Спирин Н. Н., Сиверцева С. А., Мартынов М. Ю. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1. (19.04.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://www.ructrims.org/files/2020/%D0%A0%D0%A1%D0%B8_COVID-19_%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%92%D0%9E%D0%9D.pdf. [Bojko A. N., Lashch N. Yu., Spirin N. N., Sivertseva S. A., Martynov M. Yu. Management of patients with Multiple Sclerosis in the context of COVID-19 pandemic. Temporary methodological recommendations. Version 1. (19.04.2020). Available from: https://www.ructrims.org/files/2020/%D0%A0%D0%A1%D0%B8_COVID-19_%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%92%D0%9E%D0%9D.pdf. In Russian].
49. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073. doi:10.1016/j.msard.2020.102073
50. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94(22):949–952. doi:10.1212/WNL.0000000000009507
51. Baker D, Amor S, Kang AS, Schmieder K, Giovannoni G. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the COVID-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102174. doi:10.1016/j.msard.2020.102174
52. Guidance for health professionals managing neuromyelitis optica spectrum disorder (nmosd) in response to the threat of widespread covid-19 infection. Available from: <http://www.nmouk.nhs.uk/healthcare-professionals/covid-19-guidance-for-professionals>
53. NMOSD UK Service. Latest Covid-19 information for our patients. Posted on: June 1st, 2020 by nmouk.nhs. Available from: <http://www.nmouk.nhs.uk/latest-covid-19-information-for-our-patients>

54. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, Host-Virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122

55. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. doi:10.1002/jmv.25728

56. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020;94(19):809–810. doi:10.1212/WNL.00000000000009455

57. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? *Neurocrit Care*. 2020. [Ahead of print, published online May 28, 2020]. doi:10.1007/s12028-020-01006-1

58. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, Devinsky O, Ding D, Jehi L et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94(23):1032–1037. doi:10.1212/WNL.00000000000009632

59. Sodhi M, Etminan M. Safety of ibuprofen in patients with COVID-19: causal or confounded? *Chest*. 2020;158(1):55–56. doi:10.1016/j.chest.2020.03.040

60. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2018;109(Pt B):226–248. doi:10.1016/j.nbd.2016.12.013

61. Tulisak CT, Mercado G, Peelaerts W, Brundin L, Brundin P. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;168:299–322. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.06.002

62. Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H et al. Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;54:25–29. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.03.028

63. Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's Disease: a Large Australian Retrospective Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):324–30. doi:10.1136/jnnp-2014-307822

64. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease clinical features: a Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord*. 2020. [Ahead of print, published online May 25, 2020]. doi:10.1002/mds.28170

65. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C et al. MDS-Scientific Issues Committee. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and movement disorders. *Mov Disord*. 2020;35(5):711–715. doi:10.1002/mds.28067

66. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's Disease. 2020;10(5): E284. doi:10.3390/brainsci10050284

67. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102163. doi:10.1016/j.msard.2020.102163

Информация об авторах

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0175–3085, e-mail: maria.topuzova@gmail.com;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4441–1165, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru;

Чайковская Александра Дмитриевна — клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1140–8039;

Терновых Иван Константинович — старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID 0000–0002–0074–4021;

Исабекова Патимат Шамильевна — клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3800–8270.

Author information

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–0175–3085, e-mail: maria.topuzova@gmail.com;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–4441–1165, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru;

Alexandra D. Chaykovskaya, MD, Resident, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0003–1140–8039;

Ivan K. Ternovyyh, MD, Senior Laboratory Assistant, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; ORCID 0000–0002–0074–4021;

Patimat Sh. Isabekova, MD, Resident, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0003–3800–8270.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.15.24-002.98-036-07-08:578

Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19

А. И. Циберкин, Н. А. Кляус,
Ю. В. Сазонова, А. П. Семенов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tsiberkin_ai@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
13.06.20 и принята к печати 23.06.20.

Резюме

Актуальность. В 5–20 % случаях новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывает двустороннюю пневмонию, которая может требовать госпитализации. Согласно данным литературы, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 отмечается высокая частота гипокалиемии. **Цель исследования** — оценить частоту гипокалиемии среди госпитализированных пациентов по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, и оценить ее взаимосвязь с лабораторно-инструментальными параметрами, которые характеризуют тяжесть заболевания. **Материалы и методы.** В поперечное когортное исследование включили 43 госпитализированных пациента с верифицированным диагнозом пневмонии, вызванной COVID-19. Определяли уровень калия венозной крови, оценивали различия в уровнях острофазовых показателей, сатурации крови O_2 и степени поражения легочной ткани между группами пациентов с гипокалиемией и нормальным уровнем калия. **Результаты.** Уровень калия менее 3,5 ммоль/л выявили у 16 из 43 пациентов (37,2 %), медиана калия у пациентов с гипокалиемией — 2,9 (2,7–3,3) ммоль/л. Пациенты с гипокалиемией характеризовались более низкой сатурацией крови O_2 на фоне дыхания атмосферным воздухом и большим процентом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии на момент поступления в стационар: 91 (89–95) против 96 (93–98) % ($p = 0,001$) и 64 (60–70) против 48 (36–64) % ($p = 0,019$) соответственно. В группе гипокалиемии отмечались более высокие уровни С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, различий по уровню ферритина не выявлено. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте гипокалиемии у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. У обследованных пациентов гипокалиемия была ассоциирована с большим процентом поражения легочной ткани и более высоким уровнем острофазовых показателей.

Ключевые слова: COVID-19, гипокалиемия, пневмония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангио-тензинпревращающий фермент 2

Для цитирования: Циберкин А. И., Кляус Н. А., Сазонова Ю. В., Семенов А. П. Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):460–465. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-462-467

Hypokalemia in hospitalized patients with pneumonia associated with COVID-19

A. I. Tsiberkin, N. A. Klyaus,
Yu. V. Sazonova, A. P. Semenov
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alexander I. Tsiberkin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: tsiberkin_ai@almazovcentre.ru

Received 13 June 2020;
accepted 23 June 2020.

Abstract

Background. In 5–20% cases, a new coronavirus infection (COVID-19) can cause pneumonia and require hospitalization. There is a high incidence of hypokalemia among hospitalized patients with COVID-19. **Objective.** To assess the frequency of hypokalemia among hospitalized patients with pneumonia caused by COVID-19 and its relationship with the severity of the disease. **Design and methods.** A cohort study included 43 patients with verified pneumonia caused by COVID-19. The level of potassium in venous blood was measured upon admission to the hospital. Differences in the levels of acute phase proteins, oxygen saturation, and the level of lung damage were compared between patients with and without hypokalemia. **Results.** The potassium level below 3,5 mmol/L was detected in 16 out of 43 patients (37,2%), the median of potassium level in patients with hypokalemia was 2,9 (2,7–3,3) mmol/L. Patients with hypokalemia had a significantly lower oxygen saturation and higher percentage of lung tissue damage according to computed tomography: 91 (89–95) vs 96 (93–98)% ($p = 0,001$) and 64 (60–70) vs 48 (36–64)% ($p = 0,019$), respectively. Significantly higher levels of C-reactive protein and lactate dehydrogenase were observed in patients with hypokalemia. **Conclusions.** Our results showed a high incidence of hypokalemia in hospitalized patients with pneumonia caused by COVID-19. Hypokalemia was positively associated with higher percentage of lung tissue damage and the levels of acute phase proteins.

Key words: COVID-19, hypokalemia, pneumonia, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme 2

For citation: Tsiberkin AI, Klyaus NA, Sazonova YuV, Semenov AP. Hypokalemia in hospitalized patients with pneumonia associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):460–465. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-462-467

Введение

В настоящее время продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. В 5–20% случаях COVID-19 вызывает двустороннюю пневмонию, которая может сопровождаться острым респираторным дистресс-синдромом и требовать госпитализации [2, 3]. Многие работы указывают на частые электролитные нарушения среди пациентов, которые требовали стационарного лечения по поводу COVID-19 [4, 5]. В целом у госпитализированных пациентов наиболее частым электролитным изме-

нением является гипокалиемия, распространенность которой достигает 20% [6, 7]. Однако среди пациентов с COVID-19 китайские авторы показали значительно большую частоту уровня калия менее 3,5 ммоль/л, которая оказалась ассоциирована с тяжестью заболевания [8, 9]. Более высокая частота гипокалиемии у больных COVID-19 имеет не только терапевтическое значение, но может указывать и на патофизиологические аспекты заболевания: высказывались предположения, что SARS-CoV-2 приводит к избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет снижения

экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности клеток-мишеней [10]. Однако большая распространенность гипокалиемии среди пациентов с COVID-19 подтверждается не всеми авторами [5, 11].

Целью нашей работы было оценить частоту гипокалиемии среди госпитализированных пациентов по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, и оценить ее взаимосвязь с лабораторно-инструментальными параметрами, которые характеризуют тяжесть заболевания.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное поперечное наблюдательное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в мае 2020 года. В исследование включали госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19.

Критериями включения явились: верифицированный диагноз COVID-19, наличие признаков вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), возраст более 18 лет и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: наличие гипокалиемии в анамнезе, резистентная артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м², терапия петлевыми диуретиками и анамнез рвоты или диареи накануне госпитализации.

Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Пневмонию устанавливали на основании данных КТ грудной клетки без внутривенного контрастирования на аппарате Siemens Somatom Definition AS 128 (Германия). Объем поражения легочной ткани описывали в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 7-й версии [1].

Проводили сбор лекарственного анамнеза для уточнения приема препаратов, влияющих на РААС и уровень калия. Для анализа выполняли забор крови всем пациентам при поступлении до начала этиотропной терапии. Определяли уровни креатинина, ферритина, лактатдегидрогеназы, натрия, калия, С-реактивного белка (СРБ) и pH венозной крови. Концентрация СРБ оценивалась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400+ (Швейцария) турбидиметрическим методом (референсный диапазон: 0–5 мг/л). Уровни креатинина, ферритина, лактатдегидрогеназы, калия измерялись на анализаторе Abbott Architect c8000 (США) (референсные диапазоны: 64–111 мкмоль/л, 30–400 нг/мл, 135–225 Ед/л, 3,5–5,5 ммоль/л соответственно). Под гипокалиемией подразумевали значения менее 3,5 ммоль/л. Измерение pH венозной крови проводили на анализаторе ABL800 (Дания). Сатурацию крови O₂ определяли на фоне дыхания атмосферным кислородом с помощью стационарного пульсоксиметра TuffSat handheld pulse oximeter (GE, США).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ (N = 43)

Параметр	Значение
Возраст, годы	56,0 (42,0–63,0)
Мужской пол, n (%)	24 (56)
СРБ, мг/л	45,1 (16,2–112,0)
Креатинин, мкмоль/л	72,0 (65,0–85,0)
Ферритин, нг/мл	680,0 (284,5–1364,5)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	298,0 (249,0–455,0)
Калий, ммоль/л	4,0 (3,3–4,7)
Сатурация крови O ₂ , %	96 (91–97)
pH	7,40 (7,33–7,46)
Объем поражения легких по КТ, %	51 (40–65)
Получаемая терапия, n (%):	
Азитромицин	13 (30,2)
Тиазидные диуретики	9 (20,9)
ИАПФ/сартаны	20 (43)

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; КТ — компьютерная томография; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Для количественных параметров данные представлены как медиана и 25-й и 75-й перцентили, для качественных — как количество пациентов и доля в исследуемой группе.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ
И НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ КАЛИЯ КРОВИ**

Показатель	Гипокалиемия (n = 16)	Эукалиемия (n = 27)	p-значение
Возраст, годы	58,0 (52,0–67,0)	50,0 (42,0–60,0)	0,064
Мужской пол, n (%)	8 (50,0)	16 (59,2)	0,555
СРБ, мг/л	81,7 (33,4–142,8)	32,3 (11,5–108,5)	0,034
Креатинин, мкмоль/л	66,0 (63,0–72,0)	77,0 (67,0–88,0)	0,072
Ферритин, нг/мл	525,6 (405,2–1364,5)	874,1 (268,9–1449,0)	0,946
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	383,0 (295,5–557,0)	281,0 (243,0–386,0)	0,036
Калий, ммоль/л	2,9 (2,7–3,3)	4,3 (4,0–4,8)	0,001
Натрий, ммоль/л	140,0 (137,0–145,0)	143,0 (138,0–148,0)	0,829
Сатурация крови O ₂ , %	91 (89–95)	96 (93–98)	0,001
pH	7,46 (7,44–7,47)	7,35 (7,31–7,39)	0,001
Объем поражения легких, %	64 (60–70)	48 (36–64)	0,019
Получаемая терапия, n (%):			
Азитромицин	5 (31,2)	8 (29,6)	0,911
Тиазидные диуретики	4 (25,0)	5 (18,5)	0,214
ИАПФ/сартаны	7 (43,7)	16 (48,1)	0,552

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Статистически значимыми считали различия, выявленные при значении $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, Me [Q25–Q75]. Значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона в случае бинарных данных, критерия Манна–Уитни для непрерывных данных. Величину p-значения принимали равной $< 0,05$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследование включены 43 пациента (19 женщин и 24 мужчины) с верифицированным диагнозом пневмонии, вызванной COVID-19. Ряд лабораторно-инструментальных параметров, которые характеризуют включенных в исследование больных, представлен в таблице 1. В общей когорте пациентов медиана калия составила 4,0 (3,3–4,7) ммоль/л. Уровень калия менее 3,5 ммоль/л выявили у 16 из 43 пациентов (37,2%), медиана калия у пациентов с гипокалиемией — 2,9 (2,7–3,3) ммоль/л. У включенных в исследование пациентов гиперкалиемия отсутствовала.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две группы: с гипокалиемией и уровнем калия $\geq 3,5$ ммоль/л. Уровень систолического артериального давления среди выделенных групп пациентов

не различался: 126,0 (119,0–134,0) против 128,0 (115,0–140,0) мм рт. ст. ($p = 0,761$). Различия исследованных параметров между пациентами с гипокалиемией и с нормальным уровнем калия представлены в таблице 2.

Накануне госпитализации амбулаторно 13 из 43 (30,2%) пациентов получали азитромицин, однако их число в группе гипокалиемии и эукалиемии значимо не различалось. Также не получено различий между группами по уровню креатинина плазмы и частоте приема тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ и сартанов (табл. 2).

Обсуждение

Гипокалиемия считается наиболее частым электролитным нарушением среди госпитализированных пациентов и ее распространенность достигает 20% [6]. Уровень калия менее 3,5 ммоль/л ассоциирован с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [7, 12]. К последствиям гипокалиемии относят развитие мышечной слабости, рабдомиолиз, фибрилляцию предсердий, удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма и нарушения углеводного обмена [12]. С учетом применения в качестве специфической терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, препаратов, которые ассоциированы с развитием пролонгации интервала QT, представляются важными своевременное выявление и коррекция гипокалиемии для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у пациен-

тов с COVID-19 [1]. Мы показали, что у больных COVID-19 гипокалиемия встречается чаще ожидаемых показателей. Уровень калия менее 3,5 ммоль/л при поступлении в стационар выявлен у 16 из 43 (37,2%) больных. Медианы показателя в группах гипокалиемии и эукалиемии были 2,9 (2,7–3,3) и 4,3 (4,0–4,8) ммоль/л соответственно. В крупном наблюдательном исследовании из Китая медиана уровня калия среди 1099 пациентов с COVID-19 составила 3,8 (3,5–4,2) ммоль/л [4]. В исследовании, которое непосредственно посвящено изучению гипокалиемии среди госпитализированных пациентов с COVID-19, данное нарушение также встречалось выше ожидаемой частоты и отмечалось у 108 из 175 (61,7%) больных [9].

В обследованной когорте пациентов мы показали ассоциацию гипокалиемии с рядом лабораторно-инструментальных параметров, которые характеризуют тяжесть COVID-19. Больные с гипокалиемией характеризовались более высоким уровнем СРБ и лактатдегидрогеназы, более низкой сатурацией O_2 и значительно большим объемом пораженной легочной ткани по данным КТ на момент поступления в стационар. Полученные данные согласуются с результатами D. Chen с соавторами (2020), которые в своей работе также продемонстрировали связь гипокалиемии с острофазовыми показателями, степенью лихорадки и изменениями на КТ грудной клетки у пациентов с COVID-19 [9]. Оценка симптомов и последствий гипокалиемии не входила в задачи настоящего поперечного исследования, но стоит отметить, что у обследованных пациентов отсутствовала явная симптоматика гипокалиемии, кроме регистрации U-волны у нескольких пациентов.

Возможными причинами гипокалиемии у пациентов с COVID-19 могут быть усиление калийуреза и гастроинтестинальные потери [8]. Мы попытались выбрать более однородную когорту больных, исключив пациентов с другими вероятными причинами гипокалиемии: снижение скорости клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м², подозрение на первичный альдостеронизм в анамнезе, прием петлевых диуретиков и указания на гастроинтестинальные потери калия накануне госпитализации. Это косвенно свидетельствует в пользу того, что потеря калия с мочой является наиболее вероятной причиной гипокалиемии у этих больных. F. Silhol с коллегами (2020) высказали предположение об избыточной активации РААС у пациентов с COVID-19 [10]. Коронавирус SARS-CoV-2 распознает и проникает в клетки-мишени через АПФ2, уменьшая количество последнего на поверхности клеток, что нарушает клиренс ангиотензина II и приводит к избыточной секреции альдостерона с последующим развитием

гипокалиемии и других системных эффектов минералокортикоидов [10]. Следует отметить, что в нашей работе у пациентов с гипокалиемией характеризовались значимо более высоким уровнем рН венозной крови по сравнению с пациентами с эукалиемией: 7,46 (7,44–7,47) и 7,35 (7,31–7,39) соответственно. Нет возможности сделать однозначный вывод, возник ли алкалоз вследствие гипокалиемии за счет влияния на H^+/K^+ -обменник, системных эффектов альдостерона или развитием легочной недостаточности на фоне поражения легочной ткани. Дизайн нашего исследования не предусматривал оценку уровней альдостерона, ренина и суточной потери калия с мочой для уточнения вклада гиперактивации РААС в генезе гипокалиемии. D. Chen с соавторами (2020) высказывают предположение, что степень гипокалиемии коррелирует с активностью вирусной инфекции и регресс гипокалиемии является благоприятным прогностическим признаком в отношении заболевания [9]. У многих пациентов потребность в препаратах калия сохранялась до нормализации острофазовых показателей. В литературе обсуждается вопрос перспективности назначения сартанов и блокаторов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с COVID-19 [9, 10, 13]. Высказывается предположение, что блокада РААС может улучшить прогноз пациентов за счет влияния на воспалительный ответ и повреждение легких [10]. Вместе с тем нельзя исключить увеличение вирусной нагрузки на клетки-мишени из-за увеличения количества АПФ2 на фоне назначения блокаторов РААС [13, 14]. В настоящее время ведутся проспективные работы по оценке влияния лозартана на прогноз пациентов с COVID-19 [10].

Ограничением нашего исследования являются поперечный характер и небольшое число больных. Выявленная ассоциация гипокалиемии с лабораторно-инструментальными показателями, которые характеризуют тяжесть COVID-19, не подтверждает их причинно-следственную связь. Уточнение выявленных изменений требует более масштабных проспективных исследований. На момент написания статьи часть пациентов продолжали получать стационарное лечение, в связи с чем мы не оценивали ассоциацию гипокалиемии с исходами заболевания и длительностью госпитализации. Проспективное наблюдение за данной когортой пациентов продолжается.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте гипокалиемии у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Низкий уровень калия был ассоциирован с рядом ла-

бораторно-инструментальных параметров, которые характеризуют тяжесть COVID-19: острофазовые показатели, сатурация крови и степень поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки. Требуется дальнейшие проспективные исследования для уточнения связи гипокалиемии с исходами заболевания и места терапии блокаторами РААС у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 7 версия (03.06.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. In Russian].
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763–1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med*. 2015;128(1):60–7.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.022
7. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(3):213–221. doi:10.1159/000479802
8. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262–265. doi:10.1177/0004563220922255
9. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.27.20028530
10. Silhol F, Sarlon G, Deharo JC, Vaïsse B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res*. 2020:1–3. doi:10.1038/s41440-020-0476-3
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
12. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5411–5415. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.048
13. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382–1385. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.1
14. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. [Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. In Russian].

Информация об авторах

Циберкин Александр Иванович — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринологии, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6587-4313, e-mail: tsibernl@gmail.com;

Кляус Наталия Андреевна — ассистент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8955-7088, e-mail: klyausn@mail.ru;

Сазонова Юлия Вячеславовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиоторакальной хирургии, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7825-3513, e-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com;

Семенов Андрей Петрович — заведующий кардиологическим отделением № 7, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0459-4494, e-mail: Semenov010@gmail.com.

Author information

Alexander I. Tsiberkin, MD, Junior Researcher, Research Department for Neuroendocrinology, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-6587-4313, e-mail: tsibernl@gmail.com;

Nataliya A. Klyaus, MD, Researcher Assistant, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-8955-7088, e-mail: klyausn@mail.ru;

Yulia V. Sazonova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Thoracic Surgery, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7825-3513, e-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com;

Andrey P. Semenov, MD, Head, Cardiology Department #7, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0003-0459-4494, e-mail: Semenov010@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.98-036-07-08:578:616.8-009.836

COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна?

Л. С. Коростовцева¹, М. В. Бочкарев¹, А. А. Шумейко¹,
Н. Г. Кучеренко^{2,3}, А. Н. Бебех^{2,3}, А. И. Горелов^{2,3},
Ю. В. Свириев^{1,4}, А. О. Конради^{1,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный окружной научно-клинический центр
имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического
агентства, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени
И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии
имени И. М. Сеченова» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-37-33.
E-mail: korostovtseva_ls@
almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.07.20 и принята к печати 13.07.20.*

Резюме

Коронавирусная пандемия внесла значительные изменения в жизнь людей во всем мире, и бороться с последствиями этих изменений — медицинскими, социальными, психологическими, экономическими и прочими — предстоит еще на протяжении не одного месяца. В период, когда отмечается снижение темпов стремительного роста заболеваемости инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на первый план выходят новые вопросы, касающиеся долгосрочного прогноза и реабилитации пациентов, перенесших данную инфекцию, стойкости иммунитета и возможности повторного заражения, подходов к профилактике новых случаев инфекции, повышения иммунитета. Ожидается увеличение числа случаев стресс-ассоциированных соматических и психических заболеваний в долгосрочной перспективе, в том числе и нарушений сна, что обусловлено целым рядом причин, действующим в период пандемии (изменение привычного образа жизни, режима работы, снижение физической активности в условиях самоизоляции, увеличение времени воздействия искусственного освещения, в том числе от экранов компьютеров, мобильных телефонов, и многие другие факторы). Полученные к настоящему времени данные говорят о существенном вкладе сна в состояние здоровья и благополучие населения. В статье суммированы данные, свидетельствующие о роли сна в регуляции иммунной системы. Особое внимание уделено нарушениям дыхания во время сна, которые ассоциированы с повышением риска как инфицирования SARS-CoV-2, так и более тяжелого течения заболевания, а также другим изменениям качества и продолжительности сна, наблюдаемым в период пандемии. Освещены подходы к коррекции возникающих в стрессовой ситуации нарушений сна, которые могут способствовать как более успешной реабилитации выздоравливающих после перенесенного COVID-19 пациентов, так и укреплению здоровья населения, подвергнувшегося стрессовому воздействию.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, сон, нарушения сна, инсомния, качество сна, реабилитация, хронотерапия

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Шумейко А. А., Кучеренко Н. Г., Бебех А. Н., Горелов А. И., Свирыев Ю. В., Конради А. О. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? Артериальная гипертензия. 2020;26(4):466–482. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-468-484

COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders?

L. S. Korostovtseva¹, M. V. Bochkarev¹, A. A. Shumeyko¹,
N. G. Kucherenko^{2,3}, A. N. Bebekh^{2,3}, A. I. Gorelov^{2,3},
Yu. V. Sviryaev^{1,4}, A. O. Konradi^{1,5}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² North-Western Regional Medical Research Center named
after L. G. Sokolov, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

⁴ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St Petersburg, Russia

⁵ ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Received 1 July 2020;
accepted 13 July 2020.

Abstract

Coronavirus pandemic significantly changed our lives, leading to long-lasting medical, social, economic, psychological consequences. Currently, when the COVID-19 morbidity growth is less galloping, the more important are the issues of long-lasting prognosis, rehabilitation, immunity stability, risk of recurrent infection etc. An increased incidence of stress-induced somatic and mental diseases is envisaged. Among them, sleep disorders appear to be significant and can result from various reasons: change in habitual life style, work regimen, decrease in physical activity during self-isolation, lesser daylight exposure and greater exposure to artificial light (including screens of electronic devices). The evidence confirms an important role of sleep in human health and wellbeing. The paper summarizes data on the role of sleep in immune system regulation. We pay special attention to sleep-disordered breathing which is associated with the higher risk of infection by SARS-CoV-2 and more severe COVID-19. Other sleep disorders, including changes in sleep quality and duration during the pandemic, are also discussed. The paper reviews the existing approaches to manage stress-induced sleep disorders which are applicable in the pandemic and can be implemented in rehabilitation procedures.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, sleep, sleep disorders, insomnia, sleep quality, rehabilitation, chronotherapy

For citation: Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Shumeyko AA, Kucherenko NG, Bebekh AN, Gorelov AI, Sviryaev YuV, Konradi AO. COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):466–482. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-468-484

Введение

В период, когда во многих странах отмечается снижение темпов стремительного роста заболеваемости инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на первый план выходят новые вопросы,

касающиеся долгосрочного прогноза и реабилитации пациентов, перенесших данную инфекцию, стойкости иммунитета и возможности повторного заражения, подходов к профилактике новых случаев инфекции, повышения противовирусно-

го иммунитета и предотвращения второй волны эпидемии, что находит отражение в новых выпускаемых рекомендациях и согласительных документах [1–3]. Вопросы реабилитации касаются не только больных, перенесших непосредственно коронавирусную инфекцию [4], но и лиц, подвергнувшихся стрессовому воздействию в условиях социальной изоляции, ухудшения финансового благосостояния и прочих изменений, связанных с длительным карантином [2, 3, 5, 6]. Ожидается увеличение числа случаев стресс-ассоциированных психических (включая повышение риска суицидов) и соматических заболеваний в долгосрочной перспективе [6]. Уже в период разгара эпидемии отмечен рост психогенных расстройств, включая тревожные и депрессивные состояния, расстройства сна (таблица, включающая сводные данные исследований о встречаемости нарушений сна в период пандемии COVID-19, доступна в электронном виде на сайте htn.almazovcentre.ru) [7–9], что прежде всего касается лиц, подверженных более высокому риску заражения коронавирусной инфекцией и неблагоприятного исхода. Так, у медработников, вовлеченных в процесс оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, регистрируются более высокая частота жалоб, ассоциированных со сном [10], и более низкое качество сна, по сравнению с лицами, работающими с непрофильными по COVID-19 больными [11–13], а снижение качества сна может быть связано с более низкой оценкой эффективности результатов своей работы и более высоким уровнем тревоги у медперсонала [14]. В числе причин возникновения нарушений сна в период пандемии можно назвать изменение привычного образа жизни, режима работы, снижение физической активности в условиях самоизоляции, уменьшение времени, проводимого на улице, и, следовательно, снижение действия естественного освещения, увеличение времени воздействия искусственного освещения, в том числе от экранов компьютеров, мобильных телефонов, и другие факторы [15]. В свою очередь, как расстройства эмоциональной сферы, так и снижение качества и количества (продолжительности) сна ассоциированы с изменениями функционирования иммунной системы и восприимчивости к инфекциям [16, 17], а у пациентов с COVID-19 плохой сон ассоциирован с более медленным восстановлением и более тяжелым течением, с необходимостью более длительного пребывания в отделениях интенсивной терапии [18]. Учитывая высокую распространенность нарушений сна в российской популяции и в мире в целом [19–23], необходимы изучение и применение модификации цикла сна/

бодрствования и нормализации сна в комплексе как профилактических, так и реабилитационных мероприятий в период пандемии и после ее окончания.

Нарушения сна и инфекционные заболевания

Влияние циркадианной системы и цикла сна/бодрствования на состояние иммунитета находит отражение в суточных колебаниях многих показателей функционирования иммунной системы [16]. Уровень циркулирующих Т-клеток максимален в ночное время, а цитотоксические эффекторные лейкоциты и продукция противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10) максимальны в дневное время. Во время медленноволнового сна повышается уровень продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12) премиелоидными дендритными клетками, которые являются основными предшественниками зрелых антигенпрезентирующих клеток (АПК), снижается синтез моноцитами ИЛ-10 и ИЛ-4, что приводит к изменению баланса Т-хелперов (Th1/Th2) в сторону преобладания ответа Th1. Известно, что выработка ИЛ-12 с помощью АПК необходима для активации Т-хелперов. Этот провоспалительный характер изменений в начале сна затем уравновешивается ответом Th2 в конце периода сна. Индукция клеток Th1, увеличение С3а и миграция иммунных клеток из кровеносного русла во вторичные лимфоидные органы во время сна увеличивает шансы взаимодействия между АПК и наивными Т-клетками и В-лимфоцитами (иммунологический синапс), что объясняет механизмы влияния сна на иммунный ответ [16].

Показано, что даже одна ночь депривации сна приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению уровня кортизола в плазме. Кортизол влияет на иммунитет посредством ингибирующего регуляторного действия на гены, кодирующие провоспалительные цитокины. Катехоламины также могут контролировать миграцию и активность иммунных клеток. Более того, недосыпание, как и различные виды нарушений сна, приводит к повышенной секреции ИЛ-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и активации воспалительных агентов, таких как транскрипционный фактор NF- κ B, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Это также может привести к изменению профиля приобретенного или врожденного иммунного ответа и, как следствие, может повышать риск развития некоторых воспалительных и инфекционных заболеваний [24].

Данные эпидемиологического исследования NHANES с участием более 22 тысяч респондентов подтвердили повышение риска развития инфекци-

онных заболеваний (грипп, пневмония и отит) у лиц с коротким сном: показатель в 1,5 раза выше среди спящих менее 5 часов и в 1,9 раза выше при других нарушениях сна [25].

В экспериментальном исследовании, в ходе которого добровольцы в виде назальных капель получали раствор, содержащий риновирус, вероятность развития заболевания повышалась в 2,94 раза среди спящих менее 7 часов (по данным дневника сна за 14 предшествовавших воздействию дней), по сравнению с продолжительностью сна более 8 часов. При снижении эффективности сна менее 92 % (по сравнению с лицами с эффективностью сна более 98 %) вероятность заболевания повышалась в 5,5 раза [17]. В другом исследовании, воспроизводившем данный дизайн, но с объективной оценкой показателей сна (по актиграфии в сочетании с дневниками сна), также установлено повышение риска развития риновирусной инфекции в 4,5 раза у спящих менее 5 часов и в 4,24 раза у спящих 5–6 часов, по сравнению с лицами, спящими 7 часов и более. При этом фрагментация сна не оказывала влияние на вероятность инфицирования [26].

Исследование этой же группы авторов, опубликованное в 2020 году, продемонстрировало отрицательную взаимосвязь между продолжительностью сна за 2 недели до вакцинации и титра антител на 1-й и 4-й месяц после вакцинации трехвалентной вакциной против гриппа здоровых добровольцев [27]. Ограничение продолжительности сна до 4 часов за ночь на неделю перед введением вакцины против гриппа приводило к снижению титра антител более чем в 2 раза на 10-й день вакцинации [28]. В другом исследовании у лиц, у которых режим сна в ночь после вакцинации против гепатита А (HAV) не отличался от обычного графика, зарегистрирован почти в два раза более высокий титр антител к HAV через 4 недели по сравнению с субъектами, которые не спали в ночь после вакцинации [29], что коррелировало с уровнем ряда гормонов, обладающих иммуномодулирующей функцией.

Хронические нарушения сна (инсомния, нарушения циркадианного ритма) ассоциированы с изменением иммунного ответа [30, 31]. Так, S. Sakami с соавторами (2002) у больных инсомнией выявили дисбаланс иммунного ответа Th1/Th2 в сторону Th2, со снижением секреции интерферона гамма (ИФН γ) и отношения ИФН γ /ИЛ-4 по сравнению с группой нормального сна [30]. J. Savard с соавторами (2003) выявили более низкие уровни TCD3+, TCD4+, и TCD8+ лимфоцитов и общего уровня лимфоцитов у лиц с инсомнией по сравнению с группой лиц, не предъявлявших жалобы, ассоциированные со сном [31].

Циркадианные нарушения сна, учитывая сложности их диагностики, в исследованиях чаще всего оценивают у сменных рабочих. В Маастрихтском когортном исследовании «Усталость на работе» среди 12140 рабочих симптомы острой вирусной инфекции за последние 4 месяца чаще регистрировались при трехсменном графике по сравнению с дневным режимом работы. При этом у сменных рабочих зарегистрированы худшие показатели здоровья и сна, усталости, чем у лиц, работающих днем [32]. Исследование, проведенное M. Cuesta с соавторами (2016), показало, что при симуляции ночной работы изменение цикла сна-бодрствования приводит к частичной инверсии секреции цитокинов, без влияния на ритм моноцитов и Т-лимфоцитов [33].

Известно, что компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, ангиотензин II, ангиотензиноген) взаимодействуют с циркадианными генами (Per2, BMAL1), а их экспрессия в тканях (например, ангиотензинпревращающего фермента — АПФ) характеризуется суточными колебаниями. Это позволяет предположить, что нарушения в системе, регулирующей циркадианные ритмы, могут оказывать влияние и на АПФ2, являющийся рецептором, через который SARS-CoV-2 проникает в клетку [34].

Хотя возможности и эффективность хронотерапии в условиях пандемии в настоящее время еще не изучены, некоторые авторы, принимая во внимание суточные колебания уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, высказывают гипотезы о возможном преимуществе назначения тех или иных препаратов в определенное время суток, в частности, о назначении противовоспалительных препаратов в дневное время (с тем, чтобы действие препаратов приходилось на период с 16:00 до 00:00, когда регистрируются максимальные уровни молекул, участвующих в развитии «цитокинового шторма») [35]. С точки зрения хронотерапии, интересен анализ, проведенный S. Verd с соавторами (2020), объединившими данные опросов в европейских странах и сопоставивших время вечернего приема пищи (и период до захода солнца) и летальности от COVID-19 [36]. Авторы пришли к выводу о тесной взаимосвязи между этими двумя показателями ($R = 0.7991$, двухсторонний $p = 0,0098$). Наименее благоприятная картина сложилась в Италии и Испании, где время вечернего приема пищи практически совпадало с заходом солнца (разница 2–4 минуты), по сравнению со странами Северной Европы (разница составила более 2 часов). С одной стороны, эти данные могут характеризовать привычки людей, ассоциированные с нездоровым образом жизни, развитием ожирения, метаболического синдрома,

сахарного диабета (которые являются факторами риска неблагоприятного исхода при COVID-19), а с другой стороны, могут косвенно свидетельствовать о возможной десинхронизации циркадианных ритмов, если учитывать, что прием пищи является одним из важнейших внешних регуляторов внутренних биологических часов. Это позволяет говорить о таком направлении, как хрононутрицевтика, что может иметь значение в комплексе профилактических и реабилитационных мероприятий. Недостаточный объем доказательных данных, видимо, не позволяет экспертам включить рекомендации по хрононутрицевтике при COVID-19 в консенсусные документы, выпущенные в период пандемии [37].

Нарушения дыхания во время сна, включая синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), за счет фрагментации и изменения структуры сна также могут способствовать изменению иммунного ответа. Известно, что наличие СОАС ассоциировано с увеличением провоспалительного ответа, оксидативного стресса, изменения функционирования свертывающей системы крови в сторону прокоагулянтных эффектов, что может вносить свой вклад в усугубление течения инфекционных заболеваний и, в частности, COVID-19 [38]. Кроме того, лица с затруднением носового дыхания, часто встречающимся при СОАС, очевидно, более подвержены заражению возбудителями острых респираторных инфекций ввиду отсутствия обеспечения слизистой оболочкой носа своей барьерной, защитной функции.

Необходимо отметить, что связь между иммунной системой и сном является двусторонней. Во время острой фазы иммунного ответа провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО α способствуют уменьшению REM-сна (фаза быстрого сна, от англ. rapid eye movement — «быстрые движения глаз») и времени бодрствования, увеличению продолжительности NREM-сна (от англ. Non-REM — «не REM»), также отмечается повышение сонливости [39], что, возможно, имеет и протективную цель, направленную на усиление иммунных ресурсов организма.

Можно предположить, что изменения иммунного ответа у лиц с нарушениями сна могут способствовать провоспалительному ответу и гиперпродукции цитокинов при инфицировании SARS-CoV-2, однако исследований в этой области еще не проводилось.

Расстройства сна в период пандемии COVID-19

Нарушения дыхания во время сна и COVID-19

Данные о нарушениях дыхания во время сна у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, крайне малочисленны [40–42]. В коротком сообщении аме-

риканские авторы указывают на высокую вероятность недиагностированного СОАС у пациентов с COVID-19, обращая внимание на то, что доля лиц с известными из анамнеза нарушениями дыхания во сне в выборке оказалась небольшой (8,3 % среди больных, переведенных в палату интенсивной терапии, и 6,3 % среди больных, получавших лечение в общем отделении), по сравнению с долей лиц с артериальной гипертензией (50 % и 57,8 %), сахарным диабетом (30 % и 29,7 %), сердечно-сосудистыми заболеваниями (38,3 % и 46,9 %) и ожирением (33 % и 36,2 %). Авторы высказывают предположение, что недиагностированный СОАС может усугублять выраженность гипоксемии и тяжесть течения коронавирусной инфекции, повышая риск неблагоприятных исходов [41]. Эта гипотеза отчасти подтверждается данными французского исследования CORONADO, включившего 1317 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и сахарным диабетом: наличие леченого СОАС в анамнезе (у 144 больных) независимо от других предсуществующих факторов (наряду с возрастом и микро- и макрососудистыми осложнениями сахарного диабета) было ассоциировано с повышением риска летального исхода на 7-й день стационарного лечения: отношение шансов (ОШ) 2,65 и 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,36–5,19 ($p = 0,0044$) [42]. В небольшой индийской выборке, включившей первых пациентов ($n = 21$) с подтвержденным диагнозом COVID-19, лишь у одного было указание на обструктивное апноэ во сне (ОАС), однако никаких отличительных особенностей течения заболевания авторы не описывают [43].

Основной причиной таких респираторных заболеваний, как СОАС и синдром ожирения-гиповентиляции (СОГ) [44], является ожирение, для которого доказана роль в развитии неблагоприятного прогноза у больных COVID-19.

Ожирение значимо влияет на состояние респираторной механики. Избыток жировой ткани, выступая основным фактором для развития нарушений дыхания во сне, в то же время способствует ригидности стенок грудной клетки, высокому стоянию диафрагмы и механическому ограничению ее экскурсии [45]. Развивающиеся нарушения механики дыхания по рестриктивному типу препятствуют адекватной реализации акта вентилиции. Снижаются функциональные показатели внешнего дыхания: функциональная остаточная емкость и резервный объем выдоха, жизненная емкость легких, остаточный объем легких, общая емкость легких, нарушается вентилиционно-перфузионное соотношение [46]. Повышение потребности в работе дыхания способствует утомлению дыхательной мускулату-

ры. Данные нарушения усугубляются во время сна, приводя к развитию ночной гиповентиляции, и часто сочетаются с СОАС [47, 48]. На фоне длительных или эпизодически возникающих нарушений вентиляции происходят адаптация и снижение чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии [49]. Совокупность описанных механизмов может приводить к СОГ [45].

СОГ не только снижает качество жизни, но и обуславливает более высокую летальность, а состояния, приводящие к усугублению имеющихся респираторных нарушений, описаны как основная причина смерти этих больных [50]. Нарушенная респираторная механика при ожирении выступает одним из факторов, предрасполагающих к увеличению риска и тяжести респираторных инфекций, наряду с сопутствующей патологией и иммунной дисрегуляцией [51]. В целом ряде публикаций продемонстрировано отрицательное влияние ожирения на исход инфекционных заболеваний [52, 53]. Наличие ожирения определяет более высокую вероятность развития внебольничной пневмонии, а также повышает необходимость госпитализации и потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [54–56]. СОАС является независимым фактором риска для более жестких параметров ИВЛ и повышенного риска клинического ухудшения при пневмонии [57].

Данные, полученные во время пандемии гриппа А H1N1 2009 года, демонстрируют влияние ожирения на риск и тяжесть гриппозной пневмонии. Ожирение было связано с более высоким риском госпитализации, потребности в пребывании в отделении интенсивной терапии и летального исхода [58, 59], являясь наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода пневмонии. Тяжесть респираторных нарушений у этих больных может быть связана с альвеолярной гиповентиляцией вследствие ожирения, усугубляющей дыхательную недостаточность, осложняющую течение пневмонии и отека легких при гриппе.

COVID-19 в 14 % случаев характеризуется тяжелым течением, предполагающим необходимость госпитализации и кислородной поддержки, а 5 % пациентов требуется лечение в отделении интенсивной терапии [60–62]. Практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрирована прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН), пневмония диагностирована у 100 % пациентов, а острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — более чем у 90 % больных [41].

Ожидается, что по аналогии с гриппом ожирение является независимым фактором риска и для инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [63]. Соответ-

ственно величине индекса массы тела (ИМТ) увеличивается тяжесть заболевания. В исследовании A. Simonnet с соавторами (2020) среди пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, наблюдалась высокая частота ожирения, а доля пациентов с COVID-19, которым требовалась ИВЛ, была наибольшей среди пациентов с ИМТ > 35 кг/м² [64].

J.-F. Huang с соавторами (2020) описали клинический случай дыхательной недостаточности у 23-летнего мужчины с ожирением и СОАС в анамнезе, госпитализированного в клинику с диагнозом COVID-19 [65]. Примечательно, что нарушения газового состава крови этого больного характеризовались как гипоксемией, так и гиперкапнией. Последняя не характерна для тяжелых форм COVID-19. Пациенту проводилась высокопоточная кислородотерапия, попытки скорректировать уровень PaCO₂ путем снижения скорости потока кислорода не дали результатов. Лишь после разрешения пневмонии гиперкапния была купирована.

В настоящее время не существует единой стратегии ведения пациентов с COVID-19 и ожирением. Теоретически кислородотерапия при СОГ должна быть ограничена риском нарастания гиперкапнии. Согласно версии 6 клинических рекомендаций Минздрава по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) предпочтительнее высокопоточной кислородотерапии только у пациентов с сопутствующими заболеваниями — хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хронической сердечной недостаточностью [61, 62]. В версии 7 рекомендаций Минздрава этим больным рекомендована более интенсивная стартовая респираторная терапия, включающая возможность использования НВЛ [62]. В рекомендациях не упоминаются больные СОГ, которые также могут быть отнесены в группу пациентов, потенциально нуждающихся в проведении НВЛ. Хотя описаны случаи успешного выздоровления больных COVID-19 с СОАС на фоне проведения высокопоточной кислородотерапии без НВЛ [40], необходимо учитывать, что НВЛ в сочетании с кислородотерапией может скорректировать как гипоксемию, так и гиперкапнию, а также устранить СОАС.

M. Lemyze с соавторами (2014) была описана более низкая эффективность НВЛ у пациентов с массивным ожирением при присоединившейся к СОГ «гипоксемической» ОДН, в том числе при тяжелых пневмониях [66]. В связи с этим инвазивная вентиляция может быть наиболее эффективной стратегией для больных ожирением с нарастающим респираторным ацидозом, особенно когда pH артериальной крови составляет < 7,3 (или отмечается

соответственно повышенный уровень PaCO_2) [60–62, 66]. Следует иметь в виду, что прогрессирование дыхательной недостаточности может происходить чрезвычайно быстро. При наличии показаний пациентам с ОРДС не следует задерживать интубацию трахеи и начало ИВЛ, так как задержка интубации ухудшает прогноз.

На основании этих данных можно сделать вывод о целесообразности более тщательного контроля газового состава артериальной крови у больных ожирением и COVID-19. Коррекция одной лишь гипоксемии и ориентирование на нормализацию пульсоксиметрической сатурации крови кислородом может привести к недооценке вентиляционных нарушений.

В отношении использования НВЛ/РАР-терапии (от англ. Positive Airway Pressure — положительное давление в верхних дыхательных путях), в том числе и в домашних условиях, высказываются еще и опасения, вызванные тем, что этот вид лечения является аэрозоль-генерирующей процедурой, ассоциированной с потенциальным повышением риска распространения вируса. Это вызвало серьезные споры в профессиональной среде о возможности применения НВЛ в условиях пандемии [67–71]. С целью минимизации этих рисков рекомендуется отдавать предпочтение полнолицевым маскам или шлемам, обеспечивающим плотное прилегание к коже; применять антибактериальные фильтры и окклюзию порта выдоха (или выбирать маски без такого порта); не использовать увлажнители в условиях стационара; размещать пациентов, которым требуется НВЛ, в отдельных палатах, желательно снабженных системой вентиляции, обеспечивающей создание отрицательного давления в помещении [70]. Часть этих рекомендаций может быть применима и в домашних условиях при инфицировании SARS-CoV-2, а при невозможности изоляции пациента может обсуждаться временное прекращение НВЛ/РАР-терапии (до 2 недель или более) с применением других методов лечения (при СОАС — позиционное лечение, использование внутриротовых устройств и прочие). Интересно, что, несмотря на все опасения медицинского сообщества, по данным телемониторинга использования СРАР-аппаратов во время карантина во Франции зарегистрировано увеличение приверженности пациентов с СОАС к данному виду терапии почти на 4 % по сравнению с докарантинным периодом (и почти на 5 % по сравнению с аналогичным периодом времени в 2019 году), а доля лиц с крайне низкими показателями использования СРАР-аппаратов снизилась на 18,5 % [72].

С началом пандемии во многих странах опубликованы рекомендации и согласительные докумен-

ты, касающиеся ведения пациентов с нарушениями дыхания во сне в условиях пандемии [70, 73]. Любопытно, что подобные национальные рекомендации преобладают в северных европейских странах и странах Западной Европы, в то время как в странах Восточной Европы (и в России) такие регламентирующие документы отсутствуют [74].

Тем не менее, несмотря на множество публикаций, на настоящий момент нет однозначного ответа на вопрос, насколько безопасно и целесообразно применение индивидуальных аппаратов для НВЛ/РАР-терапии пациентами с нарушениями дыхания во время сна в домашних условиях, в частности, при легких формах COVID-19. Не будет ли более вредным и потенциально опасным длительный отказ от вентиляционной поддержки у пациентов с тяжелыми формами СОАС, СОГ, в сочетании с ХОБЛ и другими хроническими состояниями? Пока нет однозначных данных о том, каковы риски повторного заражения при продолжении использования приборов и насколько эффективны применяющиеся методы дезинфекции аппаратов для НВЛ в отношении SARS-CoV-2 и пр. В домашних условиях для обработки приборов и масок рекомендуется использовать обычные методы, в частности, мыльный раствор, для увлажнителя — уксус и воду, и исключить перекрестное использование масок и устройств [69, 70]. Некоторые эксперты рекомендуют замену маски и других составляющих прибора после выздоровления пациента после перенесенного COVID-19. Что касается устройств, используемых в стационарах, ряд авторов рекомендует помещать устройства «на карантин» на 3–30 дней после применения их инфицированными SARS-CoV-2 пациентами [71, 73].

Среди других методов, потенциально применимых при COVID-19 у пациентов с нарушениями дыхания во сне, описаны пробные протоколы использования ингаляций оксида азота, хотя их эффективность, несмотря на теоретическое обоснование, требует уточнения в дальнейших исследованиях [75, 76].

Другие нарушения сна и COVID-19

По данным многих исследований, в период пандемии зарегистрировано увеличение частоты жалоб на нарушения сна [9, 10, 12, 15, 77]. Спектр жалоб, ассоциированных со сном, регистрируемых в период пандемии, достаточно широк, но чаще отмечаются: недостаточная продолжительность сна (короткий сон менее 6 часов), инсомнические жалобы (трудности засыпания, частые и ранние пробуждения, низкое качество сна) [78], ночные кошмары [10], циркадианные нарушения (синдром задержки фазы сна) [78, 79]. В некоторых опубликованных ис-

следованиях отмечается существенное изменение режима сна участников опросов [15, 78, 80]. Однако в большинстве работ, особенно включающих онлайн-опросники, учитывались общие вопросы о продолжительности сна, об удовлетворенности качеством своего сна и о наличии расстройств сна в целом. В ряде исследований отмечено увеличение частоты употребления снотворных препаратов [78, 81], что, по некоторым данным, ассоциировано с более высоким уровнем дистресса и может характеризовать более уязвимую группу лиц.

Среди факторов, ассоциированных с показателями качества сна и его нарушениями, несмотря на значительную вариабельность данных и ограниченный спектр анализируемых показателей в ряде опросов, можно выделить род занятий (как правило, более выраженные отклонения у медработников [82, 83], вовлеченных в процесс оказания помощи больным COVID-19) [84], возраст (данные противоречивы: в ряде исследований нарушениям в большей степени подвержены пожилые люди [85, 86], в то время как по результатам других работ — лица молодого возраста [9, 86–88]), стресс [84, 86, 87, 89], заболеваемость COVID-19 (собственная и среди членов семьи [90]), степень информированности о COVID-19 [85] и показатели смертности в регионе [91], уровень образования (более выраженные отклонения у лиц с более низким уровнем образования [92, 93]), такие характеристики, как тревожность, депрессивность, самооценка [89]; уровень дохода [9] и наличие работы (более выраженные жалобы у лиц с более низким уровнем дохода и у безработных), низкая социальная поддержка (особенно для медработников [92]), факт изоляции [94], наличие нарушений сна в анамнезе и другие.

В общей популяции в Китае в самом начале официально объявленного распространения коронавирусной инфекции (февраль 2020 года), до провозглашения пандемии Всемирной организацией здравоохранения, частота клинически выраженных инсомнических жалоб составила около 20% с наибольшей выраженностью в регионе эпицентра COVID-19 [95]. Аналогичные показатели и зависимость частоты и выраженности жалоб, ассоциированных со сном, от региона (близости к эпицентру инфекции) подтвердились и в других китайских исследованиях [85, 90, 93]. В Тайване (апрель 2020 года) частота нарушений сна в период самоизоляции оказалась выше (55,8%) и почти в 2 раза превысила среднепопуляционный показатель до объявления пандемии (28,3%) [96]. Сходные данные получены по результатам опроса, проведенного в Великобритании в период пандемии (всего включено 1013 взрослых участников в возрасте 18–37 лет):

56% опрошенных отметили симптомы инсомнии, что также превышает среднепопуляционные показатели в стране. При этом жалобы на инсомнию коррелировали с тревожным состоянием и наличием суицидальных мыслей [97]. Несколько меньшая частота жалоб, связанных со сном, соответствующих диагностическим критериям инсомнии, зарегистрирована в Греции (37,6% из 2363 опрошенных) и во Франции (19,1% из 556 участников), по данным онлайн-опроса в период пандемии. Если в Греции отмечена связь инсомнии с полом (чаще у женщин) и средой обитания (чаще у городских жителей), то во Франции расстройствам сна оказались более подвержены лица без высшего образования [98, 99].

Прогрессивное ухудшение качества сна (оцениваемого по Питтсбургскому опроснику) за 8-недельный период социальной изоляции отмечено у пациентов с хронической инсомнией, хотя увеличение частоты использования снотворных препаратов зарегистрировано только в первые 4 недели карантина с последующим возвращением показателя к исходному уровню, что авторы связывают со стабилизацией эпидемиологической ситуации в стране, хотя не исключаются и другие причины (ограниченный доступ к получению фармацевтических препаратов, что в свою очередь могло повлечь за собой ухудшение самочувствия и нарастание жалоб) [100]. В общей популяции в Китае максимальная встречаемость инсомнических жалоб была зарегистрирована в первые 2 недели карантина с последующим снижением [94].

Несколько иная тенденция отмечена в странах Юго-Западной Европы. В Италии у лиц, прошедших онлайн-опрос в апреле 2020 года (проанализированы данные 3533 участников), увеличилась общая продолжительность сна, и во время карантина значительно возросло число людей, спящих 7 часов в сутки и более, по сравнению с докарантинным периодом [101]. Однако это противоречит сведениям другой итальянской группы авторов [79]. Возможно, увеличение продолжительности сна связано с изменением привычек питания [36], сна и режима сна/бодрствования, смещением времени отхода ко сну и утреннего подъема на более позднее время, что наблюдалось во Франции [15], однако в итальянских опросах эти данные не анализировались. Аналогично при проведении онлайн-опроса в Испании оказалось, что, несмотря на то, что половина участников изменила свои привычки, связанные со сном, после начала карантина большинство (67,5%) удовлетворены качеством и продолжительностью своего сна. При этом качество сна (и в меньшей степени его продолжительность и изменение привычек, связанных со сном) было ассоциировано с такими характеристи-

ками, как напряженность, депрессивность, гнев, энергичность, усталость и дружелюбность. Нужно отметить, что данный опрос проводился в первые дни после объявления карантина в Испании (15–17 марта 2020 года), и ситуация могла измениться при более длительной изоляции. В Португалии 59% опрошенных оказались удовлетворены качеством своего сна в период пандемии и 2/3 не отметили изменений продолжительности сна. При этом наибольшая приверженность привычному режиму сна и большая удовлетворенность качеством сна отмечены среди лиц старшей возрастной группы (старше 55 лет) и у мужчин [102]. Однако авторы данных опросов не анализировали связь продолжительности и качества сна с родом профессиональной деятельности опрошенных, наличием/отсутствием перенесенной коронавирусной инфекции и другими факторами.

Нельзя исключить и национальные, этнические различия в разных странах, влияние жесткости карантинных мер и организации борьбы с коронавирусной инфекцией в той или иной стране. Лишь в единичных опросах учитывались изменения сна, субъективно оцениваемые участниками как непосредственно связанные с коронавирусной пандемией [103]. Также необходимо учитывать, что данные опросы носят кросс-секционный характер, в большинстве стран выборки участников, заполнивших онлайн-вопросники, нельзя считать репрезентативными; включались разные шкалы/вопросы и оценки клинической значимости жалоб, что затрудняет прямое сопоставление полученных результатов, а порой приводит и к достаточно полярным результатам, как в итальянской популяции. Так, во Франции проведено несколько опросов. Согласно одному из них, как упоминалось выше, частота клинически значимых инсомнических жалоб составила 19,1%, в то время как в другом опросе почти ¾ опрошенных (74%) отметили проблемы со сном в период карантина, однако подгруппа лиц, оценивших нарушения как «причиняющие очень выраженный дискомфорт», составила менее одной трети (24%), что в целом сопоставимо с результатами первого опроса [9].

По данным онлайн-опроса, размещенного на сайте Российского кардиологического общества (подготовлен сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России), в котором приняли участие 230 человек (из 63 городов), на ухудшение качества сна указали 34,8% (из них 10,2% отметили значительное ухудшение) [неопубликованные данные].

Отдельного внимания заслуживают данные по частоте нарушений сна у пациентов, зараженных SARS-CoV-2, что может рассматриваться в рамках неврологических проявлений коронавирусной инфекции. Эти данные достаточно противоречивы, хотя нужно учитывать, что в официальной статистике жалобы, связанные со сном, могут столь тщательно не учитываться ввиду меньшей очевидности их связи с инфекцией COVID-19 (при первичном опросе пациентов, как правило, на первый план выходят жалобы острого респираторного инфекционного заболевания) и ввиду меньшей клинической значимости у госпитализированных пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Так, при анализе большой базы данных, включившей 40469 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в США, лишь у 3,4% были зарегистрированы нарушения сна (без указания на конкретный диагноз или симптом), которые интерпретированы авторами в структуре неврологических проявлений коронавирусной инфекции [104]. В то же время в Италии каждый второй пациент, госпитализированный в стационар в связи с COVID-19, предъявлял жалобы на нарушения сна, которые оказались самыми частыми среди всех неврологических симптомов, а каждый третий жаловался на дневную сонливость (в работе отсутствуют указания на возможное действие фармпрепаратов) [105]. Во французской популяции на нарушения сна указывали 89% лиц с подтвержденным COVID-19 и 81% пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию [9]. По некоторым данным, у пациентов с COVID-19 с низким качеством сна и дневной сонливостью отмечаются более тяжелое течение инфекции и более длительный период реконвалесценции [18], однако по этим результатам нельзя судить о причинно-следственной связи между нарушениями сна и исходами COVID-19.

Особое внимание в условиях пандемии уделяется медперсоналу. Согласно проведенному S. Рарра и соавторами (2020) метаанализу, встречаемость инсомнии у медработников в период эпидемии составила 34,32% (95% ДИ 26,45–41,54) [106]. У медицинских сотрудников, работающих в отделениях, оказывающих помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, отмечается более высокая частота жалоб, ассоциированных со сном, по сравнению с лицами, работающими с больными другого профиля [12, 107]. Однако при сопоставлении таких показателей, как латентность сна, длительность сна, эффективность сна, использование снотворных, среди медработников профильных и непрофильных по COVID-19 стационаров различий не выявлено [107].

Важно учитывать то, что в большинстве приведенных исследований оценивались лишь субъектив-

ные данные. С точки зрения объективной картины структуры сна и его нарушений у лиц высокого риска в условиях пандемии COVID-19, интерес представляет небольшое исследование, проведенное в Ухане (Китай) среди медработников, предъявлявших жалобы на нарушения сна, соответствующие диагностическим критериям острой инсомнии. Всем участникам исследования ($n = 26$) была проведена оценка сна с помощью портативного пульсоксиметра, который позволяет определить не только показатели сатурации крови кислородом, но также и общую продолжительность сна, эффективность сна, долю поверхностного, глубокого и REM-сна. Оказалось, что общая продолжительность сна у медработников, предъявлявших жалобы на инсомнию, в среднем составила более 7 часов (442 минуты), а эффективность сна — 86 % (соотношение фаз поверхностного, глубокого и REM-сна также соответствовало средним референсным показателям для данной возрастной группы). В то же время у 54 % индекс десатураций составил более 5 эпизодов в час сна, а у 39 % превысил 15 эпизодов в час сна, что может расцениваться как признак СОАС средне-тяжелой степени [108]. Эти результаты косвенно свидетельствуют о роли других нарушений сна в субъективной оценке его качества, о вкладе стресса в проявление субъективных инсомнических жалоб и лишней раз подчеркивают необходимость всесторонней оценки сна (в том числе с помощью инструментальных методов, включая портативные устройства, фитнес-трекеры, бесконтактные устройства, которые могут использоваться для предварительной диагностики в условиях ограниченного доступа в специализированные сомнологические центры [109]) при наличии инсомнических жалоб, осторожное и взвешенное принятие решения в отношении назначения снотворных препаратов.

Необходимо отметить, что в соответствии с согласительными документами проведение большей части диагностических и лечебных процедур в условиях сомнологических центров было резко ограничено в большинстве стран мира. Только 20 % европейских сомнологических центров продолжили функционировать в период пандемии [74]. В условиях пандемии пересматривается роль полисомнографии как основного метода диагностики нарушений сна [110], что может привести к существенным изменениям в привычном функционировании сомнологических центров. Особая роль отводится телемедицинским услугам, а также диагностическим методам, которые могут быть применены пациентом удаленно или самостоятельно [111]. Более того, в современных приборах для НВЛ/CPAP-терапии имеются возможности ре-

гистрации и удаленной передачи в медицинский центр данных о респираторных и других событиях сна. Пандемия может способствовать более широкому распространению и внедрению такого подхода для мониторингирования состояния пациентов. В тех странах, где телемедицинские услуги в области сомнологии развиты и внедрены в повседневную практику в меньшей степени, пациенты оказались практически лишены возможности получения специализированной помощи. Разочаровывающими оказались данные L. Grote и соавторов (2020), которые, проведя анализ работы сомнологических центров — участников программы ESADA, пришли к выводу, что в условиях пандемии телемедицинские услуги применялись в очень немногих европейских сомнологических центрах, что авторы объясняют сложностями с юридическим регулированием данной сферы [74].

Особенности коррекции нарушений сна в условиях коронавирусной пандемии

В соответствии с согласительным документом Общества по поведенческой терапии нарушений сна (США) [112], а также рекомендациями европейских [113], канадских экспертов [114] и специалистов Национального фонда сна [111], с целью нормализации сна и устранения нарушений сна в период пандемии рекомендовано использовать все существующие подходы, отдавая предпочтение немедикаментозным методам (включая когнитивно-поведенческую терапию; правила гигиены сна; регулярный режим труда/отдыха, сна/бодрствования, физической активности, приема пищи (хрононутрицевтика [36]); ограничение времени пребывания в постели, ограничение/исключение дневного сна; светотерапию, дыхательные и медитативные техники, ограничение потока информации, в частности новостей). При этом для проведения лечебно-диагностических консультаций целесообразно использовать возможности телемедицины (телефонные звонки, видеоконференции) [112, 115]. В небольшом исследовании, проведенном в Китае, получено подтверждение эффективности метода прогрессивной мышечной релаксации Джекобсона (20–30 минут ежедневно в течение 5 дней подряд) для снижения тревоги и нормализации сна у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19 [111]. С учетом тесной связи нарушений сна с психологическими характеристиками, симптомами психических расстройств, рост которых ожидается в ближайшие месяцы, роль психотерапии сложно переоценить, и следует учитывать психотерапевтические подходы при планировании реабилитационных и профилактических мероприятий [6].

Можно утверждать, что рекомендация Американской академии медицины сна [116] о необходимой продолжительности сна 7–9 часов в сутки и более чрезвычайно актуальна в условиях пандемии, а для болеющих и выздоравливающих может быть приемлемым и более длительный сон — более 9 часов в сутки [111, 116]. При необходимости можно рекомендовать эпизоды короткого дневного сна (длительностью до 20–30 минут). В частности, это может быть актуально для медработников, работающих посменно, а перед ночным дежурством полезным может быть и более длительный сон. Необходимость регулярного режима сна/бодрствования как для инфицированных SARS-CoV-2, так и для людей, находящихся в зоне высокого риска (прежде всего, медперсонала и других), подтверждается результатами ряда недавно опубликованных исследований, проведенных в очагах COVID-19 [12]. Для медработников, работающих регулярно в ночные смены, целесообразно рекомендовать придерживаться единообразного режима времени сна, промежуточного по отношению к ночным сменам: как вариант, с 03:00 до 12:00 [117].

С учетом разнообразных эффектов мелатонина, включая нормализацию сна, противовоспалительный, антифибротический и антиоксидантный эффекты, не прямое противовирусное действие, представляется обоснованным предложение о применении мелатонина у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [34, 118–120], тем более что значимых побочных эффектов и отрицательного лекарственного взаимодействия с препаратами, применяющимися для лечения пациентов с COVID-19, для мелатонина не установлено, а некоторыми авторами отмечается потенциальное синергическое действие с противовирусными препаратами и уменьшение выраженности нежелательных явлений (например, повреждения почек) [120]. Также высказывается предположение о возможном адъювантном действии мелатонина при проведении вакцинации, что может использоваться в будущем для усиления ответа на введение вакцины. Остаются открытыми вопросы о том, целесообразно ли назначать препараты мелатонина всем людям в период пандемии или только группам более высокого риска, инфицированным SARS-CoV-2 пациентам, а также больным с инсомническими жалобами и нарушениями циркадианных ритмов; стоит ли учитывать индивидуальный паттерн секреции мелатонина и применять препарат только при выявлении нарушений суточной секреции данного гормона; в какое время и в каких дозах предпочтительно принимать препараты мелатонина (в том числе при проведении вакцинации, лечения COVID-19 и его осложнений,

включая возможное влияние на фиброз легких) и многие другие, на которые еще предстоит получить ответы в проводящихся в настоящее время [121] и будущих исследованиях.

Заключение

Безусловно, коронавирусная пандемия внесла колоссальные перемены в жизнь людей во всем мире, и бороться с последствиями этих изменений — медицинскими, социальными, психологическими, экономическими и прочими — предстоит еще на протяжении не одного месяца.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о существенном вкладе сна в состояние здоровья и благополучие населения, а также об его роли в регуляции иммунной системы. Пристального внимания требуют пациенты с нарушениями дыхания во время сна, которые находятся в группе риска как инфицирования SARS-CoV-2, так и более тяжелого течения заболевания. Коррекция возникающих в стрессовой ситуации нарушений сна может способствовать как более успешной реабилитации выздоравливающих после перенесенного COVID-19 пациентов, так и укреплению здоровья населения, подвергнувшегося стрессовому воздействию. Для этого рекомендованы все существующие в настоящее время методы коррекции сна и цикла сна/бодрствования (когнитивно-поведенческая терапия; гигиена сна; светотерапия, медитативные и релаксационные техники и другие). Нам еще предстоит выяснить возможности хронотерапии, применения мелатонина для лечения последствий и профилактики коронавирусной инфекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lee L, Iyer S, Jose RJ, Manuel A. COVID-19 follow-up planning: what will we be missing? ERJ Open Research. 2020;6: 00198–2020. doi:10.1183/23120541.00198-2020
2. Новикова Н. К., Попович М. В., Рыбаков И. А., Калинина А. М. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19:270–294. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605. [Novikova NK, Popovich MV, Rybakov I, Kalinina AM. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the national society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19:270–294. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605. In Russian].

3. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Иванова Л. П., Дмитриева Н. А. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):295–301. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567. [Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YuV, Tolpygina SN, Ivanova LP, Dmitrieva NA et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):295–301. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567. In Russian].
4. Демченко Е. А., Красникова В. В., Янишевский С. Н. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Артериальная гипертензия 2020;26(3):327–342. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-327-342. [Practical recommendations for physical rehabilitation in patients with severe COVID-19 in intensive care units. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):327–342. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-327-342. In Russian].
5. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social capital and sleep quality in individuals who self-isolated for 14 days during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020;26:1–8. doi: 10.12659/MSM.923921
6. Алёхин А. Н., Дубинина Е. А. Пандемия: клинико-психологический аспект. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316. [Alekhin AN, Dubinina EA. Pandemic: the view of a clinical psychologist. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316. In Russian].
7. Seyahi E, Poyraz BC, Sut N, Akdogan S, Hamuryudan V. The psychological state and changes in the routine of the patients with rheumatic diseases during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Turkey: a web-based cross-sectional survey. *Rheumatol Intern*. 2020;40(8):1229–1238. doi:10.1007/s00296-020-04626-0
8. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020. [Ahead of print, published online May 30, 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.048
9. Beck F, Léger D, Fressard L, Peretti-Watel P, Verger P, Coconel Group. Covid-19 health crisis and lockdown associated with high level of sleep complaints and hypnotic uptake at the population level. *J Sleep Res*. 2020; e13119. [Ahead of print, published online June 28, 2020]. doi:10.1111/jsr.13119
10. Tu Z-H, He J-W, Zhou N. Sleep quality and mood symptoms in conscripted frontline nurse in Wuhan, China during COVID-19 outbreak: A cross-sectional study. *Medicine*. 2020;99(26): e20769. doi:10.1097/MD.00000000000020769
11. Wu K, Wei X. Analysis of psychological and sleep status and exercise rehabilitation of front-line clinical staff in the fight against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res*. 2020;26: e924085. doi:10.12659/MSMBR.924085
12. Qi J, Xu J, Li B, Huang J, Yang Y, Zhang Z. The evaluation of sleep disturbances for Chinese frontline medical workers under the outbreak of COVID-19. *Sleep Med*. 2020;72:1–4. doi:10.1016/j.sleep.2020.05.023
13. Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, Hu Y. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain, Behav Immunity*. 2020;87:100–106. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.069
14. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020;26:1–8. doi:10.12659/MSM.923549
15. Hartley S, Colas C, Aussert F, Martinot C, Dagneaux S, Londe V. Les effets de confinement SARS-CoV-2 sur le sommeil: enquête en ligne au cours de la quatrième semaine de confinement. *L'Encephale*. 2020;46(3):53–59. doi:10.1016/j.encep.2020.05.003
16. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3597–3603. doi:10.1210/jcem.85.10.6871
17. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):62–67. doi:10.1001/archinternmed.2008.505
18. Zhang J, Xu D, Xie B, Zhang Y, Huang H, Liu H. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav Immunity*. 2020. [Ahead of print, published online June 6, 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.075
19. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Фильченко И. А., Ротарь О. П., Свиричев Ю. В., Жернакова Ю. В. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):152–158. doi:10.15829/1560-071-2018-6-152-158. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar VP, Sviryaev YuV, Zhernakova YuV et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: Data from ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):152–158. doi:10.15829/1560-071-2018-6-152-158. In Russian].
20. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Mooser V et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
21. Benjafield AV, Eastwood PR, Heinzer R, Morrell MJ, Federal U, Paulo DS et al. Sleep apnoea: a literature-based analysis. 2020;7(8):687–698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
22. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Фильченко И. А., Ротарь О. П., Свиричев Ю. В. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;4:26–34. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar VP, Sviryaev YuV, Zhernakova YuV et al. Social and demographic aspects of insomnia in the Russian population: ESSE-RF data. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2018;4:26–34. In Russian].
23. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):307–349.
24. Almeida CMO De, Malheiro A. Sleep, immunity and shift workers: A review. *Sleep Science*. 2016;9(3):164–168. doi:10.1016/j.slsci.2016.10.007
25. Prather AA, Leung CW. Association of insufficient sleep with respiratory infection among adults in the United States. *Physiol Behav. JAMA Intern Med*. 2016;176(6):850–852. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0787
26. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. *Sleep*. 2015;38(9):1353–1359. doi:10.5665/sleep.4968
27. Prather AA, Pressman SD, Miller GE, Cohen S. Temporal links between self-reported sleep and antibody responses to the influenza vaccine. *International Journal of Behavioral Medicine*.

2020. [Ahead of print, published online March 31, 2020]. doi:10.1007/s12529-020-09879-4

28. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *J Am Med Acad.* 2002;288(12):1471–1472. doi:10.1001/jama.288.12.1471-a

29. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis a vaccination. *Psychosomatic Med.* 2003;65(5):831–835. doi:10.1097/01.psy.0000091382.61178.fl

30. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, Haratani T, Fukui A, Kobayashi F et al. Coemergence of insomnia and a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 dominance. *Neuroimmunomodulation.* 2002;10(6):337–343. doi:10.1159/000071474

31. Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med.* 2003;65(2):211–221. doi:10.1097/01.psy.0000033126.22740.f3

32. Mohren DCL, Jansen NWH, Kant Y, Galama JMD, van den Brandt PA, Swaen GMH. Prevalence of common infections among employees in different work schedules. *Journal of Occupational and Environmental Medicine. J Occupation Environ Med.* 2002;44(11):1003–1011. doi:10.1097/00043764-200211000-00005

33. Cuesta M, Boudreau P, Dubeau-Laramée G, Cermakian N, Boivin DB. Simulated night shift disrupts circadian rhythms of immune functions in humans. *J Immunol.* 2016;196:2466–2475. doi:10.4049/jimmunol.1502422

34. Meira E, Cruz M, Miyazawa M, Gozal D. Putative contributions of circadian clock and sleep in the context of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1–7. doi:10.1183/13993003.01023-2020

35. Abusamak M, Karmouty-Quintana H. The case for chronotherapy in COVID-19 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Br J Pharmacol.* 2020;0–3. [Ahead of print, published online May 22, 2020]. doi:10.1111/bph.15140

36. Verd S, Beiro S, Fernandez-Bernabeu M, Ponce-Taylor J. Early dinner or “dinner like a pauper”: evidence, the habitual time of the largest meal of the day — dinner — is predisposing to severe COVID-19 outcome — death. *Chronobiology international.* 2020;1–5. [Ahead of print, published online June 9, 2020]. doi:10.1080/07420528.2020.1772810

37. Карамнова Н. С., Драпкина О. М. COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):327–330. doi:10.15829/1728-8800-2020-2576 [Karamnova NS, Drapkina OM. COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):327–330. In Russian. doi:10.15829/1728-8800-2020-2576]

38. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertension.* 2012;30:633–646. doi:10.1097/HJH.0b013e328350e53b

39. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquez-Moctezuma J, Prospéro-García O, Méndez-Díaz M, Pérez-Tapia M et al. The bidirectional relationship between sleep and immunity against Infections. *J Immunol Res.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/678164

40. Ciment AJ, Ciment LM. A 55-year-old COVID-19-positive man managed with self-regulation of high-flow oxygen by high-velocity nasal insufflation therapy. *Respirol Case Rep.* 2020;8(5):8–10. doi:10.1002/rcr2.591

41. Memtsoudis SG, Ivascu NS, Pryor KO, Goldstein PA. Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID-19-induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesthesia.* 2020. [Ahead of print, published online May 1, 2020]. doi:10.1016/j.bja.2020.04.078

42. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the coronado study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x

43. Gupta N, Agrawal S, Ish P, Mishra S, Gaiind R, Usha G et al. Clinical and epidemiologic profile of the initial COVID-19 patients at a tertiary care centre in India. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2020;90:193–196. doi:10.4081/monaldi.2020.1294

44. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):1–14. doi:10.1183/16000617.0097-2018

45. Shetty S, Parthasarathy S. Obesity hypoventilation syndrome. *Curr Pulmonol Rep.* 2015;4(1):42–55. doi:10.1007/s13665-015-0108-6

46. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3):827–833. doi:10.1378/chest.130.3.827

47. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thoracic Dis.* 2015;7(8):1273–1285. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.10

48. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:86–95. doi:10.1164/rccm.201410-1900OC

49. BaHammam A. Acute ventilatory failure complicating obesity hypoventilation: update on a ‘critical care syndrome.’ *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):543–551. doi:10.1097/MCP.0b013e32833ef52e

50. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC et al. Obesity-Associated hypoventilation in hospitalized patients: Prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116(1):1–7. doi:10.1016/j.amjmed.2003.08.022

51. Falagas ME, Athanasoulia AP, Peppas G, Karageorgopoulos DE. Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. *Obes Rev.* 2009;10(3):280–289. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00546.x

52. Kornum JB, Nørgaard M, Dethlefsen C, Due KM, Thomsen RW, Tjønneland A. Obesity and risk of subsequent hospitalization with pneumonia. *Eur Respir J.* 2010;36:1330–1336

53. Lizza BD, Rhodes NJ, Esterly JS, Toy C, Lopez J, Scheetz MH. Impact of body mass index on clinical outcomes in patients with gram-negative bacteria bloodstream infections. *J Infection Chemother.* 2016;22(10):671–676. doi:10.1016/j.jiac.2016.07.006

54. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: A meta-analysis. *BMC Medicine.* 2014;12:61. doi:10.1186/1741-7015-12-61

55. Lindenauer PK, Stefan MS, Johnson KG, Priya A, Pekow PS, Rothberg MB. Prevalence, treatment, and outcomes associated with osa among patients hospitalized with pneumonia. *Chest.* 2014;145(5):1032–1038. doi:10.1378/chest.13-1544

56. Phung DT, Wang Z, Rutherford S, Huang C, Chu C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2013;14(10):839–857. doi:10.1111/obr.12055

57. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE.* 2010;5(3):1–6. doi:10.1371/journal.pone.0009694

58. Лещенко И. В., Кривоногов А. В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А / H1N1 / 09. Пульмонология. 2011;(6):62–68. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68. [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Character features of community-acquired pneumonia during the pandemic influenza A / N1N1 / 2009. *Russian Pulmonology.* 2011;(6):62–68. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68. In Russian].

59. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2011;12(8):653–659. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00864.x
60. Алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2,0 от 10.06.2020. [Электронный ресурс]. URL: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf. [Algorithms for medical personnel at different stages of healthcare, check-lists and typical documents for the period of COVID-19 pandemic in St Petersburg. Version 2.0. 10.06.2020. Available from: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf. In Russian].
61. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 от 28.04.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. 28.04.2020. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. In Russian].
62. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 от 03.06.2020. 2020. 166 с. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. In Russian].
63. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):304–311. [Babenko Y, Laevskaya MY. Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Current strategy of fight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial hypertension. 2020;26(3):304–311].
64. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–1199. doi:10.1002/oby.22831
65. Huang JF, Wang XB, Zheng KI, Liu WY, Chen JJ, George J et al. Letter to the editor: obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism Clin Experiment*. 2020;108:154249. doi:10.1016/j.metabol.2020.154249
66. Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Pepy F et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. *PLoS ONE*. 2014;9(5):5–11. doi:10.1371/journal.pone.0097563
67. Baker JG, Sovani M. Case for continuing community NIV and CPAP during the COVID-19 epidemic. *Thorax*. 2020;75(5):368. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214913
68. Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D, Mudalige NL, Pan D. COVID-19: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax*. 2020;75(5):367. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214890
69. British Thoracic Society. Guidance regarding coronavirus (COVID-19) and obstructive sleep apnoea (OSA): for people who routinely use continuous positive airway pressure (CPAP), their families and health care workers, 20 March 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455098/osa-alliance-cpap-covid-19-advice-20-3-20-v10.pdf>
70. Lance CG. PAP therapy increases the risk of transmission of COVID-19. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2020;2–4. [Ahead of print, published online May 5, 2020]. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc003
71. Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic — only emergencies allowed! *Pulmonology*. 2020;26(4):244–245. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.04.002
72. Attias D, Pepin JL, Pathak A. Impact of COVID-19 lockdown on adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) by obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*. 2020. [Ahead of print, published online May 19, 2020]. doi:10.1183/13993003.01607–2020
73. Bastier PL, Aisenberg N, Durand F, Lestang P, Abedipour D, Gallet de Santerre O et al. Treatment of sleep apnea by ENT specialists during the COVID-19 pandemic. *Eur Anna Otorhinolaryngol, Head Neck Dis*. 2020;5–7. [Ahead of print, published online May 11, 2020]. doi:10.1016/j.anorl.2020.05.001
74. Grote L, McNicholas WT, Hedner J. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J*. 2020. [Ahead of print, published online Jun 18, 2020]. doi:10.1183/13993003.01323–2020
75. Parikh R, Wilson C, Weinberg J, Gavin D, Murphy J, Reardon C. Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Therap Adv Vaccines*. 2018;9:259–261. doi:10.1177/1753466620933510
76. Martel J, Ko YF, Young JD, Ojcius DM, Dugoni A. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes and Infection*. 2020;22(4–5):168–171. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.002
77. Kaparounaki CK, Patsali ME, Papadopoulou EVK, Papadopoulou KKK, Fountoulakis KN. University students' mental health amidst the COVID-19 quarantine in Greece. *Psychiatry Res*. 2020. [Ahead of print, published online May 19, 2020]. doi:10.1016/j.psychres.2020.113111
78. Innocenti P, Puzella A, Mogavero MP, Bruni O, Ferri R. Letter to editor: COVID-19 pandemic and sleep disorders — a web survey in Italy. *Neurol Sci*. 2020;4–5. [Ahead of print, published online Jun 30, 2020]. doi:10.1007/s10072-020-04523-1
79. Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res*. 2020;1–5. [Ahead of print, published online May 15, 2020]. doi:10.1111/jsr.13074
80. Pillay L, Christa DC, Rensburg J Van, Jansen A, Rensburg V. Nowhere to hide: The significant impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) measures on elite and semi-elite South African athletes. *J Sci Med Sport*. 2020;23(7):670–679. doi:10.1016/j.jsams.2020.05.016
81. Costantini A, Mazzotti E. Italian validation of CoViD-19 peritraumatic distress index and preliminary data in a sample of general population. *Rivista di psichiatria*. 2020;55(3):145–151. doi:10.1708/3382.33570
82. Wu W, Zhang Y, Wang P, Zhang L, Wang G, Lei G et al. Psychological stress of medical staffs during outbreak of COVID-19 and adjustment strategy. *J Med Virol*. 2020;0–3. [Ahead of print, published online Apr 21, 2020]. doi:10.1002/jmv.25914
83. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954. doi:10.1016/j.psychres.2020.112954

84. Yin Q, Sun Z, Liu T, Ni X, Deng X, Jia Y et al. Posttraumatic stress symptoms of health care workers during the corona virus disease 2019. *Clin Psychol Psychother.* 2020;27(3):384–395. doi:10.1002/cpp.2477
85. Zhou Y, Yang Y, Shi T, Song Y, Zhou Y, Zhang Z et al. Prevalence and demographic correlates of poor sleep quality among frontline health professionals in Liaoning province, China during the COVID-19 outbreak. *Front Psychiatry.* 2020;11:1–6. doi:10.3389/fpsy.2020.00520
86. Emerson KG. Coping with being cooped up: Social distancing during COVID-19 among 60 + in the United States. *Pan Am J Public Health.* 2020;44:e81. doi:10.26633/RPSP.2020.81
87. Yuan S, Liao Z, Huang H, Jiang B, Zhang X, Wang Y et al. Comparison of the indicators of psychological stress in the population of hubei province and non-endemic provinces in China during two weeks during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in february 2020. *Med Sci Monit.* 2020;26:1–10. doi:10.12659/MSM.923767
88. Gualano MR, Moro G Lo, Voglino G, Bert F, Siliquini R. Effects of COVID-19 lockdown on mental health and sleep disturbances in Italy. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(13):4779. doi:10.3390/ijerph17134779
89. Zhao X, Lan M, Li H, Yang J. Perceived stress and sleep quality among the non-diseased general public in China during the 2019 coronavirus disease: a moderated mediation model. *Sleep Med.* 2020. [Ahead of print, published online May 21, 2020]. doi:10.1016/j.sleep.2020.05.021
90. Guo J, Feng XL, Wang XH, van IJzendoorn MH. Coping with COVID-19: Exposure to COVID-19 and negative impact on livelihood predict elevated mental health problems in chinese adults. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(11):1–18. doi:10.3390/ijerph17113857
91. Zhang Y, Zhang H, Ma X, Di Q. Mental health problems during the COVID-19 pandemics and the mitigation effects of exercise: A longitudinal study of college students in China. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(10):3722. doi:10.3390/ijerph17103722
92. Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z et al. Survey of insomnia and related social psychological factors among medical staff involved in the 2019 novel coronavirus disease outbreak. *Front in Psychiatry.* 2020;11:1–9. doi:10.3389/fpsy.2020.00306
93. Li X, Yu H, Bian G, Hu Z, Liu X, Zhou Q et al. Prevalence, risk factors, and clinical correlated of insomnia in volunteer and at home medical staff during the COVID-19. *Brain Behav Immunity.* 2020;87:140–141. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.008
94. Xue Z, Lin L, Zhang S, Gong J, Liu J, Lu J. Sleep problems and medical isolation during the SARS-CoV-2 outbreak. *Sleep Med.* 2020;70:112–115. doi:10.1016/j.sleep.2020.04.014
95. Lin L, Wang J, Ou-yang X, Miao Q, Chen R, Liang F et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2020;18–24. doi:10.1016/j.sleep.2020.05.018
96. Li DJ, Ko NY, Chen YL, Wang PW, Chang YP, Yen CF et al. COVID-19-related factors associated with sleep disturbance and suicidal thoughts among the taiwanese public: a Facebook Survey. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(12):4479. doi:10.3390/ijerph17124479
97. Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Fernandez F, Grandner MA, Dailey NS. Suicidal ideation during the COVID-19 pandemic: The role of insomnia. *Psychiatry Res.* 2020;290:113134. doi:10.1016/j.psychres.2020.113134
98. Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, Papadopoulou K, Papageorgiou G, Parlapani E et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res.* 2020;289:113076. [Ahead of print, published online May 12, 2020]. doi:10.1016/j.psychres.2020.113076
99. Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, Kousouri M. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Res.* 2020;290:113128. doi:10.1016/j.psychres.2020.113128
100. Yang L, Yu Z, Xu Y, Liu W, Liu L, Mao H. Mental status of patients with chronic insomnia in China during COVID-19 epidemic. *Intern J Soc Psychiatry.* 2020; 20764020937716. [Ahead of print, published online May 26, 2020]. doi:10.1177/0020764020937716.
101. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020;18(1):229. doi:10.1186/s12967-020-02399-5
102. Antunes R, Frontini R, Amaro N, Salvador R, Matos R, Morouço P et al. Exploring lifestyle habits, physical activity, anxiety and basic psychological needs in a sample of portuguese adults during COVID-19. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(12):4360. doi:10.3390/ijerph17124360
103. Roy D, Tripathy S, Kumar S, Sharma N. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatry.* 2020;51:102083. doi:10.1016/j.ajp.2020.102083
104. Nalleballe K, Reddy S, Sharma R, Dandu V. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immunity.* 2020. [Ahead of print, published online Jun 17, 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.06.020
105. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immunity.* 2020. [Ahead of print, published online May 19, 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.037
106. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immunity.* 2020. [Ahead of print, published online May 8, 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.026
107. Jahrami H, Bahammam AS, Algahtani H, Ebrahim A, Faris M, Aleid K et al. The examination of sleep quality for frontline healthcare workers during the outbreak of COVID-19. Request PDF. 2020;1–9. [Ahead of print, published online Jun 26, 2020]. doi:10.1007/s11325-020-02135-9
108. Zhuo K, Gao C, Wang X, Zhang C, Wang Z. Stress and sleep: a survey based on wearable sleep trackers among medical and nursing staff in Wuhan during the COVID-19 pandemic. *General Psychiatry.* 2020;33: e100260. doi:10.1136/gpsych-2020-100260
109. Анищенко Л.Н., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В. Перспективы биорадиолокационного мониторинга сна в условиях самоизоляции. Артериальная гипертензия. 2020;26:230–233. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-230-233. [Anishchenko LN, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev Yu V. Benefits of bioradar sleep monitoring in self-isolation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26:230–233. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-230-233. In Russian].
110. Patel SR, Donovan LM. The COVID-19 pandemic presents an opportunity to reassess the value of polysomnography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;1–8. [Ahead of print, published online Jun 8, 2020]. doi:10.1164/rccm.202005-1546ED
111. Barber I. Sleep in a time of pandemic — A position statement from the national sleep foundation. *Sleep Health.* 2020;1. [Ahead of print, published online May 16, 2020]. doi:10.1016/j.sleh.2020.05.003.
112. Crew EC, Baron KG, Grandner MA, Ievers-Landis CE, McCrae CS, Nadorff MR et al. The Society of Behavioral Sleep Medicine (SBSM) COVID-19 Task Force: objectives and summary recommendations for managing sleep during a pandemic. *Behav Sleep Med.* 2020;18:1–3. [Ahead of print, published online Jun 13, 2020]. doi:10.1080/15402002.2020.1776288

113. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavrilloff D, Holzinger B et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res.* 2020; e13052. [Ahead of print, published online April 4, 2020]. doi:10.1111/jsr.13052
114. Singh M, Sharda S, Gautam M, Hawa R. Optimal sleep health among frontline healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2020;1–4. [Ahead of print, published online May 18, 2020]. doi:10.1007/s12630-020-01716-2
115. Simpson N, Manber R. Treating insomnia during the COVID-19 pandemic: observations and perspectives from a Behavioral Sleep Medicine Clinic. *Behav Sleep Med.* 2020;18(4):1–3. doi:10.1080/15402002.2020.1765781
116. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse DJ et al. Joint consensus statement of the American Academy of sleep medicine and sleep research society. *Sleep.* 2015;38(6):1161–1183. doi:10.5665/sleep.4716
117. Ballesio A, Lombardo C, Lucidi F, Violani C. Caring for the carers: Advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. *J Sleep Res.* 2020;1–9. [Ahead of print, published online Jun 8, 2020]. doi:10.1111/jsr.13096
118. Wiwanitkit V. Delirium, sleep, COVID-19 and melatonin. *Sleep Med Rev.* 2020. [Ahead of print, published online 27 May 2020]. doi:10.1016/j.sleep.2020.05.028
119. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* 2020;250:117583. doi:10.1016/j.lfs.2020.117583.
120. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Intern Rev Immunol.* 2020;0:1–10. [Ahead of print, published online Apr 29, 2020] doi:10.1080/08830185.2020.1756284
121. García IG, Rodríguez-Rubio M, Mariblanca AR, de Soto LM, García LD, Villatoro JM et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):466. doi:10.1186/s13063-020-04436-6
122. Huang Y, Zhao N. Chinese mental health burden during the COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatry.* 2020;51:102052. [Ahead of print, published online Apr 14, 2020] doi:10.1016/j.ajp.2020.102052
123. Wang S, Xie L, Xu Y, Yu S, Yao B, Xiang D. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occupational Med (Oxford, England).* 2020;2–7. [Ahead of print, published online May 6, 2020]. doi:10.1093/occmed/kqaa074
124. Tang W, Hu T, Hu B, Jin C, Wang G, Xie C. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affective Disord.* 2020;274:1–7. doi:10.1016/j.jad.2020.05.009
125. Zachary Z, Forbes B, Lopez B, Pedersen G, Welty J, Deyo A et al. Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obesity Res Clin Practice.* 2020;14(3):210–216. doi:10.1016/j.orcp.2020.05.004
126. Suso-Ribera C, Martin-Brufau R. How much support is there for the recommendations made to the general population during confinement? A Study during the first three days of the COVID-19 quarantine in Spain. *Intern J Environment Res Public Health.* 2020;17(12):4382. doi:10.3390/ijerph17124382
127. Killgore WDS, Taylor EC, Cloonan SA, Dailey NS. Psychological resilience during the COVID-19 lockdown. *Psychiatry Res.* 2020;291:113216. doi:10.1016/j.psychres.2020.113216
128. Zhou Q, Hu Z, Bian G, Yu H, Li X, Lu Y et al. Mental health and psychosocial function of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Clin Transl Med.* 2020;1–5. doi:10.1002/ctm2.103
129. Guerrero MD, Vanderloo LM, Rhodes RE, Faulkner G, Moore SA, Tremblay MS. Canadian children's and youth's adherence to the 24-h movement guidelines during the COVID-19 pandemic: A decision tree analysis. *J Sport Health Sci.* 2020. [Ahead of print, published online 7 Jun 2020] doi:10.1016/j.jshs.2020.06.005
130. Huckins JF, DaSilva AW, Wang W, Hedlund E, Rogers C, Nepal SK et al. Mental health and behavior during the early phases of the COVID-19 pandemic: a longitudinal mobile smartphone and ecological momentary assessment study in college students (Preprint). *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e20185.

Информация об авторах

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7585–601, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7408–9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Шумейко Анастасия Александровна — лаборант-исследователь группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кучеренко Наталья Григорьевна — кандидат медицинских наук, руководитель Центра респираторной терапии и сомнологии ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского СЗГМУ им. И. И. Мечникова, e-mail: nataliadoc@mail.ru;

Бибех Антон Николаевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского СЗГМУ им. И. И. Мечникова; врач-терапевт ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России, e-mail: vizer3@yandex.ru;

Горелов Александр Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, главный терапевт, заведующий терапевтическим отделением ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского СЗГМУ им. И. И. Мечникова, e-mail: prof.gorelov@mail.ru;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ИЭФБ им. И. М. Сеченова РАН, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: sviryaev_yuv@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Almazov

АО «Сервьер», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru
 Медицинский отдел для специалистов здравоохранения