

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2024 год

• **Архивъ
внутренней
медицины** •

**The Russian Archives
of Internal Medicine**

TOM 14

№ 4

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Учредитель и издатель

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

Генеральный директор

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 19.07.2024 года
Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2024-4



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АВГУСТ 2024 (№ 4(78))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

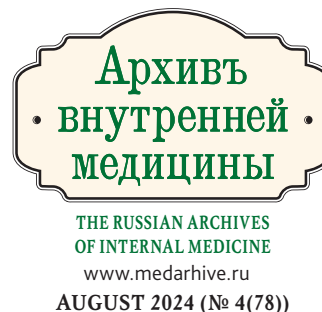
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 19.07.2024
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2024-4

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

О.Н. Антропова, А.А. Ефремушкина
Постпрандиальная гипотензия у пожилых пациентов: патофизиология, диагностика
и меры профилактики 245

Обзорные статьи

А.В. Ягода, П.В. Корой, Л.С. Байсаева, Т.Р. Дудов
Тромбоз воротной вены при циррозе печени. Часть 2: лечение, первичная и вторичная
профилактика 251

Оригинальные статьи

*Д. Загулова, Ю.В. Колобовникова, Н.В. Позднякова,
А.Т. Манишарипова*
Принятие мобильного здравоохранения пациентами с сердечно-сосудистыми
заболеваниями: структурная модель использования медицинских приложений 260

*Д.А. Мармалюк, Г.Е. Рунова, И.В. Глинкина,
В.В. Фадеев*
Статус витамина D у жителей Российской Федерации, его возрастные особенности
и взаимосвязь с уровнем паратиреоидного гормона 276

Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, Г.П. Арутюнов
Разработка и валидация опросника для оценки уровня потребления соли у взрослого
населения Москвы и Московской области при помощи методов машинного обучения 284

*А.А. Карасева, А.Д. Афанасьева, Е.В. Гарбузова,
А.А. Кузнецов, Ю.Ю. Палехина, Ю.В. Щепина,
В.С. Шрамко, И.И. Логвиненко, Ю.И. Рагино*
Степени тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19
и их ассоциации с основными факторами риска хронических неинфекционных
заболеваний 298

Разбор клинических случаев

*Е.В. Волошинова, И.Ю. Хоркина, А.М. Дзюбан,
Е.В. Яковлева*
Системный амилоидоз с поражением сердца: особенности течения и трудности
диагностики 312

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

O.N. Antropova, A.A. Efremushkina
Postprandial Hypotension in Elderly Patients: Pathophysiology, Diagnosis
and Prevention Measures 245

REVIEW ARTICLES

A.V. Yagoda, P.V. Koroy, L.S. Baisaeva, T.R. Dudov
Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 2: Treatment, Primary
and Secondary Pre-vention 251

ORIGINAL ARTICLE

*D. Zagulova, J.V. Kolobovnikova, N.V. Pozdnyakova,
A.T. Mansharipova*
Acceptance of Mhealth by Patients with Cardiovascular Diseases:
the Structural Model of Health Applications Use 260

*D.A. Marmalyuk, G.E. Runova, I.V. Glinkina,
V.V. Fadeyev*
Vitamin D Status Among Residents of the Russian Federation and Its Relation
with Age and Parathyroid Hormone 276

D.O. Dragunov, A.V. Sokolova, G.P. Arutjunov
Development and Validation of a Questionnaire to Assess the Level of Salt Intake
in the Adult Population of the Russian Federation Using Machine Learning Methods 284

*A.A. Karaseva, A.D. Afanaseva, E.V. Garbuzova,
A.A. Kuznetsov, Yu.Y. Palekhina, Yu.V. Shchepina,
V.S. Shramko, I.I. Logvinenko, Yu.I. Ragino*
Severity of Postcovid Syndrome in Convalescent Covid-19 and Their Association
with the Main Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases 298

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*E.V. Voloshinova, I. Yu. Khorkina, A. M. Dzuban,
E.V. Yakovleva*
Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course
and Diagnostic Difficulties 312

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-245-250

УДК 616.12-008.331.4-084-053.9

EDN: LPBEKW

**О.Н. Антропова, А.А. Ефремушкина**

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

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

O.N. Antropova, A.A. Efremushkina

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Postprandial Hypotension in Elderly Patients: Pathophysiology, Diagnosis and Prevention Measures

Резюме

Постпрандиальная гипотензия (ППГ) является важным, но недостаточно распознаваемым состоянием, возникающим в результате неадекватной компенсаторной реакции сердечно-сосудистой системы на индуцированное приемом пищи висцеральное скопление крови. ППГ признана важной клинической проблемой поскольку имеет высокую распространенность в популяции старшей возрастной группы и связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений и гериатрических синдромов. Возможные патофизиологические механизмы ППГ: повышенный висцеральный кровоток; ослабление барорефлекторной функции из-за нарушений, связанных с возрастом или вегетативной дисфункцией; неадекватная активация симпатических нервов; нарушение регуляции вазоактивных кишечных пептидов; инсулин-опосредованная вазодилатация. Опрос о симптомах гипотонии после приема пищи и снижение систолического артериального давления (АД) на ≥ 20 мм рт. ст. через 15–60 минут после еды имеет первостепенное значение для постановки диагноза ППГ. Одной из основных стратегий профилактики ППГ является снижение растяжения желудка (небольшие порции пищи и более частое питание), отдых лежа на спине после еды, употребление достаточного количества воды. Ходьба после приема пищи, по-видимому, также помогает восстановить АД после еды. Необходимо проявлять осторожность при назначении белковых добавок у пожилых людей, модифицировать диету путем замены высокопитательных подсластителей низкокалорийными (d-ксилоза, ксилит, эритрит, мальтоза, мальтодекстрин и тагатаза). Метформин или акарбоза модулируют сердечно-сосудистую реакцию у пациентов с сахарным диабетом, уменьшают постпрандиальную гипотензию. Таким образом, ППГ является достаточно распространенным и клинически значимым феноменом у пожилых больных. Повышение информированности врачей о патофизиологии и методах диагностики, профилактики позволит повысить эффективность и безопасность ведения гериатрических пациентов.

Ключевые слова: *постпрандиальная гипотензия, патофизиология, пожилой пациент, профилактика падений*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.05.2024 г.

Принята к публикации 20.06.2024 г.

Для цитирования: Антропова О.Н., Ефремушкина А.А. ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 245-250. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-245-250. EDN: LPBEKW

Abstract

Postprandial hypotension (PPH) is an important but underrecognized condition resulting from an inadequate compensatory cardiovascular response to meal-induced visceral blood pooling. PPG is recognized as an important clinical problem because it has a high prevalence in the older age group and is associated with the development of cardiovascular complications and geriatric syndromes. Possible pathophysiological mechanisms of PPG: increased visceral blood flow; weakening of baroreflex function due to disorders associated with age or autonomic dysfunction; inappropriate activation of sympathetic nerves; dysregulation of vasoactive intestinal peptides; insulin-mediated vasodilation. Ask about symptoms of postprandial hypotension and a decrease in systolic blood pressure (BP) of ≥ 20 mm Hg. Art. 15–60 minutes after eating is of paramount importance for making a diagnosis of PPG.

One of the main strategies for preventing PPG is to reduce gastric distension (small meals and more frequent meals), resting on your back after eating, and drinking enough water. Walking after eating also appears to help restore blood pressure after eating. Caution should be exercised when prescribing protein supplements in the elderly, modifying the diet by replacing high-nutrient sweeteners with low-calorie sweeteners (d-xylose, xylitol, erythritol, maltose, maltodextrin, and tagatose). Metformin or acarbose modulates the cardiovascular response in patients with diabetes mellitus and reduces postprandial hypotension. Thus, PPG is a fairly common and clinically significant phenomenon in elderly patients. Increasing the awareness of doctors about pathophysiology and methods of diagnosis and prevention will improve the efficiency and safety of managing geriatric patients.

Key words: *postprandial hypotension, pathophysiology, elderly patient, prevention of falls*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.05.2024

Accepted for publication on 20.06.2024

For citation: Antropova O.N., Efremushkina A.A. Postprandial Hypotension in Elderly Patients: Pathophysiology, Diagnosis and Prevention Measures. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 245-250. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-245-250. EDN: LPBEKW

АД — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ППГ — постпрандиальная гипотензия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГИР — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид

Введение

Постпрандиальная гипотензия (ППГ), характеризующаяся как падение систолического артериального давления (САД) ≥ 20 мм рт.ст. после еды, является важным, но недостаточно распознаваемым состоянием, возникающим в результате неадекватной компенсаторной реакции сердечно-сосудистой системы на индуцированное приемом пищи висцеральное скопление крови.

ППГ признана важной клинической проблемой с высокой распространенностью в популяции старшей возрастной группы [1, 2]. ППГ встречается у 24–33 % пожилых людей, находящихся в домах престарелых, у 67 % гериатрических пациентов и, примерно, у 50 % людей, страдающих необъяснимыми обмороками [3]. Среди стационарных пациентов распространенность ППГ составила 30,4 % [4]. Метаанализ (2024) с включением данных от 3021 участников выявил распространенность ППГ среди пожилых людей в 40,5 % [5]. ППГ особенно часто встречается при состояниях, связанных с вегетативной дисфункцией. Например, при сахарном диабете 2 типа (СД) [6], распространенность ППГ, по видимому, выше, чем ортостатической гипотензии [7].

Некоторые работы предположили связь между ППГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью [8]. Проспективное исследование, проведенное у пациентов пожилого возраста с АГ, показало, что у 83 % госпитализированных пациентов с эпизодами ППГ наблюдается цереброваскулярное повреждение [9]. В проспективном 36-месячном исследовании показана связь между ППГ с развитием новых ССЗ (скорректированный коэффициент риска 11,18, 95 % доверительный интервал 2,43–51,38, $p = 0,002$), которая сохранялась даже после учета других переменных [4]. Максимальное снижение постпрандиального артериального давления (АД) является независимым предиктором последующих падений, обмороков, новых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и инсульт) и общей смертности [10, 11]. В когортном исследовании 401 пожилого пациента с амбулаторной АГ у 72,8 % было обнаружено ППГ,

а падение АД после завтрака было самым сильным предиктором смертности в этой когорте [10].

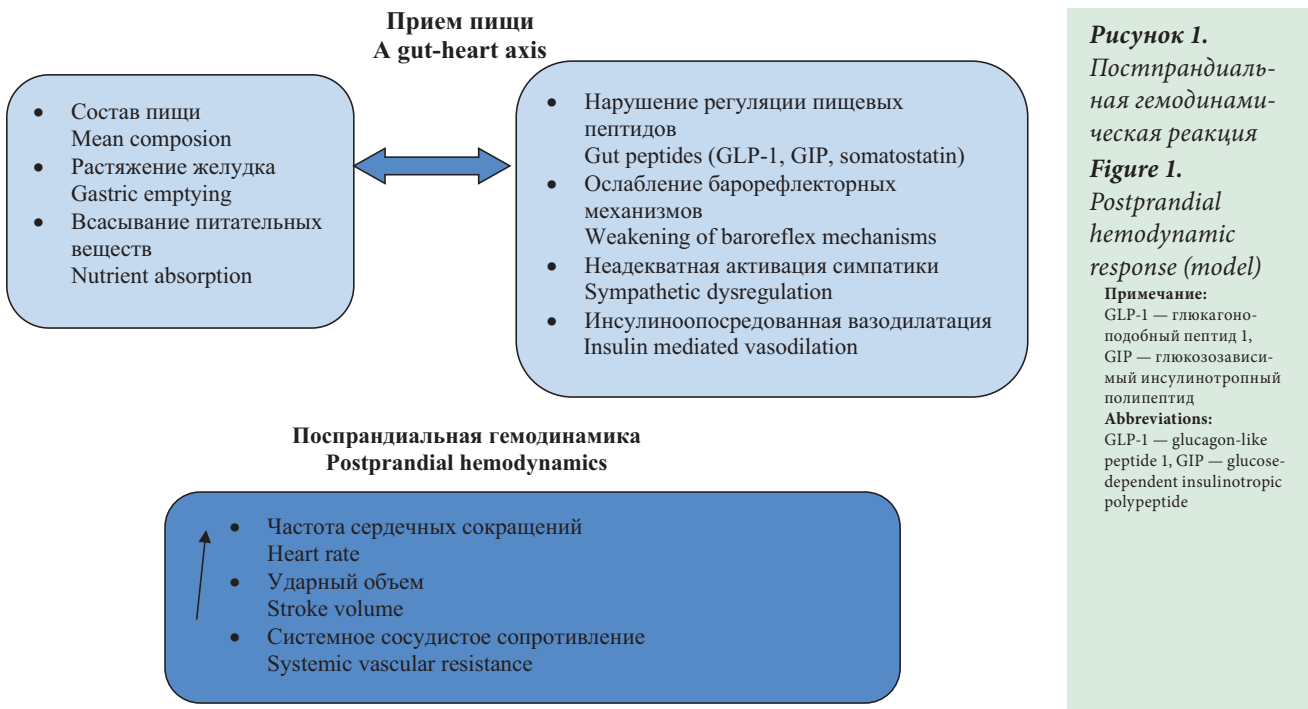
Методология поиска литературы

По базам данных PubMed на русском и английском языках велся полнотекстовый поиск (автоматизированный поиск документов, при котором поиск ведётся не по именам документов, а по их содержанию, всему или существенной части) по ключевым словам (постпрандиальная гипотензия, пожилой пациент, патогенез, факторы риска постпрандиальной гипотензии) с ограничением срока давности 5 лет (исключались дубликаты публикаций и неполнотекстовые статьи).

Патофизиология ППГ

Патофизиология ППГ многофакторна и до конца не изучена. Возникновение ППГ отражает неадекватную сердечно-сосудистую реакцию в ответ на прием пищи, что является результатом сложных взаимодействий между поступившими питательными веществами и желудочно-кишечным трактом. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что желудочно-кишечные факторы, включая состав пищи, скорость доставки питательных веществ в тонкую кишку (т. е. опорожнение желудка), всасывание питательных веществ являются неотъемлемой частью реакции постпрандиального артериального давления. Возможные механизмы ППГ (рис. 1):

1. повышенный висцеральный кровоток;
2. ослабление барорефлекторной функции из-за нарушений, связанных с возрастом или вегетативной дисфункцией;
3. неадекватная активация симпатических нервов;
4. нарушение регуляции вазоактивных кишечных пептидов;
5. инсулин-опосредованная вазодилатация.



После еды происходит удвоение кровотока по верхней брыжеечной артерии, а у здоровых молодых лиц с сохраненной барорефлекторной функцией увеличение висцерального кровотока сопровождается сопутствующим увеличением частоты сердечных сокращений, периферического сосудистого сопротивления, ударного объема и сердечного выброса. У пациентов с ППГ эти компенсаторные реакции неадекватны, постпрандиальное падение АД сильнее, когда опорожнение желудка происходит быстрее [18], тогда как растяжение желудка ослабляет ППГ как у здоровых молодых, так и у пожилых [19]. Падение системного объема крови вследствие висцеральной вазодилатации обычно компенсируется сочетанием увеличения сердечного выброса за счет увеличения частоты сердечных сокращений и/или ударного объема и увеличения системного сосудистого сопротивления [8]. Кардиоваскулярная реакция на прием пищи затрагивает многочисленные нейрогормональные механизмы. Вздутие желудка при приеме пищи запускает «гастроваскулярный рефлекс», включающий стимуляцию секреции норадреналина, который усиливает симпатическую нервную активность. Этот ответ часто притупляется у пожилых людей, особенно у пациентов с ППГ. Модуляция секреции или передачи сигналов этих кишечных пептидов может оказывать глубокое влияние на реакцию артериального давления на прием пищи, обеспечивая потенциально новые цели для лечения ППГ [9].

Патофизиология ППГ включает симпатическую дисфункцию, связанную с вегетативной нейропатией (например, при болезни Паркинсона, СД и сердечной недостаточности) и приводящую к ослабленному барорецепторному рефлексу. Эти пациенты не способны увеличивать частоту сердечных сокращений в ответ на резкое падение АД при усилении висцерального кровотока в результате расширения сосудов органов желудочно-кишечного тракта после еды [20].

Кишечные пептиды, особенно GLP-1, GIP и соматостатин, могут оказывать глубокое влияние на постпрандиальные гемодинамические реакции [21]. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина, ингибирует секрецию глюкагона и замедляет опорожнение желудка. Было показано, что острая инфузия GLP-1 ослабляет падение АД после перорального или интродуоденального введения глюкозы.

Генетическая предрасположенность к постпрандиальной дисрегуляции АД остается плохо изученной. Хотя некоторые исследования показали связь между полиморфизмом генов бета-адренергических рецепторов и ортостатической дисрегуляцией АД у пациентов с АГ [22], необходимы дополнительные исследования для характеристики любой генетической предрасположенности, связанной с ППГ.

Диагностика ППГ

Опрос о симптомах гипотонии после приема пищи имеет первостепенное значение для правильной постановки диагноза ППГ. Хотя у многих пациентов ППГ может протекать бессимптомно, наиболее распростра-

ненными признаками и симптомами ППГ являются двигательная слабость, головокружение, бред, обмороки, падения, стенокардия, тошнота и нарушения зрения, также могут быть неспособны ходить или стоять после еды [22]. Описаны транзиторные ишемические атаки у пожилых пациентов, у которых наблюдалось значительное постпрандиальное снижение АД, причем симптомы часто исчезали, когда АД возвращалось к норме. Церебральные симптомы зависят от характеристик церебральной гипоперфузии [3].

Диагностику ППГ предпочтительно проводить с помощью амбулаторного мониторингирования АД. Определяется исходное АД и частота сердечных сокращений перед приемом пищи (после пяти минут отдыха), затем измеряют АД и частоту сердечных сокращений каждые 10 минут в течение примерно двух часов. Диагностическое снижение АД (падение САД на ≥ 20 мм рт. ст.) обычно распознается через 15 минут после еды у 15% пациентов с ППГ; у 70% пациентов — через 30-60 минут. Никаких ограничений в пище или ее калорийности в процедуре тестирования нет, но может быть предпочтительнее использовать тестовые блюда с низким содержанием углеводов из-за влияния инсулин-индуцированной реактивной гипогликемии. Внутриндивидуальная воспроизводимость ППГ оказывается относительно высокой; поэтому один тест достаточен для диагностики состояния. Диагностические процедуры, выполняемые по утрам, могут быть более продуктивными [22].

Факторы риска ППГ:

1. Показано, что задержка опорожнения при умеренном растяжении желудка приводит к 200% увеличению активности симпатической нервной системы [23]. Такое усиление симпатической передачи сигналов может быть эффективным для поддержания постпрандиального АД. Обильный прием пищи с большей вероятностью приведет к значительному снижению АД, чем небольшой прием пищи.

2. Гиповолемия у пожилых может предрасполагать пациентов к ППГ.

3. Реакция АД на прием подсластителей обычно не изменяется у здоровых молодых людей, однако у пожилых глюкоза вызывает наибольшее снижение постпрандиального АД, тогда как реакция на сахарозу менее выражена [24].

4. Стратегия, которая все чаще применяется для предотвращения или лечения недостаточного питания, потери веса и саркопении у пожилых людей, заключается в увеличении потребления высокоэнергетических, богатых белком добавок [18]. Пероральный прием сывороточного белка или добавок, богатых сывороточным белком, может снизить АД до такой степени, что у некоторых пожилых людей может привести к риску падения. Гипотензивное действие белка, вероятно, опосредовано аминокислотами, образующимися в процессе пищеварения, что объясняет латентный период и время начала изменений АД и ЧСС после белковых нагрузок. Прием 70 г напитка сывороточного протеина связан со значительным снижением АД у здоровых

пожилых мужчин; у большинства исследованных мужчин старшего возраста наблюдалось снижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. или более, причем наибольшее снижение наблюдалось через 2–3 часа после приема напитка [25]. Неясно, является ли гипотензивный эффект напитков из сывороточного протеина дозозависимым у пожилых людей и вызывают ли дозы сыворотки менее 70 г существенное снижение АД [25].

Профилактика ППГ

Важно отметить, что в настоящее время отсутствует эффективная и безопасная стратегия управления ППГ [6, 26]. Тем не менее предложены несколько методов, потенциально способных снизить риск развития ППГ:

1. Одной из основных стратегий лечения является снижение растяжения желудка, чтобы задержать попадание продуктов пищеварения в тонкий кишечник. Меньшие порции еды были связаны со снижением постпрандиального АД на 11–20 мм рт. ст. [23]. Поэтому целесообразно регулировать потребление пищи пациентами с ППГ, используя небольшие порции и более частое питание.

2. Пациентам с симптомами также следует отдыхать, лежа на спине после еды, поскольку стояние или сидение имеют тенденцию оказывать дополнительный гипотензивный эффект [9].

3. Употребление достаточного количества воды также способствуют защитному растяжению желудка и замедлению его опорожнения: употребление 350–480 мл воды приводит к повышению АД на 20 мм рт. ст. у пациентов с вегетативной недостаточностью [13].

4. У пожилых пациентов, которые принимали 60 мг кофеина (в виде чая или кофе) пять раз в день, определено увеличение САД на 4 мм рт. ст. при отсутствии влияния на исходное систолическое АД [13].

5. Ходьба, по-видимому, помогает восстановить АД после еды. Среднее артериальное давление увеличилось на 18 ± 4 мм рт.ст. во время тренировки после приема пищи, но снижалось через 10 минут до уровня перед тренировкой [24]. Это говорит о том, что физические упражнения после еды могут быть полезны для профилактики ППГ.

6. Возможно, необходимо проявлять осторожность при назначении белковых добавок у пожилых людей, проводить мониторинг гемодинамики. Следует рекомендовать меры (например, уход в положении стоя) для уменьшения вредных последствий чрезмерного снижения АД после приема пищи. Модификация диеты путем замены высокопитательных подсластителей (глюкозы, фруктозы и сахарозы) низкокалорийными (d-ксилоза, ксилит, эритрит, мальтоза, мальтодекстрин и тагатаза) и некалорийными подсластителями может быть простой и эффективной стратегией лечения ППГ.

7. Метформин модулирует сердечно-сосудистую реакцию на интрадуоденальную глюкозу у пациентов с СД2, уменьшает постпрандиальную гипотензию. Механизмы, с помощью которых метформин ослабляет гипотензию в ответ на пероральную глюкозу еще предстоит определить [27].

8. Было показано, что меры, замедляющие опорожнение желудка, например, совместный прием пищевых волокон или акарбоза, ослабляют падение САД в ответ на углеводную пищу у «здоровых» пожилых людей и пациентов с СД2 [28]. Данные метаанализа (Wang B., 2021) показывают, что акарбоза ослабляет падение постпрандиального систолического и диастолического АД и, следовательно, эффективна в предотвращении ППГ. Акарбоза действует, ингибируя ферменты, необходимые для переваривания углеводов, и тем самым уменьшая поступление углеводных продуктов в двенадцатиперстную кишку, потенциально замедляет опорожнение желудка. Кроме того, ингибирование ферментов переваривания углеводов в желудке снижает высвобождение желудочно-кишечных пептидов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, который опосредует висцеральную вазодилатацию [29].

Заключение

Вопреки бытующим в общемедицинской среде представлениям, феномен падения АД, наблюдаемый после приема пищи, — это достаточно часто встречающееся явление, особенно в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. ППГ является клинически значимым состоянием, связанным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и гериатрических синдромов (в том числе риском падений, остеопорозом, саркопенией). Эпидемиологические данные свидетельствуют и низкой выявляемости ППГ в клинической практике, в то же время ее диагностика достаточно проста с учетом повсеместного внедрения методов амбулаторного измерения артериального давления. Повышение информированности врачей о патофизиологии и методах диагностики, профилактики позволит повысить эффективность и безопасность ведения гериатрических пациентов. Знание современных представлений о профилактике и учет соответствующих индивидуальных особенностей пациента позволят существенно повысить клиническую эффективность и безопасность антигипертензивной терапии и улучшить качество жизни гериатрических пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Антропова О.Н.: разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Ефремушкина А.А.: разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Antropova O.N.: development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Efremushkina A.A.: development of the concept, search for literary sources, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/ References:

- Borg M.J., Xie C., Rayner C.K. et al. Potential for Gut Peptide-Based Therapy in Postprandial Hypotension. *Nutrients* 2021; 13: 2826. doi: 0.3390/nu13082826.
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А. и др. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: клиническая характеристика и качество лечения (по данным национального регистра артериальной гипертензии). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 34(3): 73–86. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86.
- Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A. et al. Arterial hypertension in elderly and senile patients: clinical characteristics and treatment quality (according to the national register of arterial hypertension). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 34(3):73–86. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86 [in Russian].
- Jang A. Postprandial hypotension as a risk factor for the development of new cardiovascular disease: a prospective cohort study with 36-month follow-up in community-dwelling elderly people. *J Clin Med*. 2020; 9:345. doi: 10.3390/jcm9020345.
- Basile G., Quattropani M.C., Sardella A. et al. Postprandial Hypotension and Impaired Postprandial Sustained and Selective Attention in Older Inpatients: Is There a Link? *J Am Med Dir Assoc*. 2023; Jul;24(7):1082–1087. doi: 10.1016/j.jamda.2023.03.023.
- Huang L., Li S., Xie X. et al. Prevalence of postprandial hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis *Age and Ageing* 2024; 53: 1–9. doi: 10.1093/ageing/afae022
- Jones K.L., Rigda R.S., Madeline D.M. et al. Effects of lixisenatide on postprandial blood pressure, gastric emptying and glycaemia in healthy people and people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; May 21(5):1158–1167. doi: 10.1111/dom.13633.
- Hermush V., Beloy M., Liobeb S. et al. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005; 53:1313–1320. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53415.x.
- Kim M.J., Farrell J. Orthostatic hypotension: a practical approach. *Am Fam Physician*. 2022; 1:3 9–49. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0100/p39.html>.
- Zanasi A., Tincan, E.; Evandri V. et al. Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients. *J. Hypertens*. 2012; 30: 2125–2132. doi: 10.1097/HJH.0b013e328357f16d.
- Nguyen T.A.N., Ali Abdelhamid Y., Weinel, L.M. et al. Postprandial hypotension in older survivors of critical illness. *J Crit Care Actions*. 2018; Jun 45: 20–26. doi: 10.1016/j.jccr.2018.01.012.
- Jones K. L., Rigda R.S., Madeline D.M. et al. Effects of lixisenatide on postprandial blood pressure, gastric emptying and glycaemia in healthy people and people with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(5): 1158–1167. doi: 10.1111/dom.13633. Epub 2019 Feb 14.
- Pham H., Phillips L.K., Jones K.L. Acute effects of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on Postprandial Blood Pressure. Received: 24 June 2019; Accepted: 20 July 2019; Published: 25 July 2019. doi: 10.3390/nu11081717.
- Xie C., Wang X., Jones K.L. et al. Comparative Effects of Intraduodenal Glucose and Fat Infusion on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. *Front Nutr*. 2020; 7: 582. Published online 2020 Nov 9. doi: 10.3389/fnut.2020.582314
- Wu T., Rayner C.K., Horowitz M. Inter-regulation of gastric emptying and incretin hormone secretion: Implications for postprandial glycemic control. *iomark Med*. 2016 Nov; 10(11):1167–1179. doi: 10.2217/bmm-2016-0164.
- Trahair L.G., Horowitz M., Jones K.L. Postprandial Hypotension Is Associated With More Rapid Gastric Emptying in Healthy Older Individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2015, 16, 521–523. doi: 10.1016/j.jamda.2015.01.097. Epub 2015 Mar 10.
- Zhang X., Jones K.L., Horowitz M. et al.. Effects of Proximal and Distal Enteral Glucose Infusion on Cardiovascular Response in Health and Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020, 105, 2877–2884. doi: 10.1210/clinem/dgaa341.
- Pham H., Phillips L., Trahair L. et al. Longitudinal changes in the blood pressure responses to, and gastric emptying of, an oral glucose load in healthy older subjects. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2019 doi: 10.1093/gerona/glz014.
- Giezenaar C., Oberoi A., Jones K.L. Effects of age on blood pressure and heart rate responses to whey protein in younger and older men. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:1291–1299. doi: 10.1111/jgs.17083.
- Pavelić A., Krbot Skorić M., Crnošija L. et al. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2017; 27:263–271. doi: 10.1007/s10286-017-0440-8.
- Heimbürger S.M., Bergmann N.C., Augustin R. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides* 2020; 25:170–174. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170174.
- Awosika A., Adabanya U., Millis R.M. et al. Postprandial Hypotension: An Underreported Silent Killer in the Aged. *Cureus* 15(2):e35411. doi: 10.7759/cureus.35411.
- Shibao C.A., Biaggioni I. Management of orthostatic hypotension, postprandial hypotension, and supine hypertension. *Semin Neurol*. 2020;40:515–522. doi: 10.1055/s-0040-1713886.
- Nair S., Visvanathan R., Gentilecore D. Intermittent walking: a potential treatment for older people with postprandial hypotension *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:160–164. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.013.
- Giezenaar C., Oberoi A., Jones K.L. et al.. Effects of age on blood pressure and heart rate responses to whey protein in younger and older men. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2021; 69: 1291–1299. doi: 10.1111/jgs.17083/
- Pham H., Holen I.S., Phillips L.K. et al. The Effects of a Whey Protein and Guar Gum-Containing Preload on Gastric Emptying, Glycaemia, Small Intestinal Absorption and Blood Pressure in Healthy Older Subjects. *Nutrients*. 2019; 11: 2666. doi: 10.3390/nu11122666.
- Цыганкова О.В., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году. Об общеизвестном, дискуссионном и неопределенном. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (1): 64–73. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-64-73.
- Tsygankova O.V., Troshina M.S., Lатынцева Л.Д. Hypertension treatment in elderly patients in 2019: well-known, hot-topics and surprises. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; (1): 64–73. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-64-73 [in Russian].
- Borg M.J., Jones K.L., Sun, Z. et. al. Metformin attenuates the postprandial fall in blood pressure in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 May; 21(5):1251–1254. doi: 10.1111/dom.13632.
- Jones K.L., Rigda R.S., Butfield M.D.M. et al. Effects of lixisenatide on postprandial blood pressure, gastric emptying and glycaemia in healthy people and people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2019, 21, 1158–1167. doi: 10.1111/dom.13633.
- Wang B., Zhao J., Zhan Q. et al. Acarbose for postprandial hypotension with glucose metabolism disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 663635. doi: 10.3389/fcvm.2021.663635.

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна  — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: antropovaon@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>

Ефремушкина Анна Александровна — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: sunsun3@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-0739>

Information about the authors

Oksana N. Antropova  — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: antropovaon@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>

Anna A. Efremushkina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice with a course of additional vocational training at the Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: sunsun3@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-0739>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259

УДК 616.329/33-005.1-089

EDN: NVMMVL

**А.В. Ягода¹, П.В. Корой¹, Л.С. Байсаева², Т.Р. Дудов¹**¹ — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь, Россия² — ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 2: ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

A.V. Yagoda¹, P.V. Koroy¹, L.S. Baisaeva², T.R. Dudov¹¹ — Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia² — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 2: Treatment, Primary and Secondary Prevention

Резюме

В большинстве случаев тромбоз воротной вены прогрессирует без лечения, спонтанная реканализация воротной вены развивается у 42 % больных циррозом печени. Существующие стратегии лечения включают назначение антикоагулянтов, проведение интервенционных мероприятий, таких как трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование или эндоваскулярный фибринолиз. Антикоагулянтная терапия имеет определенные трудности у пациентов с циррозом печени из-за сложного профиля гемостаза, склонности как к геморрагиям, так и к гиперкоагуляции. Помимо традиционных антикоагулянтов (препараты гепарина, фондапаринукс, антагонисты витамина К) в последние годы при тромбозе воротной вены широко используются прямые оральные антикоагулянты. Ранее тромбоз воротной вены считался противопоказанием к выполнению трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, в настоящее время метод часто применяется с целью восстановления портального кровотока через шунт и предотвращения повторного тромбоза. Эндоваскулярный фибринолиз по-прежнему остается опцией специализированных центров для «сложных» больных. В случаях повышенного риска венозных тромбозов пациентам с циррозом печени рекомендуется профилактика препаратами низкомолекулярного гепарина или прямыми оральными антикоагулянтами, однако дальнейшие исследования должны уточнить их эффективность в этом аспекте. В обзоре освещены данные об особенностях терапии, первичной и вторичной профилактики тромбоза воротной вены у больных циррозом печени. Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению больных цирротическим тромбозом воротной вены, выбор той или иной стратегии, прежде всего, зависит от индивидуализированной оценки рисков и преимуществ каждого из методов лечения.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, цирроз печени, лечение, антикоагулянты, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, профилактика

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.03.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.04.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Байсаева Л.С. и др. ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 2: ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 251-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259. EDN: NVMMVL

Abstract

In most cases, portal vein thrombosis progresses without treatment; spontaneous recanalization of portal vein develops in 42 % of patients with liver cirrhosis. Effective treatment strategies include administration of anticoagulants, interventional procedures such as transjugular intrahepatic porto-systemic shunt or endovascular fibrinolysis. Anticoagulant therapy has certain difficulties in patients with liver cirrhosis due to the complex profile of hemostasis, a tendency to both hemorrhages and hypercoagulation. In addition to traditional anticoagulants (heparin preparations, fondaparinux, vitamin K antagonists), direct oral anticoagulants have been widely used in recent years for portal vein thrombosis. Previously, portal vein thrombosis was considered a contraindication to performing transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, currently the method is often used to restore portal blood flow through the shunt and prevent repeated thrombosis. Endovascular fibrinolysis is still an option for specialized centers for «difficult» patients. In cases of increased risk of venous thromboembolism, patients with liver cirrhosis are recommended to be prevented with low-molecular-weight heparin or direct oral anticoagulants, but further studies should clarify their effectiveness in this aspect. The review highlights data on the features of therapy, primary and secondary prevention of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Despite the existing clinical recommendations for management of patients with cirrhotic portal vein thrombosis, the choice of a particular strategy primarily depends on an individualized assessment of risks and benefits of each treatment method.

Key words: portal vein thrombosis, liver cirrhosis, treatment, anticoagulants, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, prevention

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.03.2024

Reviewer approved 10.04.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Baisaeva L.S. et al. Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 2: Treatment, Primary and Secondary Prevention. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 251-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259. EDN: NVMMVL

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ДИ — доверительный интервал; МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ТВВ — тромбоз воротной вены; TIPSS — трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt)

Лечение

Естественное течение тромбоза воротной вены (ТВВ) при циррозе печени носит вариабельный характер, эта гетерогенность делает ТВВ уникальным заболеванием среди венозных тромбозов [1]. Спонтанная реканализация воротной вены развивается в среднем в 42 % случаев ТВВ [2-4]. Её частота увеличивается до 70 % при компенсированном циррозе или частичном тромбозе [4], тогда как в случаях декомпенсированного цирроза или у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени, показатели спонтанной реканализации значительно ниже [5]. Препредикторы спонтанного улучшения при тромбозе воротной вены не известны.

У бессимптомных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию печени и имеющих тромбоз небольших внутрипеченочных ответвлений воротной вены или минимальную окклюзию (<50 % просвета вены), как правило, можно ограничиться наблюдением [6, 7].

Вместе с тем у 33-70 % больных циррозом печени тромбоз воротной вены без лечения прогрессирует [3, 8]. Согласно клиническим рекомендациям, решение о необходимости лечения определяется распространенностью тромба, наличием симптомов, необходимостью в трансплантации печени [6, 7, 9, 10]. При подозрении на ишемию кишечника показано раннее начало антикоагулянтной терапии, в этих случаях также рекомендуется консультация хирурга и специалиста по интенсивной терапии и интервенционной радиологии [7].

Появление ТВВ при циррозе влияет на возможность проведения и на результаты трансплантации печени. У кандидатов на трансплантацию необходимо наличие, по меньшей мере, частично реканализированной воротной вены для обеспечения портального притока крови к трансплантату с помощью анастомоза «конец в конец», что снижает послеоперационную заболеваемость и смертность. Если реканализация не достигнута, цель лечения ТВВ заключается в предотвращении распространения тромба, особенно на верхнюю брыжеечную вену [6, 7].

Лечение также рекомендуется проводить пациентам с хроническим окклюзивным ТВВ или с кавернозной трансформацией воротной вены для предотвращения повторного тромбоза и, в меньшей степени, для реканализации вены, особенно в случаях наследственной тромбофилии, прогрессирования тромбоза, ишемии кишечника вследствие распространения тромба на брыжеечные вены или у больных, ожидающих трансплантацию печени [10].

Возможные методы лечения тромбоза воротной вены при циррозе включают антикоагулянты, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное стентшунтирование, эндоваскулярный фибринолиз.

ТВВ связан с повышенным риском варикозного кровотечения, поэтому до назначения антикоагулянтов больным циррозом печени рекомендуются эндоскопическое лигирование вен и использование β-адреноблокаторов [9]. Однако антикоагулянтную терапию по возможности не следует откладывать до достижения полной эрадикации вен пищевода или β-адреноблокады [7].

Антикоагулянты

Данные ретроспективных исследований [2, 11-15] и некоторых мета-анализов [3, 16-18] показывают, что антикоагулянты при циррозе печени являются эффективными и безопасными препаратами для лечения тромбоза воротной вены. На фоне их приема реканализация вены любой степени наблюдалась в 66,6-71,5 % случаев, полная реканализация наступила у 40,8-53 % больных, частота прогрессирования тромбоза, несмотря на терапию, не превышала 5,7-9 % [3, 16-18]. По сравнению со случаями без лечения антикоагулянтная терапия ТВВ при циррозе печени ассоциировалась с более высокой частотой реканализации вены (44,4 % против 20,0 %, $P = 0,016$) и с более низкими показателями прогрессирования тромбоза (7,4 % против 30,0 %, $P = 0,026$) [19]. По данным мета-анализа, антикоагулянты в отличие от наблюдательной тактики в 4 раза увеличивали вероятность реканализации воротной вены (отношение шансов (ОШ) 4,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,11-6,32) и в 3 раза уменьшали шансы прогрессирования цирротического ТВВ (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,18-0,62) [20].

Тем не менее, частота реканализации воротной вены после антикоагулянтной терапии ТВВ на фоне цирроза ниже, чем при других венозных тромбозах [1]. По данным E.G. Driever и соавт., это связано с тем, что все цирротические ТВВ состояли из утолщения внутренней оболочки стенки воротной вены, напоминающего фиброз интимы, и только в трети случаев имелся богатый фибрином тромб. По мнению авторов, отсутствие или ограниченное количество у большинства пациентов фибрина объясняет сравнительно более низкие показатели реканализации вены при циррозе [21].

Согласно мета-анализам, антикоагулянтная терапия благоприятно влияет на течение и смертность при циррозе печени путем снижения риска кровотечения из вен пищевода [3, 16] и улучшения общей выживаемости [18, 22], которые в определенной степени зависят от достижения реканализации воротной вены.

Терапия антикоагулянтами является безопасной и характеризуется сопоставимой частотой геморрагий по сравнению с больными, не получавшими лечения [3, 18, 23, 24]. Варикозное кровотечение в анамнезе, количество тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и низкий уровень сывороточного альбумина — ключевые факторы риска кровотечений у пациентов, принимавших антикоагулянты [25, 26]. Осложнения, связанные с тяжестью цирроза, чаще встречались в случаях, когда не была достигнута реканализация воротной вены [25]. По данным ретроспективного исследования, антикоагулянтная терапия ТВВ в сравнении с отсутствием лечения не увеличивала при циррозе печени частоту кровотечений (14,8 % против 24 %, $P = 0,343$), в том числе больших кровотечений (3,7 % против 6 %, $P = 0,665$) и варикозных геморрагий (3,7 % против 16 %, $P = 0,109$) [19]. Мета-анализ показал, что применение антикоагулянтов не было связано с повышенным риском кровотечений (ОШ 1,21; 95 % ДИ 0,75-1,97), в том числе больших (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,49-1,95), а также варикозных геморрагий (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,12-1,01) [20].

К современным вариантам антикоагулянтной терапии относятся препараты гепарина, фондапаринукс, антагонисты витамина К и прямые оральные антикоагулянты.

Гепарины

Антикоагулянтная терапия включает, прежде всего, введение препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепаринов. Нефракционированный гепарин (НФГ) после связывания с антитромбином III нейтрализует фактор Ха и тромбин. Его прием требует мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ): терапевтический интервал должен в 1,5-2 раза превышать нормальное АЧТВ. Из-за этих ограничений и возможных осложнений (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз и др.) НФГ в настоящее время используется значительно реже, чем низкомолекулярный гепарин (НМГ). НФГ может назначаться при почечной недостаточности и/или при подозрении на ишемию кишечника из-за возможности быстрой отмены, однако внутривенное введение исключает длительное применение препарата [10].

НМГ нейтрализует в основном фактор Ха. Вводится подкожно 1-2 раза в сутки в фиксированной дозе для профилактики и в расчете на килограмм массы тела — в терапевтических целях. Его прием не требует лабораторного мониторинга, который, тем не менее, рекомендуется пациентам с ожирением, почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин) и беременным [27].

В связи с необходимостью парентерального введения низкомолекулярный гепарин снижает комплаентность и качество жизни больного, поэтому используется в качестве «инициальной терапии», после чего пациенты переводятся на антагонисты витамина К или прямые оральные антикоагулянты. Однако в случаях рефрактерного асцита, требующего периодического парацентеза, или в связи со сложностью пролонгированного контроля международного нормализованного отношения (МНО) НМГ предпочтителен в сравнении с пероральными антикоагулянтами [27].

НМГ является самым приемлемым вариантом при любом классе цирроза печени по Child-Pugh, нефракционированный гепарин может быть препаратом выбора при остром повреждении почек до нормализации их функции [28].

Основные проблемы применения НМГ касаются эффективности и безопасности его при циррозе так же, как и у пациентов без поражения печени с учетом наблюдаемого в этих когортах лиц уменьшения активности антитромбина III. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что НМГ эффективен и безопасен у больных ТВВ на фоне цирроза печени, несмотря на сниженные уровни анти-Ха и антитромбина III [23, 24, 26, 29]. Так, дальтепарин и эноксапарин приводили к реканализации воротной вены в 66,1 % и 78,5 % случаев ТВВ соответственно [29, 30]. Полная или частичная реканализация воротной вены на фоне лечения надрупарином/варфарином встречалась чаще, чем в контроле, как в случаях цирротического ТВВ, осложненного острым

варикозным кровотечением (67,4 % против 39,5 %, $P = 0,009$) [23], так и без кровотечения (62,5 % против 34,4 %, $P = 0,024$) [24]. Предикторами успешной терапии, помимо назначения антикоагулянтов (ОШ 4,189; 95 % ДИ 1,660-10,568; $P = 0,002$), были минимальные баллы шкалы Child-Pugh (ОШ 0,692; 95 % ДИ 0,488-0,982; $P = 0,039$) и показатели D-димера $<2,00$ мкг/мл (ОШ 3,600; 95 % ДИ 1,134-11,430; $P = 0,030$) [23, 24]. Применение НМГ (эноксапарина или дальтепарина) способствовало реканализации воротной вены у 61,5 % пациентов с циррозом печени и ТВВ, вероятность которой увеличивалась в случаях благоприятного класса Child-Pugh и малых сроков тромбоза [26].

Снижение дозы НМГ не приводило к уменьшению его эффективности [31]. Так, эноксапарин в дозе 1 мг/кг два раза в день характеризовался аналогичной результативностью, но меньшим количеством осложнений (четырёхкратное снижение риска неварикозных кровотечений), чем в дозе 1,5 мг/кг в день [30]. Вместе с тем предполагается, что эффективность фиксированного режима дозирования дальтепарина в 2,6 раз ниже, чем введение препарата исходя из расчета на килограмм массы тела [29].

Фондапаринукс

Фондапаринукс ингибирует фактор Ха, селективно связываясь с антитромбином III. В отличие от гепарина, он не ингибирует тромбин или тромбоцитарный фактор IV, что приводит к снижению риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении [32]. Вводится подкожно 1 раз в сутки в фиксированной дозе без лабораторного мониторинга, что делает его более удобным, чем НМГ.

В ретроспективном исследовании фондапаринукс в сравнении с НМГ показал более высокую вероятность разрешения ТВВ у больных циррозом печени (77 % и 51 %; $P = 0,001$), однако его применение сопровождалось увеличением частоты кровотечений (27 % и 13 %; $P = 0,06$) [33]. Предполагается, что фондапаринукс может быть препаратом выбора в случаях сочетания цирроза печени с тяжелой тромбоцитопенией.

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К нарушают карбоксилирование и снижают активность витамин К-зависимых факторов свертывания. Из-за узкого терапевтического окна и межлекарственных взаимодействий их прием требует мониторинга МНО. Терапевтический интервал соответствует значениям МНО 2,0-3,0 (целевое МНО — 2,5) [9].

Определение терапевтического диапазона антагонистов витамина К является сложной задачей у больных циррозом печени из-за исходного удлинения протромбинового времени. В связи с этим достижение терапевтического интервала требует меньших доз препаратов, соответственно пациенты могут получать низкую дозу. С другой стороны, из-за увеличенных значений обычное МНО не подходит для больных циррозом, поэтому в качестве альтернативы предлагают использовать модифицированное МНО (МНО-печень) [9].

Антагонисты витамина К рекомендуются больным циррозом печени класса А по Child-Pugh, хотя всё же должны применяться с осторожностью, так как ис-

ходно измененное МНО может влиять на его целевые значения [28].

Использование антагонистов витамина К в качестве поддерживающей терапии эффективно и безопасно [13], а показатели реканализации и побочные эффекты схожи с НМГ [2, 23, 24]. В сравнении с нелечеными больными у получавших варфарин пациентов определялась более высокая частота реканализации воротной вены ($P = 0,011$), при этом тромбоз улучшился в 68,2 % и 25 % случаев, был стабильным в 18,2 % и 37,5 % случаев и прогрессировал у 13,6 % и 37,5 % обследованных соответственно [2]. В рандомизированном исследовании частота реканализации воротной вены была в два раза выше в случаях применения варфарина (71,9 % против 34,4 %, $P = 0,004$), чем в контроле, при этом антикоагулянтная терапия была предиктором реканализации (отношение рисков (ОР) 2,776; 95 % ДИ 1,307-5,893; $P = 0,008$) и не сопровождалась повышенным риском кровотечений [34].

Прямые оральные антикоагулянты

Прямые оральные антикоагулянты прямо ингибируют тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан, эдоксабан бетриксабан и апиксабан) без участия антитромбина III или нарушения карбоксилирования витамин К-зависимых факторов свертывания. Их преимущества, помимо перорального приема в фиксированных дозах, включают отсутствие требований к лабораторному мониторингу, отсутствие влияния на МНО [9].

С учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий на концентрацию или эффективность прямых оральных антикоагулянтов могут влиять препараты, являющиеся субстратами Р-гликопротеина, а также лекарственные вещества, изменяющие активность CYP3A4 [35].

Фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов при циррозе печени недостаточно изучена. По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, эффективность препаратов, ингибирующих фактор Ха, может снижаться у больных циррозом, что объясняется нарушениями на различных этапах метаболизма лекарств (связывание с белками плазмы, функция цитохрома р450, экскреция с желчью и почечный клиренс) [36, 37].

Прямые оральные антикоагулянты могут безопасно использоваться у больных циррозом печени класса А по Child-Pugh. В случаях класса В по Child-Pugh или клиренса креатинина ниже 30 мл/мин они применяются с осторожностью из-за возможности накопления, что требует уменьшения дозы [28, 35], а ривароксабан при циррозе класса В не назначается [38]. При классе С по Child-Pugh или клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин их назначение не рекомендуется [28, 35].

Прямые оральные антикоагулянты эффективны и безопасны для лечения тромбоэмболических состояний при циррозе печени [39], в том числе тромбоза воротной вены. Эдоксабан чаще, чем варфарин, приводил к полному разрешению ТВВ у пациентов с циррозом печени (70 % и 20 %), а прогрессирование тромбоза встречалось реже (5 % и 47 % соответственно) [40]. Ривароксабан по сравнению с варфарином показывал более высокую частоту реканализации воротной вены

и характеризовался большей эффективностью в отношении рецидивов тромбоза [41]. В проспективном исследовании М.-Н. Ai и соавт., через 6 месяцев лечения хронического ТВВ на фоне цирроза печени ривароксабаном или дабигатраном частота полной/частичной реканализации воротной вены и улучшения скорости кровотока в воротной вене были выше, чем в контроле ($P < 0,05$), а риск геморрагий был сопоставимым ($P > 0,05$) [42]. При нецирротическом ТВВ прямые оральные антикоагулянты были более эффективны, чем антагонисты витамина К (ОШ 4,33; 95 % ДИ 2,4-7,83), а при цирротическом тромбозе — более эффективны, чем отсутствие терапии (ОШ 3,86; 95 % ДИ 1,49-10,03) или прием антагонистов витамина К (ОШ 30,99; 95 % ДИ 7,39-129,87) [20, 43]. По данным мета-анализа, прямые оральные антикоагулянты и антагонисты витамина К приводили к реканализации воротной вены соответственно у 87,3 % и 44,1 % больных циррозом и ТВВ, при этом прямые оральные антикоагулянты ассоциировались с более высокой частотой реканализации вены (ОР 1,67; 95 % ДИ 1,02-2,74) и более низким риском прогрессирования тромбоза (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,03-0,57) [44].

Частота кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов была сопоставимой или ниже, чем в случаях применения традиционных антикоагулянтов [20, 40, 41]. В ретроспективных исследованиях [39, 45-47] и мета-анализах [20, 44, 48, 49] прямые оральные антикоагулянты при циррозе печени имели сходные профили безопасности с традиционными антикоагулянтами, однако риск кровотечений повышался в случаях прогрессирующего варианта болезни [46]. Так, при цирротическом ТВВ прямые оральные антикоагулянты были связаны с более низким суммарным риском большого кровотечения (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,08-1,01), чем антагонисты витамина К, но имели сходный суммарный риск варикозного кровотечения (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,64-2,59) и смерти (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,01-9,578) [44].

Длительность и предикторы успешной терапии

Наиболее высокая вероятность эффективной антикоагулянтной терапии определяется временным интервалом менее 6 месяцев между постановкой диагноза ТВВ и началом лечения [8, 31], хотя, по другим данным, ранняя антикоагуляция (в течение 1-2 недель) также связана с более высоким уровнем реканализации воротной вены [25]. Поэтому оптимальные сроки начала антикоагулянтной терапии до конца не определены [37].

Среднее время реканализации воротной вены составляет 5,5-8 месяцев [8, 50], хотя имеются сообщения об отсроченном ответе спустя год лечения [50]. Поэтому терапия назначается минимум на полгода, а пациентам с тромбозом верхней брыжеечной вены и ишемией кишечника антикоагулянты рекомендуются принимать пожизненно [6, 9].

К другим факторам хорошего ответа на лечение относятся нетяжелое заболевание печени, необширный тромбоз, степень окклюзии верхней брыжеечной вены менее 50 %, отсутствие предшествующих кровотечений,

связанных с портальной гипертензией, меньший размер селезенки [13, 18, 51].

Эффективность терапии должна оцениваться каждые 2-3 месяца путем использования методов визуализации [27].

При прекращении лечения после восстановления проходимости воротной вены рецидив тромбоза развивался в 27-56,6 % случаев через 2-5 месяцев (медиана времени рецидива — 4,0 месяца) [25, 26, 29]. Риск рецидива тромбоза после лечения дальтепаринном увеличивался в 3,1-3,9 раз в случаях начала терапии спустя 3-6 месяцев после постановки диагноза [29]. Согласно рекомендациям для предотвращения повторного тромбоза терапию продолжают еще несколько месяцев после реканализации вены или проводят до трансплантации печени [9].

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt — TIPSS)

Ранее тромбоз воротной вены считался противопоказанием к TIPSS. В действующих рекомендациях показания к TIPSS у пациентов с циррозом печени и ТВВ включают: неадекватный ответ или противопоказания к антикоагулянтам; хронический ТВВ/портальную каверному с тяжелыми осложнениями портальной гипертензии (рецидивирующее варикозное кровотечение или асцит), рефрактерными к медикаментозному лечению; хронический ТВВ, препятствующий физиологическому анастомозу между трансплантатом и воротной веной реципиента [6, 7, 10, 52]. Кандидаты на трансплантацию печени с прогрессирующим ТВВ, не отвечающие на антикоагулянтную терапию, направляются на TIPSS, которое предотвращает распространение тромбоза и полную окклюзию воротной вены [9].

Целью TIPSS является восстановление портального кровотока через шунт и предотвращение повторного тромбоза.

Наиболее частым показанием к TIPSS у пациентов с циррозом и ТВВ был не сам тромбоз, а резистентные к терапии осложнения портальной гипертензии. Успешное проведение TIPSS было ассоциировано с клиническим улучшением цирроза, низкой частотой ретромбоза и рецидивирующих портальных кровотечений, уменьшением необходимости в системной антикоагуляции, потребность в которой сохранялась только при протромботическом состоянии [53, 54].

Показатели реканализации после TIPSS варьировали от 70 до 100 % [53, 55, 56]. По данным мета-анализов, частота реканализации и полной реканализации после TIPSS составляет 81-84,4 % и 73-74,61 % соответственно, вероятность серьезных осложнений не превышает 10 % [55, 57, 58]. В отличие от антикоагулянтов TIPSS было более эффективно в реканализации воротной вены и предотвращении повторного кровотечения, не увеличивало риск побочных эффектов, однако и не сопровождалось улучшением выживаемости [55, 59, 60]. По сравнению с консервативным лечением (эндоскопическое лиги-

вание вен пищевода в сочетании с пропранололом) TIPSS было связано с лучшими показателями реканализации воротной вены (95 % против 70 %; $P = 0,03$), ретромбозов (5 % против 33 %; $P = 0,06$), частоты повторных варикозных кровотечений (15 % против 45 % через 1 год и 25 % против 50 % через 2 года соответственно; ОР 0,28; 95 % ДИ 0,10-0,76; $P = 0,008$), хотя выживаемость больных была сопоставимой [61]. В группе с позитивными результатами TIPSS на фоне хронического ТБВ отмечалось уменьшение давления в воротной вене (27,15 против 19,74 мм рт.ст., $P < 0,001$), частота смертности была сопоставимой (12,9 % против 19,2 %; $P > 0,05$), а частота повторных кровотечений (14,7 % против 30,8 %; $P = 0,017$) — ниже, чем в случаях неудачных исходов TIPSS [56]. У больных цирротическим ТБВ, осложненным варикозным кровотечением, при выполнении TIPSS чаще встречалась полная реканализация воротной вены (85,5 % против 19,6 %, $P < 0,001$) и реже 5-летняя частота повторного кровотечения из вен пищевода (31,0 % против 50,1 %; $P = 0,017$), чем в случаях назначения эндоскопического лечения и антикоагулянтов [62].

У пациентов с частичным ТБВ на фоне цирроза печени, ожидающих трансплантации, TIPSS не влияло на частоту осложнений, исходы, длительность трансплантации или необходимость использования препаратов крови.

Проведение TIPSS оправданно при ТБВ с кавернозной трансформацией [63], хотя в этом случае наблюдаются более низкие показатели технического успеха, которые повышаются до 90 % (диапазон 75-100 %) в случаях применения модифицированного трансплантационного или чреспеченочного подхода [64]. Реканализация воротной вены в этой ситуации достигается путем ангиопластики/стентирования с последующей вставкой TIPSS [65].

Технические сложности TIPSS наблюдаются при распространенном ТБВ из-за невозможности пункции внутрипеченочной ветви воротной вены, что вынуждает прибегать к чрескожному подходу, увеличивающему риск осложнений.

В отличие от антикоагулянтов, эндоскопического лечения или эндоваскулярного фибринолиза, TIPSS может увеличивать риск печеночной энцефалопатии (частота — 25-32 %) [62, 66], что, однако, не нашло подтверждения в ряде исследований [56, 61].

Эндоваскулярный фибринолиз

Опыт проведения местного или системного тромболизиса, в том числе в сочетании с TIPSS или антикоагулянтами, у больных ТБВ на фоне цирроза печени ограничен. При цирротическом ТБВ тромболизис обычно приводит к частичной реканализации воротной вены и более эффективен в случаях сочетания с тромбэктомией [53]. При ТБВ тромболизис в комбинации с антикоагулянтами характеризовался сопоставимой эффективностью в сравнении с антикоагулянтной терапией, но сопровождался более высоким риском заболеваемости и смертности [67].

Эндоваскулярный фибринолиз, как и TIPSS, приводил к улучшению ТБВ у пациентов с циррозом печени

(85 % и 70 %; $P = 0,304$), на фоне тромболизиса встречалось чаще разрешение тромбоза верхней брыжеечной ($P = 0,048$) и селезеночной вен ($P = 0,02$) [66].

Современные рекомендации отдают предпочтение проведению тромболизиса больным с сохраняющейся, несмотря на антикоагулянты, ишемией кишечника только в специализированных центрах [7, 68].

Противопоказания для фибринолиза включают недавний инсульт, желудочно-кишечное кровотечение, недавнюю ортопедическую, черепно-мозговую или спинномозговую травму и наличие внутричерепной опухоли [53].

Первичная профилактика ТБВ при циррозе печени

Пациентам с циррозом печени и повышенным риском венозных тромбоэмболий рекомендуется профилактика НМГ или прямыми оральными антикоагулянтами, которые имеют приемлемый профиль безопасности, хотя эффективность их неясна. В случаях цирроза класса С по Child-Pugh прямые оральные антикоагулянты для профилактики тромботических осложнений не используются [28].

Рекомендация вытекает из результатов рандомизированного исследования, показавшего, что лечение эноксапарином больных циррозом печени предотвращало возникновение ТБВ [69]. В группе эноксапарина по сравнению с плацебо наблюдалась более редкая встречаемость ТБВ (8,8 % против 27,7 %, $P = 0,048$) и эпизодов печеночной декомпенсации (38,2 % против 83,0 %, $P < 0,0001$), а также снижался риск летальных исходов без повышения риска кровотечений, что, по-видимому, связано с улучшением барьерной функции кишечника и снижением бактериальной транслокации [69].

Назначение после спленэктомии больным циррозом печени с высоким (активность антитромбина III менее 70 % и диаметр селезеночной вены более 10 мм) и очень высоким риском ТБВ (диаметр селезеночной вены более 15 мм) концентрата антитромбина III или концентрата антитромбина III, данапароида натрия и варфарина приводило к снижению частоты тромбоза [70].

Варфарин в отличие от аспирина был более эффективен в профилактике ТБВ после лапароскопической спленэктомии при циррозе печени (отсутствие тромбоза в 38,5 % и 12,8 % случаев соответственно, $P = 0,010$), а также оказывал гепато- и нефропротекторное действие [71].

Лечение больных циррозом печени прямыми оральными антикоагулянтами характеризовалось хорошим профилем безопасности, отсутствием венозных тромбоэмболий и повышенного риска кровотечений, снижением частоты ишемического инсульта при циррозе печени [48, 72-75].

Наряду с этим имеются данные, что тромбопрофилактика препаратами низкомолекулярного или нефракционированного гепарина не снижала риск венозных тромбоэмболий (ОШ 0,94; 95 % ДИ 0,23-3,71) у госпитализированных больных циррозом печени [76, 77], частоту летальных исходов, но имела тенденцию к увеличению риска геморрагий в случаях использования нефракционированного гепарина [76].

Вторичная профилактика ТВВ после трансплантации печени

Тромбоз воротной вены до трансплантации, особенно имеющий большую протяженность, является фактором риска рецидива в случаях неанатомического анастомоза [5]. Факторы риска ТВВ после трансплантации, помимо предоперационного тромбоза, включают медленный портальный кровоток после реперфузии (<1300 мл/мин или <65 мл/мин/100 г), частичную тромбэктомии, повреждение интимы вены во время тромбэктомии, нефизиологическую реконструкцию притока в воротную вену, тромбофилические нарушения у реципиента [27]. Пациентам, имеющим факторы риска, при отсутствии коагулопатии, дисфункции трансплантата или низкого (<30-50х10⁹/л) количества тромбоцитов в первые 24 часа после операции назначается терапия НМГ (1 мг/кг), которая в неосложненных случаях продолжается не менее 2 месяцев, после чего возможна пролонгация по индивидуальным показаниям [78].

Заключение

В статье изложены особенности лечения, возможные методы первичной и вторичной профилактики тромбоза воротной вены у больных циррозом печени. Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению больных цирротическим ТВВ, выбор той или иной терапевтической стратегии, прежде всего, зависит от индивидуализированной оценки рисков и преимуществ каждого из возможных методов лечения.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ягода А.В.: научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Корой П.В.: написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Байсаева Л.С.: поиск литературных источников, редактирование статьи

Дудов Т.Р.: поиск литературных источников, редактирование статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Yagoda A.V.: scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koroy P.V.: writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Baisaeva L.S.: search for literary sources, editing the article

Dudov T.R.: search for literary sources, editing the article

Список литературы/ References:

- Anton A., Campreciós G., Pérez-Campuzano V. et al. The pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: getting deeper into Virchow's triad. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 800. doi: 10.3390/jcm11030800
- Chen H., Liu L., Qi X. et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (1): 82-89. doi: 10.1097/MEG.0000000000000482
- Loffredo L., Pastori D., Farcomeni A. et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153 (2): 480-487. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.042
- Nery F., Chevret S., Condat B. et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015; 61 (2): 660-667. doi: 10.1002/hep.27546
- Chen H., Turon F., Hernandez-Gea V. et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22 (3): 352-365. doi: 10.1002/lt.24387
- de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022; 76 (4): 959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
- Northup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G. et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 366-413. doi: 10.1002/hep.31646
- Senzolo M., Sartori M., Rossetto V. et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32 (6): 919-927. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x
- EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. *J. Hepatol.* 2016; 64 (1): 179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
- Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G. et al. ACG Clinical Guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 18-40. doi: 10.14309/ajg.0000000000000486
- Bergere M., Erard-Poinsot D., Boillot O. et al. Portal vein thrombosis and liver cirrhosis: Long-term anticoagulation is effective and safe. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019; 43 (4): 395-402. doi: 10.1016/j.clinre.2018.11.011
- Fortea J.I., Carrera I.G., Puente Á. et al. Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): 2822. doi: 10.3390/jcm9092822
- La Mura V., Braham S., Tosetti G. et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (7): 1146-1152. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.016
- Noronha Ferreira C., Reis D., Cortez-Pinto H. et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64 (9): 2671-2683. doi: 10.1007/s10620-019-05572-z
- Pettinari I., Vukotic R., Stefanescu H. et al. Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (2): 258-266. doi: 10.1038/s41395-018-0421-0
- Ghazaleh S., Beran A., Aburayyan K. et al. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroenterol.* 2021; 34 (1): 104-110. doi: 10.20524/aog.2020.0544
- Valeriani E., Di Nisio M., Riva N. et al. Anticoagulant treatment for splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2021; 121 (7): 867-876. doi: 10.1055/s-0040-1722192
- Wang L., Guo X., Xu X. et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: results of a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 495-520. doi: 10.1007/s12325-020-01550-4
- Zhang Z., Zhao Y., Li D. et al. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study. *Thromb J.* 2023; 21(1): 13. doi: 10.1186/s12959-023-00454-x.
- Zhang Z., Zhao Y., Hand B. et al. The efficacy and safety of anticoagulants in the treatment of cirrhotic portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2022; 28: 10760296221104797. doi: 10.1177/10760296221104797

21. Driever E.G., von Meijenfeldt F.A., Adelmeijer J et al. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus. *Hepatology*. 2022; 75 (4): 898-911. doi: 10.1002/hep.32169
22. Guerrero A., Campo L., Piscaglia F. et al. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IM-PORT competing-risk meta-analysis. *J. Hepatol*. 2023; 79 (1): 69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.023
23. Gao Z., Li S., Zhao J. et al. Anticoagulation therapy early is safe in portal vein thrombosis patients with acute variceal bleeding: a multi-centric randomized controlled trial. *Intern. Emerg. Med*. 2023; 18 (2): 513-521. doi: 10.1007/s11739-023-03206-x
24. Zhou T., Sun X., Zhou T. et al. Efficacy and safety of nadroparin calcium-warfarin sequential anticoagulation in portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2020; 11 (9): e00228. doi: 10.14309/ctg.0000000000000228.
25. Delgado M.G., Seijo S., Yepes I. et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 10 (7): 776-783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
26. Kwon J., Koh Y., Yu S.J. et al. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb. Res*. 2018; 163: 71-76. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.032
27. Odriozola A., Puente A., Cuadrado A. et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (21): 6435. doi: 10.3390/jcm11216435
28. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J. Hepatol*. 2022; 76 (5): 1151-1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
29. Han J.M., Koh Y., Kim S.H. et al. Evaluation of low-molecular-weight heparin for treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis patients. *Medicina*. 2023; 59 (2): 292. doi: 10.3390/medicina59020292.
30. Cui S.B., Shu R.H., Yan S.P. et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis. *Br. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 27 (8): 914-919. doi: 10.1097/MEG.0000000000000351
31. Rodriguez-Castro K.I., Vitale A., Fadin M. et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 31 (1): 34-42. doi: 10.1097/MEG.0000000000001237
32. Zhang Y., Zhang M., Tan L. et al. The clinical use of Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2019; 163: 41-53. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.004
33. Senzolo M., Piano S., Shalaby S. et al. Comparison of Fondaparinux and low-molecular-weight Heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am. J. Med*. 2021; 134 (10): 1278-1285. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.013
34. Lu S., Chen J., Zhang R. et al. Comparative effectiveness of warfarin in cirrhotic patients with non-symptomatic portal vein thrombosis: a multicenter, randomized controlled trial. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2024. doi: 10.1080/17474124.2024.2307575
35. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
36. Bos S., Schreuder T., Blokzijl H. et al. Anticoagulant activity of edoxaban in patients with cirrhosis. *Blood*. 2020; 136 (13): 1561-1564. doi: 10.1182/blood.2020005319
37. Shukla A., Giri S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2022; 12 (3): 965-979. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.003
38. Biolato M., Paratore M., Di Galleonardo L. et al. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? *World J. Hepatol*. 2022; 14 (4): 682-695. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.682
39. Hum J., Shatzel J.J., Jou J.H. et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur. J. Haematol*. 2017; 98 (4): 393-397. doi: 10.1111/ejh.12844
40. Nagaoki Y., Aikata H., Daijyo K. et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res*. 2018; 48 (1): 51-58. doi: 10.1111/hepr.12895
41. Hanafy A.S., Abd-El salam S., Dawoud M.M. Randomized controlled trial of rivaroxaban vs. warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul. Pharmacol*. 2019; 113: 86-91. doi: 10.1016/j.vph.2018.05.002
42. Ai M.H., Dong W.G., Tan X.P. et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 32 (10): 1395-1400. doi: 10.1097/MEG.0000000000001846
43. Li A., Zhang M.C., Li P. et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of splanchnic vein thrombosis — a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res*. 2023; 229: 209-218. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.003
44. Koh J.H., Liew Z.H., Ng G.K. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis*. 2022; 54 (1): 56-62. doi: 10.1016/j.dld.2021.07.039
45. De Gottardi A., Trebicka J., Klinger C. et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017; 37 (5): 694-699. doi: 10.1111/liv.13285
46. Semmler G., Pomej K., Bauer D.J. M. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease. *Liver Int*. 2021; 41 (9): 2159-2170. doi: 10.1111/liv.14992
47. Serper M., Weinberg E.M., Cohen J.B. et al. Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology*. 2021; 73 (1): 219-232. doi: 10.1002/hep.31264
48. Menichelli D., Ronca V., Di Rocco A. et al. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest*. 2021; 51 (3): e13397. doi: 10.1111/eci.13397
49. Nisly S.A., Mihm A.E., Gillette C. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021; 52 (3): 817-827. doi: 10.1007/s11239-021-02424-4
50. Werner K.T., Sando S., Carey E.J. et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig. Dis. Sci*. 2013; 58 (6): 1776-1780. doi: 10.1007/s10620-012-2548-y
51. Nicoara-Farcu O., Soy G., Magaz M. et al. New insights into the pathogenesis, risk factors, and treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Semin. Thromb. Hemost*. 2020; 46 (6): 673-681. doi: 10.1055/s-0040-1715473
52. Boike J.R., Thornburg B.G., Asrani S.K. et al. North American practice-based recommendations for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal hypertension. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 20 (8): 1636-1662. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.018
53. Prakash S., Bies J., Hassan M. et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: a literature review. *Front. Med*. 2023; 10: 1134801. doi: 10.3389/famed.2023.1134801
54. Zhang J.B., Chen J., Zhou J. et al. Systematic review and meta-analysis of trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9 (19): 5179-5190. doi: 10.12998/wjcc.v9.i19.5179
55. Zhang D.B., Zhang K.W., Lu D.H. et al. Analysis of the short-and medium-term curative effect of TIPS approach combined with AngioJet thrombus aspiration technology treatment in acute portal vein thrombosis. *Zhonghua. Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*. 2021; 29 (8): 754-758. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200804-00435

56. Sun X.-Y., Wang G.-C., Wang J. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is effective in patients with chronic portal vein thrombosis and variceal bleeding. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2021; 20 (2): 128-136. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.12.016
57. Rodrigues S.G., Sixt S., Abalde J.G. et al. Systematic review with meta-analysis: Portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2019; 49 (1): 20-30. doi: 10.1111/apt.15044
58. Valentin N., Korrapati P., Constantino J. et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30 (10): 1187-1193. doi: 10.1097/MEG.0000000000001219
59. Lv Y., Bai W., Li K. et al. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective observational study. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (7): 1447-1464. doi: 10.14309/ajg.0000000000001194
60. Zhan C., Prabhu V., Kang S.K. et al. Comparison of non-tumoral portal vein thrombosis management in cirrhotic patients: TIPS versus anticoagulation versus no treatment. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (11): 2316. doi: 10.3390/jcm10112316
61. Lv Y., Qi X., He C. et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal re-bleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomized controlled trial. *Gut.* 2018; 67 (12): 2156-2168. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314634
62. Wu W., Zhang H., Zeng Z. et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic with endoscopic treatment plus anticoagulation for esophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2022; 57 (12): 1494-1502. doi: 10.1080/00365521.2022.2094724
63. Guo F.F., Wu Z.Y., Zhou P.L. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment cavernous transformation of the portal vein with variceal bleeding. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020; 100: 387-390. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.014
64. Thornburg B., Desai K., Hickey R. et al. Pretransplantation portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: final analysis of a 61-patient cohort. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28 (12): 1714-1721. doi: 10.1016/j.jvir.2017.08.005
65. Thornburg B., Desai K., Hickey R. et al. Portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: technical considerations. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 19 (1): 52-60. doi: 10.1053/j.tvir.2016.01.006
66. Jiang T.T., Luo X.P., Sun J.M. et al. Clinical outcomes of transcatheter selective superior mesenteric artery urokinase infusion therapy vs transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and acute portal vein thrombosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 7470-7477. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7470
67. Liu K., Li W.D., Du X.L. et al. Comparison of systemic thrombolysis versus indirect thrombolysis via the superior mesenteric artery in patients with acute portal vein thrombosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 39: 264-269. doi: 10.1016/j.avsg.2016.06.029
68. Di Nisio M., Valeriani E., Riva N. et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1562-1568. doi: 10.1111/jth.14836
69. Villa E., Cammà C., Marietta M. et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143 (5): 1253-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
70. Kawanaka H., Akahoshi T., Itoh S. et al. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 219: 865-874. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.939
71. Bai D.S., Xia B.L., Zhang C. et al. Warfarin versus aspirin prevents portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection: a randomized clinical trial. *Int. J. Surg.* 2019; 64: 16-23. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.02.018
72. Elhosseiny S., Al Moussawi H., Chalhoub J.M. et al. Direct oral anticoagulants in cirrhotic patients: current evidence and clinical observations. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019: 4383269. doi: 10.1155/2019/4383269
73. Fu Y., Zhu W., Zhou Y. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20 (2): 139-147. doi: 10.1007/s40256-019-00369-x
74. Hoolwerf E.W., Kraaijpoel N., Buller H.R. et al. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb. Res.* 2018; 170: 102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.011
75. Huang Z.C., Li C.Q., Liu X.Y. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021; 35 (6): 1205-1215. doi: 10.1007/s10557-020-07065-y
76. Shatzel J., Dulai P.S., Harbin D. et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (7): 1245-1253. doi: 10.1111/jth.13000
77. Yerke J., Bauer S.R., Bass S. et al. Effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with liver disease. *World J. Hepatol.* 2019; 11 (4): 379-390. doi: 10.4254/wjh.v11.i4.379
78. Montalvá E., Rodríguez-Perálvarez M., Blasi A. et al. Consensus statement on hemostatic management, anticoagulation, and antiplatelet therapy in liver transplantation. *Transplantation.* 2022; 106 (6): 1123-1131. doi: 10.1097/TP.0000000000004014

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Корой Павел Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: paule75@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Байсаева Лалита Сидиковна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «СККБ», Ставрополь, e-mail: semper_e@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>

Дудов Темирлан Русланович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Pavel V. Koroy — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: paule75@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Lalita S. Baisaeva Gastroenterologist of the gastroenterological department of the State Budgetary Healthcare Institution SK "SKKB", Stavropol, e-mail: semper_e@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>

Temirlan R. Dudov — Assistant at the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-260-275

УДК 616.1-084:614.253/.255:001.92

EDN: SDOSLC



Д. Загулова¹, Ю.В. Колобовникова¹, Н.В. Позднякова¹,
А.Т. Маншарипова²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, Томск, Россия

² — Казахстанско-Российский медицинский университет, департамент научной работы, Алматы, Казахстан

ПРИНЯТИЕ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СТРУКТУРНАЯ МОДЕЛЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

D. Zagulova¹, J.V. Kolobovnikova¹, N.V. Pozdnyakova¹,
A.T. Mansharipova²

¹ — Siberian State Medical University, Department of Normal Physiology, Tomsk, Russia

² — Kazakh-Russian Medical University, Department of Scientific Work, Almaty, Kazakhstan

Acceptance of Mhealth by Patients with Cardiovascular Diseases: the Structural Model of Health Applications Use

Резюме

Многими исследователями отмечается проблема приверженности лечения лекарственными препаратами пациентов с сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Технологии мобильного здравоохранения (mHealth) могут оказывать существенное положительное влияние на изменение поведения пациентов, профилактику и предупреждение обострений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для внедрения в практику такого подхода прежде всего следует выяснить возможности использования mHealth для пациентов с ССЗ. **Цель.** Изучить принятие медицинских приложений пациентами с ССЗ, а также оценить отношение пациентов к личной ответственности за сохранение своего здоровья в контексте использования mHealth. **Материалы и методы.** Моделирование структурных уравнений методом частичных наименьших квадратов в программе «Smart-PLS» (производитель SmartPLS GmbH, Германия) использовали для реализации модели UTAUT (англ. the unified theory of acceptance and use of technology: Единая Теория Принятия и Использования Технологий), включающую 10 конструктов: «Использование приложений», «Намерение использовать приложения», «Ожидаемая производительность», «Социальное значение», «Поддерживающие условия», «Отношение к использованию приложений», «Тревога», «Роль пациента», «Роль профилактики» и «Значение информации». В исследование включили 437 пациентов с ССЗ, которые имели опыт использования медицинских приложений: 253 женщины и 184 мужчин, средний возраст 47,95±5,22 лет. **Результаты.** Конструкты «Ожидаемая производительность», «Социальное значение», «Поддерживающие условия» и «Значение информации» оказывали прямое положительное влияние на конструкт «Намерение использовать приложения», объясняя 59,3 % дисперсии этого конструкта. Положительное влияние конструкта «Намерение использовать приложения» и «Отношение к использованию приложений» объясняло 61,2 % дисперсии конструкта «Использование приложений». Конструкт «Тревога» косвенно, через «Отношение к использованию приложений», оказывала негативное влияние на конструкт «Использование приложений». 41,4 % дисперсии конструкта «Значение информации», то есть понимание необходимости медицинской грамотности, зависело от конструкта «Социальное значение» и понимания роли личной ответственности за здоровье и профилактику ССЗ. **Заключение.** Пациенты с ССЗ понимают значимость личного участия в сохранении своего здоровья и готовы использовать mHealth для профилактики заболевания и снижения модифицируемых факторов риска ССЗ. Барьером внедрения mHealth может быть страх пациентов перед самостоятельным использованием приложений. Принятие mHealth пациентами с ССЗ для повышения эффективности лечения будет возможно при наличии соответствующих технических условий, социальной поддержки, а также понятного и профессионального образа mHealth.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; мобильное здравоохранение; UTAUT; PLS-SEM; профилактика; роль пациента; медицинская грамотность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (No 9628 от 15.12.2023г). Участие в исследовании было добровольным, анонимным, неинтервенционным и в нем не содержалось потенциально опасных и обременительных вопросов. Участники опроса давали информированное согласие, характерное для онлайн-опросов

Статья получена 23.03.2024 г.

Одобрена рецензентом 26.06.2024 г.

Принята к публикации 01.07.2024 г.

Для цитирования: Загулова Д., Колобовникова Ю.В., Позднякова Н.В. и др. ПРИНЯТИЕ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СТРУКТУРНАЯ МОДЕЛЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 260-275. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-260-275. EDN: SDOSLC

Abstract

Many researchers have noted the problem of adherence to drug treatment in patients with cardiovascular diseases (CVD). Mobile health (mHealth) technologies can have a significant positive impact on changing patient behavior, preventing and preventing exacerbations (recurrences) of cardiovascular diseases (CVD). To put this approach into practice, first of all, it is necessary to find out the possibilities of using mHealth for patients with CVD. **Aim.** To study the acceptance of medical applications by patients with CVD, and also to assess patients' attitudes towards personal responsibility for maintaining their health in the context of using mHealth. **Materials and Methods.** Partial least squares structural equation modeling in the Smart-PLS environment was used to implement the UTAUT model (the unified theory of acceptance and use of technology), which included 10 constructs: Use of Applications, Intention to Use, Performance Expectancy, Social Influence, Facilitating Conditions, Attitude towards the use of Applications, Anxiety, Patient's Role, Role of Prevention and Value of Information. The study included 437 patients with CVD who had experience using medical applications: female (253) and males (184), average age 47.95 ± 5.22 years. **Results.** Constructs Performance Expectancy, Social Influence, Facilitating Conditions, and Value of Information had a direct positive effect on construct Intention to use of health Applications and explained 59,3 % of the variance this construct. The positive influence of the construct Intention to use of Applications and Attitude towards the use of Applications explained 61,2 % of the variance in the construct Use of Applications. The construct Anxiety indirectly, through Attitude towards the use of Applications, had a negative impact on the construct Use of Applications. 41,4 % of the variance of construct the Value of Information, that is, an understanding of the need for medical literacy, was determined by the Social Influence construct, as well as an understanding of the role of personal responsibility for health and CVD prevention. **Conclusion.** Patients with CVD understand the importance of personal participation in maintaining their health and are ready to use mHealth to prevent the disease and develop behavior aimed at reducing modifiable risk factors for CVD. One of the barriers to mHealth adoption may be patients' fear of using medical applications on their own. Acceptance of mHealth technologies by patients with CVD to improve the effectiveness of treatment will be possible if there are appropriate technical conditions and social support that creates a trusting, professional, understandable and attractive image of mHealth.

Key words: cardiovascular diseases; mHealth; UTAUT; PLS-SEM; prevention; patient role; health literacy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (No. 9628 of December 15, 2023). Participation in the study was voluntary, anonymous, non-interventional, and did not contain potentially harmful or burdensome questions. Survey participants provided informed consent, which is typical for online surveys

Article received on 23.03.2024

Reviewer approved 26.06.2024

Accepted for publication on 01.07.2024

For citation: Zagulova D., Kolobovnikova J.V., Pozdnyakova N.V. et al. Acceptance of Mhealth by Patients with Cardiovascular Diseases: the Structural Model of Health Applications Use. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 260-275. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-260-275. EDN: SDOSLC

mHealth (англ. mHealth: mobile health) — мобильное здравоохранение, PLS-SEM (англ. Partial Least Squares Structural Equation Modeling) — моделирование структурных уравнений с применением метода частичных наименьших квадратов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, UTAUT (англ. the unified theory of acceptance and use of technology) — Единая Теория Принятия и Использования Технологий), ИТ — информационные технологии

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, ассоциированные с образом жизни, являются лидирующими причина-

ми смертности среди трудоспособного населения всех стран. Вопрос профилактики и предупреждения обострений данных заболеваний и развития серьезных осложнений несет в себе важную составляющую: снижение смертности и инвалидизации среди трудоспособного населения.

Экономический анализ использования немедикаментозных и медикаментозных методов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) показывает преимущество нелекарственных мероприятий для повышения качества здоровья и выживаемости таких пациентов [1]. По мнению кардиологов, преодоление этой проблемы лежит в плоскости профилактики [2] и инновационных стратегий в лечебных учреждениях и в неклинических условиях [3].

Однако, несмотря на убедительные факты о необходимости проведения профилактических мероприятий, люди с высоким риском ССЗ подвергают себя модифицируемым факторам риска и неадекватному использованию лекарственной терапии. Например, Kotseva K. et al. (2016) [4] выявили, что 48,6% пациентов с ССЗ продолжали курить, имели низкую физическую активность или ее отсутствие, 37,6% страдали ожирением, у 42,7% артериальное давление было выше 140/90 мм рт.ст., а у 80,5% был не достигнут целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и т.д.

Такая ситуация формируется из-за того, что большинство решений, влияющих на здоровье человека, принимается за пределами лечебно-профилактических учреждений. Это демонстрирует необходимость поиска инструментов, позволяющих людям принимать «здоровые решения» дома. Многие специалисты сходятся во мнении, что движущей силой улучшения здоровья пациентов с ССЗ могут стать технологии мобильного здравоохранения (англ. mHealth: mobile health) [5].

Это мнение также поддерживается специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые определяют mHealth как «медицинскую практику и практику общественного здравоохранения, поддерживаемую мобильными устройствами, такими как мобильные телефоны, устройства для мониторинга состояния пациентов, персональные цифровые помощники и другие беспроводные устройства» [6]. Возможность использования мобильных медицинских программ подтверждается интересом общества к подобным приложениям: размер мирового рынка в мобильном здравоохранении оценивается в 8,9 млрд долларов США в 2022 году, и к 2030 году ожидается рост до 72,10 млрд долларов США, со среднегодовым темпом роста 29,89% от 2022 по 2030 год [7].

Считается, что системы поддержки принятия клинических решений на основе mHealth позволяют снижать количество медицинских ошибок и повышать качество и эффективность здравоохранения [8]. Использование медицинских приложений изменяет поведение пользователей в сторону снижения риска возникновения и обострения ССЗ [9]. Более того, исследования Donovan G. et al. (2022) показали, что автоматизация двусторонней коммуникации врач-пациент и мониторинг результатов приема лекарств может усилить рефлексивную мотивацию к приему препаратов и соблюдению режима лечения [10].

Тем не менее, фактическое применение таких систем на сегодняшний день ограничено [11]. При этом одним из барьеров является субъективное отношение пользователей как к клинической, так и к экономической

эффективности используемых вариантов mHealth. Не все люди готовы к использованию информационных технологий (ИТ). Например, не зависимо от возраста могут быть определенные проблемы с их применением ввиду личных особенностей, отсутствия знаний, технических ресурсов и т. д. [12].

Внедрение многих инноваций является ресурсоемким, а дальнейшее использование таких интеллектуальных решений требует активного участия населения. То есть для внедрения и эффективного использования подобных технологий необходимо прежде всего исследовать возможности их принятия со стороны целевых групп: врача, пациента и других, заинтересованных субъектов. Это актуализирует изучение факторов, влияющих на намерение использования и применения коммуникативных технологий, особенно для решения медицинских задач.

В связи с этим и было проведено данное исследование, **цель** которого состояла в изучении отношения населения к медицинским приложениям, в целом, а также в исследовании отношений жителей к личной ответственности за свое здоровье и использования приложений для профилактики здоровья и предупреждения ССЗ.

Значению мобильного здравоохранения, в том числе в сфере ССЗ, посвящено немало публикаций, например, Беленков Ю.Н. и Кожевникова М.В. (2022) [13], Сименюра С.С., Сизова Ж.М. (2021) [14], Arshed M. et al. (2023) [15] и др. Представленное исследование отличается тем, что его основной ракурс — это отношение к роли человека в поддержании своего здоровья, факторам, важным для профилактики ССЗ и надлежащей информированности в контексте применения мобильного здравоохранения. Для этого в используемую модель UTAUT введены новые конструкты, специфичные для здравоохранения, а именно «Роль пациента», «Роль профилактики» и «Значение информации».

Материалы и методы

Обоснование выбора модели

Существует множество моделей исследования принятия технологий, например, прогностические модели «Теория разумного действия» (Theory of Reasoned Action, TRA), «Теория запланированного поведения» (Theory of Planned Behavior, TPB), «Социально-когнитивная теория» (Social Cognitive Theory, SCT), «Расширенная модель принятия технологий» (Extended Technology Acceptance Model, TAM2). Однако эти теории имеют серьезные ограничения, и невозможно описать многоаспектность принятия технологий людьми. Попытка создания единой модели, объединяющей различные теории [16], привела к появлению «Единой теории принятия и использования технологий» (UTAUT: the unified theory of acceptance and use of technology), которая смогла объяснить до 77% различий в намерениях пользователя и 52% дисперсии в использовании технологии [17]. В дальнейшем, для снятия сомнений в ее способности объяснить принятие технологий отдельными людьми, для более точного объяснения поведения пользователей

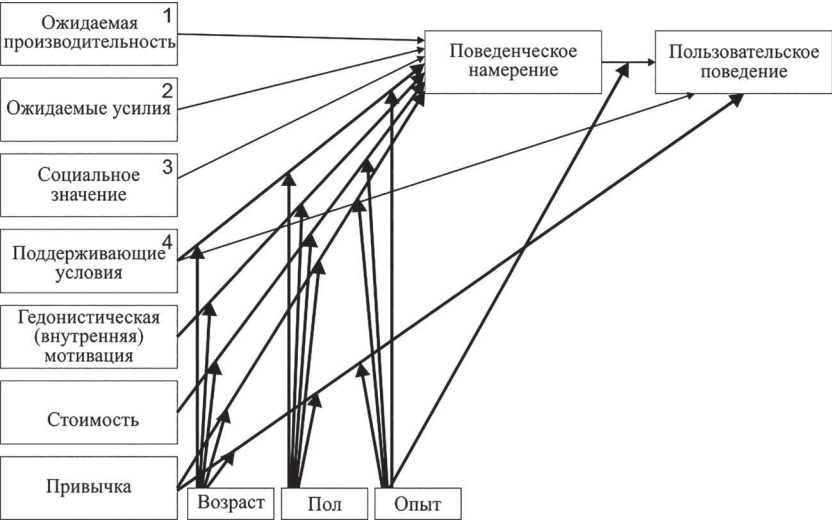


Рисунок 1. Модель UTAUT 2.
Источник: Venkatesh, Thong, Xu, 2012

Примечание: 1. Модерируется по возрасту и полу.
2. Модерируется по возрасту, полу и опыту.
3. Модерируется по возрасту, полу и опыту.
4. Влияние на поведение пользователя зависит от возраста и опыта. 5. Новые отношения показаны более темными линиями

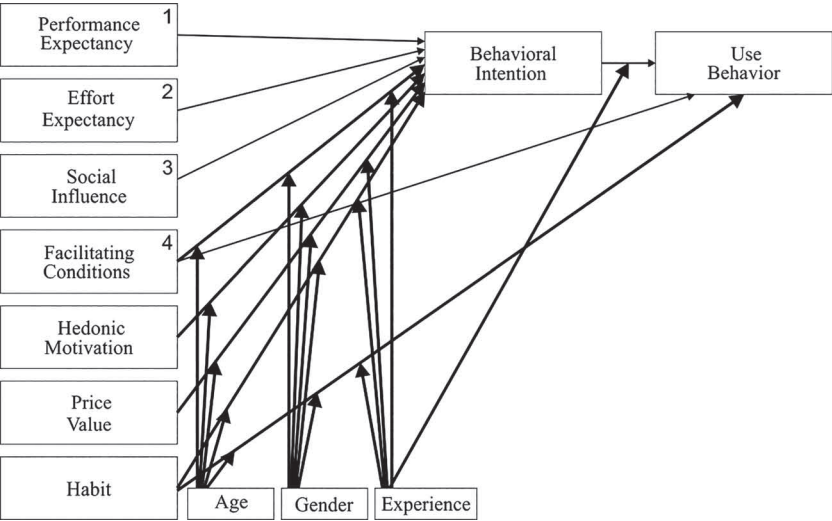


Figure 1. Модель UTAUT 2. Source: Venkatesh, Thong and Xu, 2012.

Note: 1. Moderated by age and gender. 2. Moderated by age, gender, and experience. 3. Moderated by age, gender, and experience. 4. Effect on use behavior is moderated by age and experience. 5. New relationships are shown as darker lines

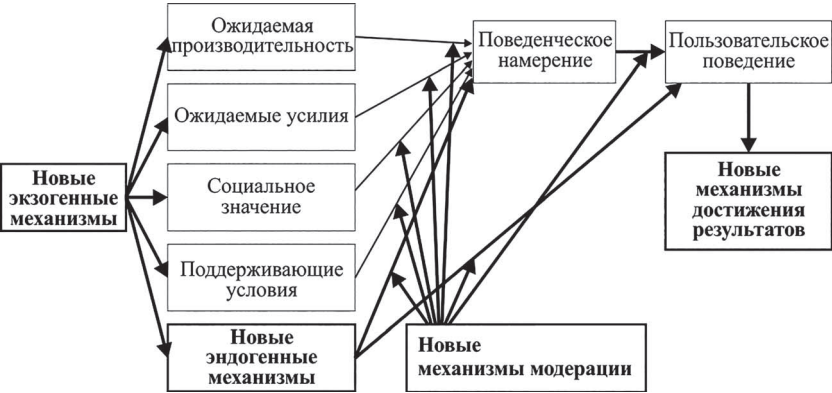


Рисунок 2. Четыре типа расширений UTAUT: новые эндогенные и экзогенные механизмы, новые механизмы модерации и достижения результатов.
Источник: Venkatesh, Thong and Xu, 2016

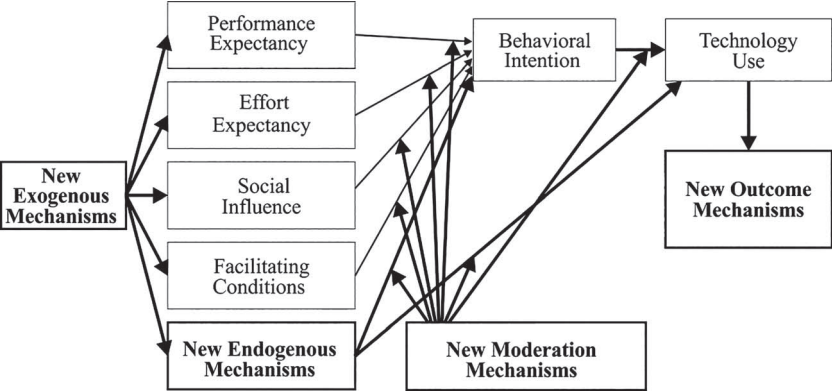


Figure 2. Four types of UTAUT extensions: new endogenous and exogenous mechanisms, new outcome and moderation mechanisms. Source: Venkatesh, Thong and Xu, 2016

в контексте потребительского использования, авторы разработали модель UTAUT2 [18], которая объясняла до 74 % различий в намерениях пользователя и 52 % дисперсии в использовании технологии [17]. В UTAUT2 содержится девять основных конструкций: намерение использовать и использование технологии, ожидаемая производительность, ожидаемые усилия, социальное значение, поддерживающие условия, стоимость, гедонистическая мотивация и привычки, а также 3 модулирующие переменные: пол, возраст и опыт, которые могут влиять на взаимоотношения конструкций (рис. 1).

Существуют многочисленные расширения этой модели, включающие новые переменные, например, такие как отношение к использованию технологий, простота использования, воспринимаемые риск и полезность, удовлетворенность, самоэффективность и другие [19]. Чтобы учесть все вносимые исследователями дополнения и не ограничивать их рамками модели, ее авторы предложили ориентироваться на обнаруженные в публикациях четыре типа расширенных исследований UTAUT, которые включают новые эндогенные и экзогенные механизмы, новые механизмы модерации и достижения результатов (рис. 2). Теория стала широко применяться в том числе при исследовании использования информационных систем в области здравоохранения [20], включая вопросы внедрения mHealth, когда в качестве дополнительных могут вводиться такие конструкции, как например, осознание и мотивация здоровья и др. [21]. Успешность применения UTAUT в различных областях и возможность дополнять ее новыми необходимыми конструктами стало основанием ее использования в данном исследовании.

Выбор конструктов и постановка исследовательских гипотез

В данном исследовании в модели UTAUT использовались как классические конструкты этой модели (1-5 конструкты), так и дополнительные (6-10 конструкты), введенные для достижения исследовательской цели:

1. Конструкт «Использование приложений»: фактическое использование технологий. В данном исследовании — это использование любых приложений, связанных со здоровьем, итоговый конструкт модели. Следует отметить, что в модели UTAUT конечным конструктом является «Использование приложений», поэтому данная модель не позволяет исследовать потенциальный интерес пользователей к несуществующим приложениям. В связи с этим, в данном исследовании мнение жителей оценивалось по отношению к использованию каких-либо приложений, связанных со здоровьем. Этот конструкт определялся 3-мя вопросами ($\alpha=0,79$): 1) Использование приложений для контроля здоровья (у меня есть опыт использования приложений для контроля здоровья); 2) Использование для получения информации о здоровье (я использую приложения для получения информации о поддержании здоровья, здоровом образе жизни); 3) Использование приложений для оценки физической активности (я периодически использую приложения для оценки физической активности);

2. Конструкт «Намерение использовать приложения»: в модели UTAUT фактическое использование технологии определяется намерением их использования, которое в свою очередь зависит от других ключевых конструктов [17]. В данном исследовании — это использование приложений медицинско-оздоровительной направленности. Этот конструкт определялся 3-мя вопросами: 1) Планирование использования в будущем медицинских приложений (я планирую в будущем использовать медицинские приложения); 2) Планирование использовать медицинские приложения более регулярно для контроля здоровья (я собираюсь в будущем использовать медицинские приложения более регулярно); 3) Планирование использовать больше медицинские приложения для профилактики и лечения (в будущем я планирую использовать медицинские приложения для профилактики и лечения);

3. Конструкт «Ожидаемая производительность»: в данном исследовании — это значение приложений для профилактики ССЗ. Этот конструкт определялся 3-мя вопросами: 1) Выгода (Я считаю, что приложения для здоровья могут приносить пользу в моей повседневной жизни); 2) Производительность (Использование приложений для здоровья будут способствовать поддержке здоровья); 3) Повышение эффективности (приложения для здоровья позволят более продуктивно проводить профилактику);

4. Конструкт «Социальное значение»: степень, в которой человек воспринимает, что «важные другие» считают, что он должен использовать приложение, отношение общества к его использованию. Этот конструкт определялся 3-мя вопросами: 1) Отношение к использованию приложений (общество должно максимально использовать возможности приложений для здоровья); 2) Социальная роль приложений (приложения для здоровья необходимы для выполнения социальной роли поддержания здоровья); 3) Необходимость приложений для связи (результативное взаимодействие с медицинскими организациями невозможно без специальных приложений).

5. Конструкт «Поддерживающие условия»: степень, в которой человек считает, что существует организационная и техническая инфраструктура для поддержки использования системы; достаточность технических устройств, а также наличия и достаточности знаний для использования приложений и доступность при необходимости помощи. Этот конструкт определялся 4-мя вопросами: 1) Достаточность технических устройств (у меня есть достаточно технических средств, необходимых для использования приложений); 2) Наличие знаний (у меня есть знания, необходимые для использования этих электронных приложений); 3) Достаточность знаний (мне хватает знаний для использования приложений); 4) Помощь в использовании (мне есть к кому обратиться за помощью, если возникнут вопросы по использованию приложений);

6. Конструкт «Отношение к использованию приложений»: отношение к подобным приложениям в целом, желание наличия приложений медицинской направленности, готовность осваивать новые при-

ложения и получение удовольствия от этого. Этот конструкт определялся 4-мя вопросами: 1) Нежелание, чтобы приложения перестали работать (Я бы не хотел(а), чтобы приложения для здоровья перестали работать); 2) Способность приложений сделать жизнь интереснее (приложения для здоровья делают жизнь интереснее); 3) Необходимость медицинских приложений (приложения для профилактики здоровья и лечения необходимы обществу); 4) Удовольствие осваивать новые приложения (Мне нравится осваивать новые мобильные и компьютерные приложения);

7. Конструкт «**Тревога**»: на намерение и использование приложений может влиять страх использования любых приложений, страх совершить ошибку, потери информации, а также неприятия цифровых технологий в целом. Этот конструкт определялся 4-мя вопросами: 1) Страх использования приложений (есть приложения, которые я боюсь использовать (по разным причинам)); 2) Страх потери информации (меня пугает, что при использовании некоторых приложений я могу потерять много информации, нажав не на ту клавишу); 3) Страх ошибки (я не решаюсь использовать некоторые приложения из-за боязни сделать ошибки, которые я не смогу исправить); 4) Страх применения (любые приложения меня немного пугают);

Кроме этого, в модель были введены еще 3 новых конструкта, которые характеризовали отношение респондентов к информационному обеспечению, к профилактике ССЗ и роли самих пациентов в этом вопросе:

8. Конструкт «**Роль пациента**»: роль самого пациента в развитии ССЗ, необходимость подключения пациента к профилактике и лечению ССЗ, готовность пациента к принятию мер при сердечном приступе и его активное участие в принятии медицинских решений, то есть реализация одного из важных моментов концепции пациентоориентированности. В рамках данного исследования конструкт, важный для понимания возможности включения в процессы лечения и профилактики ССЗ. Этот конструкт определялся 4-мя вопросами: 1) Роль пациента в целом (пациент играет большую роль в развитии ССЗ); 2) Подключение пациента к профилактике и лечению (врач должен стремиться подключать пациента к профилактике и лечению ССЗ); 3) Роль знаний пациента (каждый должен обладать знаниями о мерах профилактики ССЗ и поддержании здоровья ССС); 4) Активная позиция пациента (успешная профилактика и лечение ССЗ не возможна без активного участия пациентов в принятии медицинских решений);

9. Конструкт «**Роль профилактики**»: понимание необходимости профилактики обострения (повторов) ССЗ, избегания факторов риска ССЗ, контроля уровня холестерина, участия в профилактике в целом, а также влияния образа жизни, в том числе курения и ожирения, и невозможности восстановить повреждения сердечно сосудистой системы. Этот конструкт позволил оценить то, как люди относятся к необходимости изменения поведения для снижения модифицируемых факторов риска ССЗ. Для определения этого конструкта использовали ответы на 8 утверждений: 1) Каждому

необходима профилактика ССЗ; 2) Важно избегать любого фактора, приводящего к возникновению ССЗ; 3) Поврежденное сердце невозможно восстановить; 4) Заболевания сердца в основном связаны с образом жизни человека; 5) Образ жизни должен способствовать профилактике ССЗ; 6) Необходимо контролировать уровень холестерина, чтобы предупреждать ССЗ; 7) Профилактика диабета уменьшает проблемы, связанные с сердцем; 8) Курение способствует возникновению ССЗ;

10. Конструкт «**Значение информации**»: понимание необходимости доступности профессиональной медицинской информации, а также важности медицинской грамотности для лечения, профилактики и предупреждения повторов ССЗ. Оценка необходимости высокой доступности профессиональной информации о мерах профилактики ССЗ, влиянии питания на развитие ССЗ, физических нагрузках и т.д. Этот конструкт определялся 4-мя вопросами: 1) Медицинская грамотность (медицинская грамотность имеет важное значение в профилактике проблем, связанных с сердцем); 2) Информации о профилактике (необходима высокая доступность профессиональной информации о мерах профилактики ССЗ); 3) Информации о влиянии питания (необходима доступность достоверной профессиональной информации о влиянии питания на развитие ССЗ); 4) Информации о влиянии физических нагрузок (необходима доступность достоверной профессиональной информации о физических нагрузках для профилактики ССЗ и предупреждения обострений).

Гипотезы исследования

В рамках концептуальной модели исследования в работе проверялось 17 гипотез:

H1: На использование медицинских приложений пациентами с ССЗ положительно влияет намерение их использовать

H2 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) положительно влияет конструкт «Ожидаемая производительность».

H3 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) положительно влияет конструкт «Социальное значение».

H4 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать медицинские приложения (a) и использование этих приложений (b) положительно влияет конструкт «Поддерживающие условия».

H5 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) положительно влияет конструкт «Отношение к использованию приложений».

H6 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) отрицательно влияет конструкт «Тревога».

H7 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) положительно влияет конструкт «Значение информации»;

Н8 (a, b): На намерение пациентов с ССЗ использовать приложения (a) и использование приложений (b) положительно влияет конструкт «Роль профилактики».

Н9 (a, b): Конструкт «Роль пациента» положительно влияет на понимание необходимости доступности профессиональной медицинской информации (a) и профилактических мероприятий (b).

Сбор данных

Дизайн исследования соответствовал поперечно-му наблюдательному одномоментному выборочному исследованию. Сбор данных проводили с 15 декабря 2023г до 15 февраля 2024г с помощью анкеты, размещенной на Yandex Forms (анкета приведена в конце статьи, после списка литературы). В данном поисковом исследовании использовалась удобная выборка с распространением электронной анкеты по типу «снежного кома» через чаты социальных сетей и мессенджеров: авторы статьи отправили запросы своим знакомым (всего 120 человек: 67 мужчин, 53 женщины) с просьбой разослать ссылку на анкету 4-5 знакомым разного возраста с просьбой дальнейшей рассылки. При этом, в обращении к респондентам сообщалось, что интересуют жители, у которых есть установленный диагноз какого-либо сердечно-сосудистого заболевания.

Данное исследование получило одобрение локально-го этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 9628 от 15.12.2023г). Участие в исследовании было добровольным, анонимным, неинтервенционным и в нем не содержалось потенциально опасных и обременительных вопросов. Участники опроса давали информированное согласие, характерное для онлайн-опросов: в чате с предложением участвовать в опросе описывалась цель исследования и сообщалось о его анонимности, при согласии участник мог нажать на ссылку для заполнения анкеты. У пользователей было две ступени для соглашения или отказа от участия в опросе: 1) в чате не соглашаться с предложением пройти опрос, 2) не отправлять электронную анкету исследователям.

Анкета состояла из 3-х частей:

- **1-я часть.** Личная информация (возраст, пол, уровень образования), наличие опыта использования каких-либо мобильных приложений и представлений о медицинских мобильных приложениях, наличие ССЗ у респондента.
- **2-я часть.** 7 вопросов для реализации модели UTAUT, то есть определения компонентов следующих конструктов: 1) «Использование приложений», 2) «Намерение использовать приложения», 3) «Отношение к использованию приложений», 4) «Ожидаемая производительность», 5) «Социальное значение», 6) «Поддерживающие условия» и 7) «Тревога». Вопросы, измеряющие компоненты UTAUT, были взяты из опубликованных исследований после небольшой корректировки [17].
- **3-я часть.** 3 вопроса, относящихся к конструктам исследуемой сферы: «Роль пациента», «Роль профилактики» и «Значение информации».

Для оценки утверждений 2-й и 3-й частей анкеты использовалась 5-балльная шкала Лайкерта, суммарный

Таблица 1. Наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и их сочетаний у респондентов мужского и женского пола

Сердечно-сосудистые заболевания	Количество респондентов, n (%)		
	Мужчины	Женщины	Всего
АГ	160 (36,68)	214 (48,98)	374 (85,66)
АГ + ИБС	21 (4,74)	38 (8,68)	59 (13,43)
ИБС + ИМ	3 (0,69)	1 (0,23)	4 (0,92)
Всего	184 (42,11)	253 (57,89)	437 (100)

Table 1. Presence of arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and their combinations in male and female respondents

Cardiovascular diseases	Number of respondents, n (%)		
	Male	Female	Total
AH	160 (36,68)	214 (48,98)	374 (85,66)
AH + CHD	21 (4,74)	38 (8,68)	59 (13,43)
CHD + MI	3 (0,69)	1 (0,23)	4 (0,92)
Total	184 (42,11)	253 (57,89)	437 (100)

балл по шкалам оценки элементов модели был получен путем суммирования ответов на соответствующие вопросы [22, 23].

Чтобы все вопросы и ответы были однозначно и адекватно поняты респондентами анкета была предварительно апробирована на выборке из 17 участников разного возраста и образования, после чего содержание анкеты было усовершенствовано и уточнено.

В контексте данного исследования интерес представляли респонденты, у которых был опыт использования медицинских приложений и имелся диагноз одного или нескольких из следующих ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ) (табл. 1).

Всего было получено 793 ответа респондентов, из которых у 437 было «какое-либо установленное врачом сердечно-сосудистое заболевание». Все респонденты относили себя к цисгендерам: 253 (57,89%) женщины и 184 (42,11%) мужчины. Из них 170 (38,90%) имели среднее или среднее профессиональное образование, 267 (61,10%) участников были с высшим образованием. Средний возраст респондентов составил 47,95±5,22 лет, из них 124 (28,38%) респондентам было меньше 35 лет, 170 (38,90%) респондентам — 35-55 лет, 143 (32,72%) респондентам было 56-71 год.

В связи с тем, что для опроса использовалась электронная анкета, представленная в интернете, в опросе не участвовали пользователи, которые не используют в повседневной жизни интернет-технологии.

Анализ данных и программное обеспечение

Для анализа взаимосвязей использовались возможности моделирования структурных уравнений (англ. structural equation modeling) с применением метода частичных наименьших квадратов (англ. partial least

squares) — PLS-SEM. PLS-SEM широко используется как метод оценки моделей взаимосвязей между скрытыми (латентными) переменными [24] в том числе при применении UTAUT. Скрытые переменные нельзя измерить напрямую, они определяются совокупностью измеряемых показателей, которые собраны в конструкты. PLS-SEM — не требует нормально распределенного набора данных, поскольку является непараметрической методологией, в котором рекомендуемая шкала измерения является порядковой, а шкала Лайкерта позиционируется как одна из наиболее подходящих.

Применение PLS-SEM позволяет количественно оценивать взаимосвязи между конструктами, выявлять более значимые для модели показатели, наиболее важные для разработки рекомендаций и предложений. PLS-SEM ориентировано на выявление ключевых конструктов и рекомендовано не для проверки существующих теорий, а для поисковых исследований [25], что послужило дополнительным основанием для выбора этого подхода.

Расчеты по методу PLS-SEM для модели UTAUT были выполнены с использованием программного обеспечения 3.3.3.Smart PLS. Значения p , которые в SmartPLS были равны 0.0000, в тексте представлены в виде $p < 0,001$. За пороговый уровень статистической значимости α принимали $p < 0,05$. Кроме того, для статистические данные обрабатывали с помощью программ MS Excel 2010 и Statistica 8.0. StatSoft. Inc.

Проверка гипотез

Для подтверждения или опровержения выдвинутых гипотез исследование предполагает анализ 17-ти взаимосвязей. Согласно «правилу десяти раз» [24], являющемуся грубым, но простым методом определения размера выборки, для репрезентативности этому исследованию требуется 170 валидных опросов, что меньше полученной выборки.

Внутренняя согласованность шкал опросника с помощью Statistica 8.0. StatSoft. Inc. оценивалась по коэффициентам альфа-Кронбаха, значения которых были выше рекомендуемых 0,7 (табл. 2).

Результаты

При использовании PLS-SEM, как правило, на первом этапе проводится оценка валидности и достоверности измерений, а на втором — интерпретация структурной модели [24].

Оценка измерений модели

В первую очередь были удалены показатели (вопросы анкеты) с факторными нагрузками менее 0,60, то есть один вопрос в конструкте Поддерживающие условия. У всех остальных вопросов анкеты факторные нагрузки были более 0,7 [26], то есть они были значимы для представленной модели.

Надежность и достоверность переменных конструкции оценивались с использованием композитной надежности (КН) и извлеченной средней дисперсии (ИСД, AVE) (табл. 3). Все значения КН были выше

Таблица 2. Значения коэффициентов альфа-Кронбаха (α) для конструктов модели

Конструкты модели	α
Ожидаемая производительность	0,85
Отношение к использованию приложений	0,77
Социальное значение	0,73
Поддерживающие условия	0,75
Намерение использовать приложения	0,83
Использование приложений	0,79
Тревога	0,72
Роль пациента	0,81
Роль профилактики	0,87
Значение информации	0,75.

Table 2. Cronbach's alpha (α) coefficient values for model constructs

Constructs of model	α
Performance Expectancy	0,85
Attitude Towards the Use of applications	0,77
Social Influence	0,73
Facilitating Conditions	0,75
Behavioral Intention	0,83
Use Behavior	0,79
Anxiety	0,72
Role of Patient	0,81
Role of Prevention	0,87
Value of Information	0,75.

рекомендуемого уровня 0,700 и ИСД (AVE) 0,500, что подтверждает конвергентную достоверность. Значение факторов инфляции дисперсии каждого индикатора, оценивающего мультиколлинеарность, было $< 5,0$ [27]. Дискриминантную валидность оценивали с использованием перекрестных нагрузок и метода гетеропризнаков-монопризнаков (НТМТ) (англ. the heterotrait-monotrait ratio of correlations: НТМТ). Все факторные нагрузки превышали свои перекрестные нагрузки, а НТМТ был меньше 0,85, что является признаком дискриминантной надежности [27]. В целом полученные результаты показали достаточную достоверность и надежность измерений. Этот факт позволяет проводить дальнейший анализ приемлемости технологий с применением модели UTAUT для проверки выдвинутых гипотез.

Проверка гипотез

В результате проверки гипотез была построена структурная модель отношений пациентов к использованию медицинских приложений для профилактики, лечения и предупреждения повторных эпизодов ССЗ (рис. 3).

Для описания отношений между элементами были использованы коэффициенты пути (β) и коэффициент детерминации ($\text{adj}R^2$) в качестве предсказательной способности модели (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3. Извлеченная средняя дисперсия (ИСД), композитная надежность (КН) и коэффициент детерминации (adjR2) конструкторов модели.

Конструкторы	ИСД t / p	КН t / p	adjR ²
Ожидаемая производи- тельность	0,701 9,014/<0,001	0,813 17,365/<0,001	0,332
Отношение к исполь- зованию приложений	0,721 12,024/<0,001	0,837 15,249/<0,001	0,174
Социальное значение	0,758 14,083/<0,001	0,862 22,271/<0,001	0,223
Поддерживающие условия	0,601 9,616/<0,001	0,816 17,936/<0,001	
Тревога	0,73 16,45 /<0,001	0,892 36,960 /<0,001	
Намерение использо- вать приложения	0,750 10,599/<0,001	0,875 23,798/<0,001	0,593
Использование при- ложений	0,771 13,205 /<0,001	0,849 15,752/<0,001	0,612
Значение информа- ции	0,775 11,433/<0,001	0,832 22,521/<0,001	0,41
Роль пациента	0,750 10,607/<0,001	0,857 15,303/<0,001	
Роль профилактики	0,698 7,021/<0,001	0,704 7,002/<0,001	

Примечание: t — значение t-критерия, p — уровень статистической значимости

Table 3. Average variance extracted (AVE), composite reliability (CR), and coefficient of determination (adjR2) of model constructs.

Конструкторы	AVE t / p	CR t / p	adjR ²
Performance Expectancy	0,701 9,014/<0,001	0,813 17,365/<0,001	0,332
Attitude Towards the Use of applications	0,721 12,024/<0,001	0,837 15,249/<0,001	0,174
Social Influence	0,758 14,083/<0,001	0,862 22,271/<0,001	0,223
Facilitating Conditions	0,601 9,616/<0,001	0,816 17,936/<0,001	
Anxiety	0,73 16,45 /<0,001	0,892 36,960 /<0,001	
Behavioral Intention	0,750 10,599/<0,001	0,875 23,798/<0,001	0,593
Use Behavior	0,771 13,205 /<0,001	0,849 15,752/<0,001	0,612
Value of Information	0,775 11,433/<0,001	0,832 22,521/<0,001	0,41
Role of Patient	0,750 10,607/<0,001	0,857 15,303/<0,001	
Role of Prevention	0,698 7,021/<0,001	0,704 7,002/<0,001	

Note: t — t-test value, p — level of statistical significance

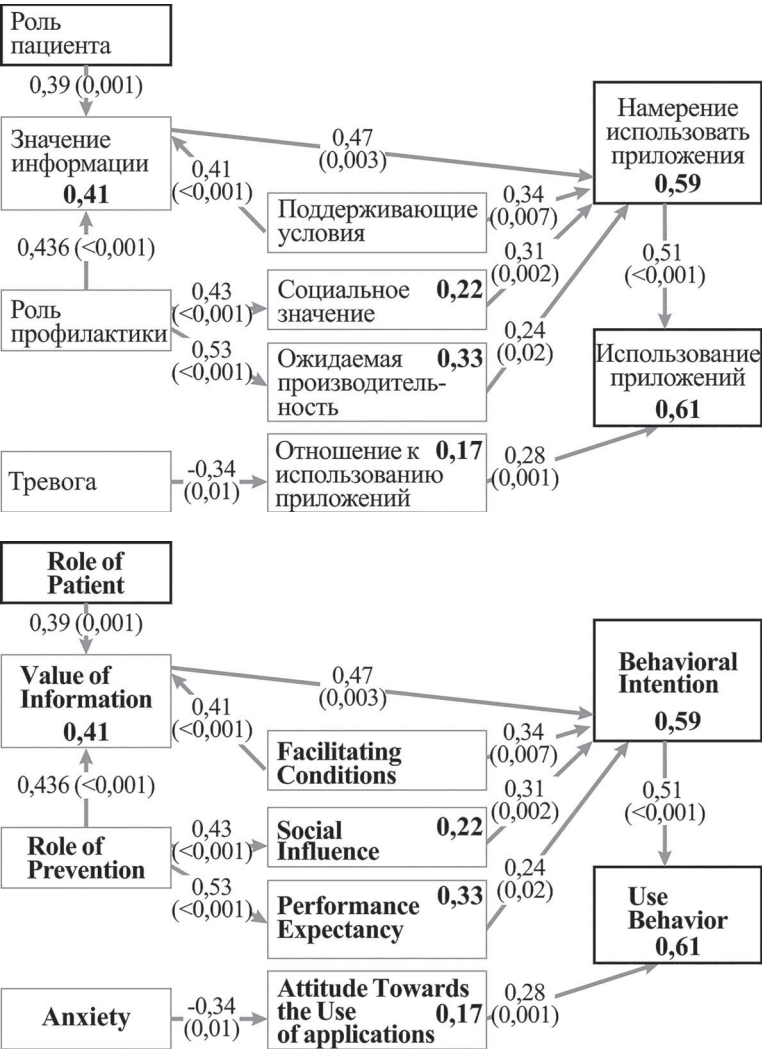


Рисунок 3. Структурная модель отношений пациентов к использованию медицинских приложений для профилактики, лечения и предупреждения обострений (повторов) ССЗ

Примечание: внутри прямоугольников указан коэффициент детерминации — adjR2, стрелками указаны коэффициенты пути β и значения p в скобках

Figure 3. Structural model of patients' attitudes towards the use of medical applications for the prevention, treatment and prevention of exacerbations (recurrences) of CVD

Note: inside the rectangles is the coefficient of determination — adjR2, the arrows indicate the path coefficients β and the p values in parentheses

Полученная модель объясняет **59,3%** дисперсии в намерении использовать медицинские приложения и **61,2%** дисперсии в использовании медицинских приложений. Анализ данных полностью подтвердил только 6 из 17 гипотез, выдвинутых в данном исследовании (рис. 3):

H1: Конструкт «Намерение использовать приложения» медицинской направленности имел положительную взаимосвязь с их использованием ($\beta = 0,51$, $p < 0,001$)

H2 (a): Конструкт «Ожидаемая производительность» имел положительную взаимосвязь с намерением использования приложений медицинской направленности ($\beta = 0,24$, $p = 0,02$), но не с их использованием.

H3 (a): Конструкт «Социальное значение» медицинских приложений имел положительную взаимосвязь с конструктом «Намерение использовать приложения» ($\beta = 0,31$, $p = 0,002$), но не с использованием медицинских приложений.

H4 (a, b): Конструкт «Поддерживающие условия» имеет положительную взаимосвязь с конструктом «Намерение использовать приложения» ($\beta = 0,34$, $p = 0,007$), но не с использованием медицинских приложений.

H5 (b): Конструкт «Отношение к использованию приложений» имеет положительную взаимосвязь с конструктом «Использование приложений» ($\beta = 0,28$, $p = 0,001$), но не с конструктом «Намерение использовать приложения».

H7 (a): Значение профессиональной медицинской информации имеет положительную взаимосвязь с конструктом «Намерение использовать приложения» ($\beta = 0,47$, $p = 0,003$), но не с использованием медицинских приложений.

H9 (a): Понимание роли пациента в поддержании здоровья имеет положительную взаимосвязь с конструктом «Значение информации», то есть с пониманием необходимости доступности профессиональной медицинской информации ($\beta = 0,44$, $p < 0,001$), но не с конструктом «Роль профилактики».

Конструкт «Роль профилактики» не имеет прямой связи с «Намерением использовать» и с «Использованием технологий». При этом конструкт «Роль профилактики» положительно взаимосвязан с конструктом «Намерение использовать приложения» через конструкт «Значение информации» ($\beta = 0,30$, $p < 0,001$), «Социальное значение» ($\beta = 0,29$, $p = 0,02$) и «Ожидаемая производительность» ($\beta = 0,19$, $p = 0,03$).

«Тревога» проявила отрицательную взаимосвязь только с «Отношением к использованию приложений» ($\beta = -0,34$, $p = 0,01$), а через него с «Использованием приложений медицинской направленности» ($\beta = -0,12$, $p = 0,03$).

При этом все указанные конструкты оказывали статистически значимое не прямое влияние на «Использование технологий» через «Намерение использовать приложения».

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты показали, что использование приложений медицинской направленности, с одной стороны, определяется конструктом «Намерение

использовать приложения», а с другой — «Отношением к использованию приложений», то есть тем, насколько пользователь в целом расположен использовать подобные информационные технологии и считает их необходимыми для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Как и предполагалось, «Ожидаемая производительность», то есть выгода от использования mHealth оказывало немаловажное влияние на намерение его использования. Ожидаемая производительность может быть фактором наиболее значимым для принятия и отрицания mHealth, например, как в случае с чат-ботами в здравоохранении [28]. Также нашими данными подтверждается теория UTAUT, утверждающая, что к значимым факторам намерения использовать и использования приложений относят «Поддерживающие условия». Принятие и внедрение ИТ в здравоохранении более вероятно, когда пациенты обладают необходимыми ресурсами и поддержкой [28].

При внедрении технологий mHealth следует учитывать, что одним из очень важных факторов широкого внедрения информационно-коммуникационных технологий является тревога, связанная с их использованием. Считается, что многие люди по-прежнему проявляют беспокойство, когда их подталкивают к использованию компьютерных технологий [29]. В данной модели беспокойство при использовании приложений (конструкт «Тревога») оказывало отрицательное косвенное и невысокое влияние на использование медицинских приложений через конструкт «Отношение к использованию приложений». Подобные результаты не противоречат другим исследованиям, и, кроме того, согласуются с утверждением, что отношение к принятию приложений полностью опосредует отрицательную взаимосвязь между тревогой пользователя и отношением к употреблению [30]. Вместе с этим, показано, что тревога отрицательно влияет на воспринимаемую полезность и воспринимаемую простоту использования и, как следствие, может снижать интерес к применению ИТ [31]. Следовательно, скорее всего, чтобы внедрять mHealth потребуются проводить специальные мероприятия по устранению страха их использования, чтобы формировать у пациентов положительное отношение к данным технологиям и желание их осваивать.

«Социальное значение» информационно-коммуникационных технологий также очень важно для формирования принятия их использования. Поэтому при привлечении к использованию медицинских приложений необходимо будет доказывать их социальную значимость. Есть предположение, что на эти отношения может влиять социально-экономический статус жителей [32], который придется учитывать при разработке и продвижении приложений. Для формирования благоприятного отношения к мобильному здравоохранению с целью снижения барьеров его использования эффективно использовать мнения людей значимых для пациента, в числе которых могут быть не столько знаменитые личности, сколько люди из ближнего круга и медицинские работники.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на готовность использовать медицинские приложения влияет наличие профессиональной информации о мерах профилактики ССЗ, о влиянии питания и физических нагрузок на развитие ССЗ (конструкт «Значение информации»). Подобные взаимосвязи показаны и в других исследованиях [33], согласно которым респонденты положительно относятся к информационно-коммуникационным технологиям, если они видят, что эти технологии могут предоставить им необходимую и надежную информацию. Чувство доверия и контроля пользователей удовлетворяется, когда они осознают, что услуги, предоставляемые приложениями мобильного здравоохранения, надежны и соответствуют их ожиданиям [20].

Наиболее важной задачей построения данной структурной модели было исследование мнений респондентов о роли пациента в сохранении собственного здоровья и о значении профилактики, что является одним из насущных вопросов здравоохранения. Неожиданным оказался тот факт, что конструкты «Роль профилактики» и «Роль пациента» имели только опосредованные взаимосвязи с намерением использовать приложения через конструкты «Значение информации» и «Поддерживающие условия». Судя по полученным результатам, понимание роли профилактики приводит не только к намерению использовать медицинские приложения, но и, что наиболее важно, к пониманию значимости профессиональной медицинской информации.

Следует отметить, что среди опрошенных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не было тех, кто полностью отрицал указанную роль пациента. Конечно, это могло быть связано с тем, что пациенты давали социально желательные ответы. Однако, положительным является уже то, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями считают такую точку зрения правильной, и остается только помочь им воплотить ее в свою жизнь. Результаты показали, что понимание пациентами невозможности успешной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний без их активного участия, подводит к принятию значимости медицинской информации. Из этого следует, что пациенты нуждаются и им необходимо предоставлять качественную профессиональную информацию. Именно это и может стать одним из значимых факторов привлечения пациентов к мобильному здравоохранению. Косвенно такое положение поддерживается исследованиями, в которых осознание здоровья, забота о здоровье и отношение к здоровью были положительно связаны с намерениями использовать и использованием новых ИТ [34, 35]. С другой стороны, не всегда подобные связи могут быть существенны, так Yang M. et al. (2024) [21] опубликовали данные, где особенностью поведения индонезийцев авторы объясняли незначительную связь намерения использовать m-Health с конструктами «Сознание здоровья» и «Мотивация здоровья», то есть готовностью человека брать на себя ответственность и выполнять действия, приносящие пользу здоровью, или его мотивация заниматься деятельностью, способствующей хорошему здоровью.

Кроме того, важным фактором является то, что понимание роли профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, хоть и опосредованно, но влияет на намерение использовать медицинские приложения. Неоспорим тот факт, что осуществление эффективных мероприятий для профилактики и предупреждения повторных случаев сердечно-сосудистых заболеваний невозможно без внедрения соответствующих ИТ (пользовательских приложений), например, чтобы повышать приверженность лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13, 15]. Отсутствие полноценного всестороннего использования информационно-коммуникационных технологий в здравоохранении неэффективно не только с медицинской, но с экономической точки зрения, поскольку неиспользование технологий приводит к низкой эффективности здравоохранения [1].

Выводы

Из анализа структурной модели UTAUT использования мобильного здравоохранения пациентами ССЗ можно сделать ряд обобщений. Пациенты с ССЗ понимают значимость личного участия в сохранении своего здоровья и готовы использовать мобильное здравоохранение с целью профилактики заболевания и формирования поведения, направленного на снижение модифицируемых факторов риска ССЗ. Одним из барьеров внедрения mHealth может быть страх пациентов перед самостоятельным использованием медицинских приложений. Кроме того, принятие технологий мобильного здравоохранения пациентами с ССЗ для повышения эффективности лечения будет возможно при наличии соответствующих технических условий и социальной поддержки, формирующей доверительный, профессиональный, понятный и привлекательный образ mHealth. В связи с чем некоторым пациентам могут потребоваться специальные обучающие мероприятия для использования медицинских приложений.

Важной задачей здравоохранения является вовлечение всех групп населения в технологичные информационные процессы. Практическая ценность данного исследования заключается, с одной стороны, в изучении факторов, влияющих на решение людей использовать приложения и активно участвовать в поддержании собственного здоровья, принося тем самым и общественную экономическую выгоду. С другой стороны, в модель UTAUT нами были введены специфичные для медицинской сферы новые конструкты и проверена их значимость для интеграции пациентов в процессы профилактики и лечения ССЗ с помощью ИТ в медицинской сфере.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Загулова Д.: концепция исследования, разработка анкеты, сбор материала, анализ материала, статистическая обработка, построение и анализ модели, участие в окончательном утверждении рукописи для публикации

Колобовникова Ю.В.: сбор материала, анализ материала, статистическая обработка, анализ модели, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи

Позднякова Н.В.: сбор материала, разработка анкеты, обработка материала, анализ материала, анализ модели, редактирование, участие в окончательном утверждении рукописи для публикации

Маншарипова А.Т.: концепция исследования, разработка анкеты, анализ материала, анализ модели, редактирование, участие в окончательном утверждении рукописи для публикации

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication
Zagulova D.: research concept, questionnaire development, collection of material, analysis of material, statistical processing, construction and analysis of the model, approval of the final version of the article;

Kolobovnikova Yu.V.: collection of material, analysis of material, statistical processing, model analysis, editing, approval of the final version of the article;

Pozdnyakova N.V.: collection of material, development of a questionnaire, processing of material, analysis of material, model analysis, editing, approval of the final version of the article.

Mansharipova A.T.: research concept, questionnaire development, material analysis, model analysis, editing, approval of the final version of the article.

Список литературы/References:

- Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021; 93(1): 4-6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543
 Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. Terapevticheskii Arkhiv. 2021; 93(1): 4-6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543 [in Russian].
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. New England Journal of Medicine. 2013; 368(14): 1279-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303
- Kontis V., Mathers C.D., Bonita R., et al. Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. The Lancet Global Health. 2015; 3(12): e746-57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00179-5)
- Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. European journal of preventive cardiology. 2016; 23(6): 636-48. DOI: 10.1177/2047487315569401
- Стародубцева И.А., Шарапова Ю.А. Дистанционный мониторинг артериального давления как инструмент повышения качества диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 255-63. Starodubtseva I.A., Sharapova Yu.A. The Distance Monitoring of Blood Pressure as a Tool for Improving of the Quality of Follow-Up Observation of Patients with Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 255-63. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-255-263 [in Russian]
- Martínez-Pérez B., De La Torre-Díez I., López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. Journal of medical Internet research. 2013; 15(6): e120. DOI: 10.2196/jmir.2600
- Kim E.J., Kim J.Y. The metaverse for healthcare: trends, applications, and future directions of digital therapeutics for urology. International Neurourology Journal. 2023; 27(1): S3. DOI: 10.5213/inj.2346108.054
- Aw M., Ochieng B.O., Attambo D., et al. Critical appraisal of a mHealth-assisted community-based cardiovascular disease risk screening program in rural Kenya: an operational research study. Pathogens and Global Health. 2020; 114(7): 379-87. DOI: 10.1080/20477724.2020.1816286
- Мишкин И.А., Гусев А.В., Концевая А.В., и др. Эффективность использования mHealth в качестве инструмента профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор. Врачи и информационные технологии. 2022; 4: 12-27. DOI: 10.25881/18110193_2022_4_12.
 Mishkin I.A., Gusev A.V., Kontsevaya A.V. et al. mHealth apps as a tool for the prevention of cardiovascular diseases. Systematic review. Medical doctor and information technologies. 2022; 4: 12-27. DOI: 10.25881/18110193_2022_4_12. [in Russian]
- Donovan G., Hall N., Ling J., et al. Influencing medication taking behaviors using automated two-way digital communication: A narrative synthesis systematic review informed by the Behavior Change Wheel. British Journal of Health Psychology. 2022; 27(3): 861-90. DOI: 10.1111/bjhp.12580
- Stefanicka-Wojtas D., Kurpas D. eHealth and mHealth in chronic diseases—identification of barriers, existing solutions, and promoters based on a survey of EU stakeholders involved in Regions4PerMed (H2020). Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(3): 467. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12030467>
- Popova Y., Zagulova D. UTAUT model for smart city concept implementation: use of web applications by residents for everyday operations. Informatics. 2022; 9(1): 27-46. DOI: <https://doi.org/10.3390/informatics9010027>.
- Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. Технологии мобильного здравоохранения в кардиологии. Кардиология. 2022; 62(1): 4-12. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.1.n1963>
 Belenkov Yu.N., Kozhevnikova M.V. Mobile health technologies in cardiology. Kardiologiya. 2022; 62(1): 4-12. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.1.n1963> [in Russian].
- Сименюра С.С., Сизова Ж.М. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению пациентов артериальной гипертензией в условиях поликлиники. Медицинский совет. 2021; 21(2): 16-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.
 Simenyura S.S., Sizova Zh.M. The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021; (21-2): 16-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25> [in Russian].
- Arshed M., Mahmud A.B., Minhat H.S., et al. Effectiveness of mHealth Interventions in Medication Adherence among Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Diseases. 2023; 11(1): 41. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases11010041>
- Venkatesh V., Morris M.G., Davis G.B., et al. User acceptance of information technology: Toward a unified view. MIS Q. 2003; 27: 425-478. <https://ssrn.com/abstract=2800121>
- Venkatesh V., Thong J.Y., Xu X. Unified theory of acceptance and use of technology: A synthesis and the road ahead. Journal of the association for Information Systems. 2016; 17(5): 328-376. DOI: 10.17705/1jais.00428

18. Venkatesh V., Thong J.Y., Xu X. Consumer acceptance and use of information technology: extending the unified theory of acceptance and use of technology. *MIS quarterly*. 2012; 1: 157-78. DOI: <https://doi.org/10.2307/41410412>
19. Marikeyan D., Papagiannidis S., Stewart G. Technology acceptance research: Meta-analysis. *Journal of Information Science*. 2023; 01655515231191177. DOI: <https://doi.org/10.1177/01655515231191177>
20. Zhu Y., Zhao Z., Guo J., et al. Understanding use intention of mHealth applications based on the unified theory of acceptance and use of technology 2 (UTAUT-2) model in China. *International journal of environmental research and public health*, 2023; 20(4): 3139. DOI: 10.3390/ijerph20043139
21. Yang M., Al Mamun A., Gao J., et al. Predicting m-health acceptance from the perspective of unified theory of acceptance and use of technology. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50436-2>
22. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. М, Финпресс. 1998; 416 с.
Golubkov E.P. Marketing research: theory, methodology and practice. М, Finpress. 1998; 416 p. [In Russian].
23. Сандаков Я.П., Кочубей А.В., Кочубей В.В., и др. Оценка удовлетворенности пациентов. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2019; 3(1): 84-91. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.84-91
Sandakov Y.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V., et al. Assessment of acceptability for the patient. *Bulletin of the Russian Society of specialists in medical and social expertise, rehabilitation and rehabilitation industry*. 2019; 3(1): 84-91. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.84-91 [in Russian].
24. Hair J., Hollingsworth C.L., Randolph A.B., et al. An updated and expanded assessment of PLS-SEM in information systems research. *Industrial management & data systems*. 2017; 117(3): 442-458. DOI: <https://doi.org/10.1108/IMDS-04-2016-0130>
25. Dash G., Paul J. CB-SEM vs PLS-SEM methods for research in social sciences and technology forecasting. *Technological Forecasting and Social Change*. 2021; 173: 121092. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2021.121092>
26. Hulland J. Use of partial least squares (PLS) in strategic management research: A review of four recent studies. *Strategic management journal*. 1999; 20(2): 195-204. DOI: 10.1002/(sici)1097-0266(199902)20:2<195::aid-smj13>3.0.co;2-7
27. Henseler J., Ringle C.M., Sarstedt M. A new criterion for assessing discriminant validity in variance-based structural equation modeling. *Journal of the academy of marketing science*. 2015; 43: 115-135. DOI: 10.1007/s11747-014-0403-8
28. Wutz M., Hermes M., Winter V., et al. Factors influencing the acceptability, acceptance, and adoption of conversational agents in health care: integrative review. *Journal of Medical Internet Research*. 2023; 25: e46548. DOI: 10.2196/46548
29. Celik V., Yesilyurt E. Attitudes to technology, perceived computer self-efficacy and computer anxiety as predictors of computer supported education. *Computers & Education*. 2013; 60(1): 148-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compedu.2012.06.008>
30. Donmez-Turan A. Does unified theory of acceptance and use of technology (UTAUT) reduce resistance and anxiety of individuals towards a new system?. *Kybernetes*. 2020;49(5):1381-405. DOI: <https://doi.org/10.1108/K-08-2018-0450>
31. Tsai T.H., Lin W.Y., Chang Y.S., et al. Technology anxiety and resistance to change behavioral study of a wearable cardiac warming system using an extended TAM for older adults. *PloS one*. 2020; 15(1): e0227270. DOI: 10.1371/journal.pone.0227270. eCollection 2020.
32. Hengst T.M., Lechner L., Dohmen D., et al. The facilitators and barriers of mHealth adoption and use among people with a low socio-economic position: A scoping review. *Digital Health*. 2023; 9: 20552076231198702. DOI: 10.1177/20552076231198702journals.sagepub.com/home/dhj
33. Li Q. Student and teacher views about technology: A tale of two cities? *Journal of research on Technology in Education*. 2007; 39(4): 377-397. DOI: 10.1080/15391523.2007.10782488
34. Alam M.M., Alam M.Z., Rahman S.A., Taghizadeh S.K. Factors influencing mHealth adoption and its impact on mental well-being during COVID-19 pandemic: A SEM-ANN approach. *Journal of biomedical informatics*. 2021; 116: 103722. DOI: 10.1016/j.jbi.2021.103722
35. Uncovska M., Freitag B., Meister S., et al. Patient acceptance of prescribed and fully reimbursed mHealth apps in Germany: an UTAUT2-based online survey study. *Journal of Medical Systems*. 2023; 47(1): 14. DOI: 10.1007/s10916-023-01910-x

Информация об авторах

Загулова Диана  — д.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной физиологии, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, e-mail: zagulova.d@ssmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-5468>

Колобовникова Юлия Владимировна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, декан медико-биологического факультета, Томск, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Позднякова Надежда Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, e-mail: alfa459@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7829>

Маншарипова Алмагуль — д.м.н., директор департамента научной работы Казахстанско-Российского медицинского университета, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: dralma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>

Information about the authors

Diana Zagulova  — Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Physiology, Professor of the Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, e-mail: zagulova.d@ssmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-5468>

Yulia V. Kolobovnikova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Dean of the Faculty of Medical Biology, Tomsk, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Nadezhda V. Pozdnyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, e-mail: alfa459@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7829>

Almagul Mansharipova — Doctor of Medical Sciences, Director of the Department of Scientific Work of the Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: dralma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АНКЕТА

Анкета состоит из 3-х частей:

Для оценки утверждений 2-й и 3-й частей анкеты использовалось три варианта ответов 5-бальной шкалы Лайкерта и 5-бальной модифицированной шкалы Лайкерта [Голубков Е.П., 1998; Сандаков Я.П. и соавт., 2019].

1-я часть. Личная информация (возраст, пол, уровень образования), наличие опыта использования каких-либо мобильных приложений и наличие какого-либо сердечно-сосудистого заболевания у респондента.

1. Укажите, пожалуйста, свой пол:
☐ Мужчина
☐ Женщина
2. Укажите, пожалуйста, к какой возрастной группе Вы относитесь:
☐ менее 35 лет
☐ 35 — 55 лет
☐ более 55 лет.
3. Отметьте, пожалуйста, какое у Вас образование
☐ Начальное
☐ Среднее
☐ Средне-специальное
☐ Незаконченное высшее
☐ Высшее
4. Был ли Вас ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ каких-либо мобильных приложений, помогающих следить за своим здоровьем. Это приложения, которые фиксируют уровень физической нагрузки, здоровья, количество съеденных калорий, могут напоминать о приеме лекарств и употреблении воды, где можно вести дневники артериального давления, уровня сахара в крови и т.д. (например, Apple Health, Wellory, FatSecret, MyTherapy, Tide, Water Meter, Daylio и многие другие):
☐ Да
☐ Нет
5. Есть ли Вас какое-либо установленное врачом сердечно-сосудистое заболевание. Если есть, напишите, пожалуйста, какое

2-я часть: вопросы по основным конструктам модели UTAUT

1. Конструкт «Использование приложений»:
 - 1) Я использую медицинские приложения для **контроля моего здоровья**:
☐ Почти всегда
☐ Часто
☐ Иногда
☐ Редко
☐ Никогда
 - 2) В своей жизни я использую **информацию из интернета** для поддержания моего здоровья:
☐ Почти всегда
☐ Часто
☐ Иногда
☐ Редко
☐ Никогда
 - 3) Я использую мобильные приложения для **оценки физической активности**:
☐ Почти всегда
☐ Часто
☐ Иногда
☐ Редко
☐ Никогда

2. Конструкт «**Намерение использовать приложения**» (медицинских приложений):

4) Я планирую в будущем использовать какие-либо медицинские приложения:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

5) Я **собираюсь** в будущем использовать медицинские приложения для **контроля здоровья** более регулярно:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

6) В будущем я **планирую** использовать медицинские приложения для **профилактики и лечения**:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

3. Конструкт «**Ожидаемая производительность**»:

7) Я считаю, что медицинские приложения могут **приносить пользу** в моей повседневной жизни:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

8) Использование мной медицинских приложений будет **способствовать поддержанию моего здоровья**:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

9) Медицинские приложения позволят мне более продуктивно **осуществлять профилактику** моего здоровья:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

4. Конструкт «**Социальное значение**»:

10) Общество должно максимально использовать возможности мобильных приложений для здоровья:

- ☐ Полностью согласен
☐ Частично согласен
☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
☐ Частично не согласен
☐ Совершенно не согласен

- 11) Медицинские приложения необходимы для выполнения социальной роли поддержания здоровья:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен
- 12) Результативное взаимодействие с медицинскими организациями невозможно без специальных веб-приложений:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен
5. Конструкт «Поддерживающие условия»:
- 13) У меня есть технические средства, чтобы пользоваться мобильными приложениями:
- ☐ Совершенно не верно
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Совершенно верно
- 14) У меня есть знания, необходимые для использования мобильных приложений:
- ☐ Совершенно не верно
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Совершенно верно
- 15) Мне хватает моих знаний, чтобы эффективно использовать мобильные приложения:
- ☐ Совершенно не верно
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Совершенно верно
- 16) Мне есть к кому обратиться за помощью, если возникнут вопросы по использованию мобильных приложений:
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно
6. Конструкт «Отношение к использованию приложений»:
- 17) Я бы не хотел(а), чтобы мобильные приложения для здоровья перестали работать:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен
- 18) Мобильные приложения для здоровья делают жизнь интереснее:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен

- 19) Мобильные приложения для профилактики здоровья и лечения необходимы обществу:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен
- 20) Мне нравится осваивать новые мобильные приложения:
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно
7. Конструкт «Тревога»:
- 21) Есть мобильные приложения, которые я опасаясь использовать (по разным причинам):
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно
- 22) Меня пугает то, что при использовании некоторых мобильных приложений я могу потерять много информации, сделав что-то не так:
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно
- 23) Я не решаюсь использовать некоторые мобильные приложения из-за боязни сделать ошибки, которые не смогу исправить:
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно
- 24) Любые мобильные приложения меня немного пугают:
- ☐ Совершенно верно
 - ☐ Частично верно
 - ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
 - ☐ Отчасти не верно
 - ☐ Совершенно не верно

3-я часть. 3 вопроса, относящихся к конструктам исследуемой сферы: «Роль пациента», «Роль профилактики» и «Значение информации».

8. Конструкт «Роль пациента»:
- 25) Пациент сам играет большую роль в развитии у себя сердечно-сосудистых заболеваний:
- ☐ Полностью согласен
 - ☐ Частично согласен
 - ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
 - ☐ Частично не согласен
 - ☐ Совершенно не согласен

26) Врач должен стремиться **подключать пациента к профилактике и лечению** сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Полностью согласен
- ☐ Частично согласен
- ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
- ☐ Частично не согласен
- ☐ Совершенно не согласен

27) Каждый должен обладать **знаниями о мерах профилактики** сердечно-сосудистых заболеваний и поддержании здоровья сердечно-сосудистой системы:

- ☐ Полностью согласен
- ☐ Частично согласен
- ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
- ☐ Частично не согласен
- ☐ Совершенно не согласен

28) Успешная профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний не возможна без **активного участия пациентов** в принятии медицинских решений:

- ☐ Полностью согласен
- ☐ Частично согласен
- ☐ Нейтрально/Ни согласен, ни не согласен
- ☐ Частично не согласен
- ☐ Совершенно не согласен

9. Конструкт «Роль профилактики»:

29) Каждому человеку **необходима профилактика** сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

30) Всем важно избегать любого фактора, приводящего к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

31) Поврежденное сердце невозможно восстановить:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

32) Заболевания сердца в основном связаны с образом жизни человека:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

33) **Образ жизни** человека должен способствовать профилактике у него сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

34) Необходимо **контролировать уровень холестерина**, чтобы предупреждать сердечно-сосудистые заболевания:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

35) Профилактика диабета уменьшает проблемы, связанные с сердцем:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

36) Курение способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

10. Конструкт «Значение информации»:

37) **Медицинская грамотность** человека имеет важное значение для профилактики у него проблем, связанных с сердцем и сосудами:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

38) Необходимо высокая доступность профессиональной достоверной **информации о мерах профилактики** сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

39) Необходимо доступность достоверной профессиональной **информации о влиянии питания** на развитие сердечно-сосудистых заболеваний:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно

40) Необходимо доступность достоверной профессиональной **информации о физических нагрузках** для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предупреждения повторов:

- ☐ Совершенно верно
- ☐ Частично верно
- ☐ Нейтрально/Ни верно, ни не верно;
- ☐ Отчасти не верно
- ☐ Совершенно не верно



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-276-283

УДК [616.391:577.161.2](470+571)

EDN: ULGLRC

**Д.А. Мармалюк, Г.Е. Рунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра эндокринологии № 1, Москва, Россия

СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ЕГО ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

D.A. Marmalyuk, G.E. Runova, I.V. Glinkina, V.V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Endocrinology department № 1, Moscow, Russia

Vitamin D Status Among Residents of the Russian Federation and Its Relation with Age and Parathyroid Hormone

Резюме

Цель: оценить статус витамина D (25(OH)D) в различных регионах Российской Федерации (РФ), а также установить взаимосвязь между уровнем 25(OH)D, возрастом и уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ). **Материалы и методы:** оценка статуса витамина D проводилась у жителей различных регионов РФ (Северно-Западного федерального округа (СЗФО), Центрального (ЦФО), Южного (ЮФО) и Дальневосточного (ДФО)) в период с 2012 по 2017 г. Всего в кросс-секционном исследовании проанализировано 115 694 анонимных образцов, предоставленных независимой коммерческой лабораторией. Для определения уровня 25(OH)D использовался хемилюминесцентный иммуноанализ. **Результаты:** Выявлена повсеместная распространенность низких уровней 25(OH)D: дефицит (<20 нг/мл) — 33,16 %, недостаточность (≥ 20 и <30 нг/мл) — 37,11 %, которая значительно не отличалась в зависимости от региона проживания (ЮФО (76,3 %), ЦФО (69,2 %), СЗФО (67 %) и ДФО (63 %), $p>0,05$). В летние месяцы медиана уровня витамина D оказалась выше, чем в зимние (25,3 нг/мл [18,3; 33,5] vs 24 нг/мл [16,7; 32,5], $p=0,006$). Уровень 25(OH)D <30 нг/мл чаще всего встречался у участников младше 20 лет и старше 80 лет (75 % и 81 %, соответственно). Также в группе младше 20 лет количество участников с целевыми уровнями витамина D (>30 нг/мл) оказалось низким, что было сопоставимо с группой старше 80 лет (22,6 % и 18 %, соответственно, $p=0,1$). Подтверждена отрицательная обратная связь между уровнями витамина D и ПТГ ($r=-0,11$, $p=0,002$). Выявлена слабая положительная корреляция между возрастом участников и уровнями ПТГ ($r=0,18$, $p=0,000$). **Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о широкой распространенности низких уровней 25(OH)D среди всех возрастных групп в РФ. Выявлены статистически значимые различия в статусе витамина D в зависимости от возраста и времени года. При этом географические факторы не оказали значимого влияния на уровни 25(OH)D. Отмечена высокая распространенность выраженного дефицита витамина D у лиц младше 20 лет и старше 80 лет. Установлена слабая положительная корреляция между возрастом и уровнем ПТГ, что вместе с высокой частотой низких концентраций витамина D в старшей возрастной группе, требует адекватной своевременной коррекции данного состояния и дальнейшего динамического наблюдения, с целью предотвращения потенциальных негативных влияний дефицита витамина D на костную ткань.

Ключевые слова: витамин D, паратиреоидный гормон, статус витамина D, дефицит витамина D, распространенность, возраст

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование представляет собой анализ анонимных образцов, которые были предоставлены добровольно без какой-либо идентифицирующей информации лицом, не принимающим никакого участия в этой работе. Основные положения Хельсинской декларации нарушены не были. В рамках данного исследования медицинское вмешательство участникам не проводилось, и участие не несло никаких потенциальных рисков, поэтому работа не считается исследованием на человеке и не требует заключения этического комитета.

Статья получена 08.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 04.06.2024 г.

Принята к публикации 04.07.2024 г.

Для цитирования: Мармалюк Д.А., Рунова Г.Е., Глинкина И.В. и др. СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ЕГО ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 276-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-276-283. EDN: ULGLRC

Abstract

Objective: to study the vitamin D (25(OH)D) status in various regions of the Russian Federation (RF), and to determine the relation between age, levels of 25(OH)D and parathyroid hormone (PTH). **Methods:** The vitamin D status was investigated in residents of various regions of the Russian Federation (Northwestern Federal District, Central Federal District, Southern Federal District and Far Eastern Federal District) between 2012 and 2017. In this cross-sectional study 115694 anonymous samples were analyzed. All samples were provided by an independent commercial laboratory. Serum levels of vitamin D (25(OH)D) were measured using chemiluminescent assay. **Results:** The prevalence of low levels of 25(OH)D was widespread in the Russian Federation: deficiency (<20 ng/ml) — 33,16 %, insufficiency (≥ 20 and <30 ng/ml) — 37,11 %, which did not significantly differ between various regions (Southern Federal District (76,3 %), Central Federal District (69,2 %), Northwestern Federal District (67 %) and Far Eastern Federal District (63 %), $p>0,05$). The median level of vitamin D was higher in the summertime than in the winter months (25,3 ng/ml [18,3; 33,5] vs 24 ng/ml [16,7; 32,5], $p=0,006$). Levels of 25(OH)D <30 ng/ml were most common in the age group younger than 20 years and in the age group older than 80 years (75 % and 81 %, respectively). Also in the age group younger than 20, the number of participants with vitamin D levels in target range (>30 ng/ml) was low, which was comparable to the age group over 80 years (22,6 % and 18 %, respectively, $p=0,1$). A negative inverse correlation between vitamin D and PTH levels was confirmed ($r=-0,11$, $p=0,002$). There was a weak positive correlation between the age of participants and PTH levels ($r=0,18$, $p=0,000$). **Conclusion:** The obtained data indicate the high prevalence of 25(OH)D deficiency among all age groups in the Russian Federation. Vitamin D levels were statistically differed depending on age and season. Geographic factors did not have a significant impact on vitamin D status in different regions of the Russian Federation. The highest prevalence of severe D deficiency was observed in age group younger 20 years and over 80 years. A weak positive correlation was established between age and PTH levels. Considering the high frequency of low vitamin D concentrations in the elderly age group, this condition requires adequate correction and further follow-up in order to prevent the negative effects of vitamin D deficiency on bones.

Key words: vitamin D, parathyroid hormone, vitamin D status, vitamin D deficiency, prevalence, age

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study is an analysis of anonymous samples that were provided voluntarily without any identifying information by a person not involved in any way with this work. The main provisions of the Helsinki Declaration were not violated. There were no medical interventions performed on participants in this study, and there were no potential risks associated with participation, so the work is not considered human research and does not require an ethics review

Article received on 08.04.2024

Reviewer approved 04.06.2024

Accepted for publication on 04.07.2024

For citation: Marmalyuk D.A., Runova G.E., Glinkina I.V. et al. Vitamin D Status Among Residents of the Russian Federation and Its Relation with Age and Parathyroid Hormone. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 276-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-276-283. EDN: ULGLRC

ДФО — Дальневосточный федеральный округ, ПТГ — паратиреоидный гормон, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северно-Западный федеральный округ, ЦФО — Центральный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ

Актуальность

Низкие концентрации витамина D часто встречаются среди населения стран всего мира [1]. Предшественник активной формы витамина D (25-гидроксивитамин D, 25(OH)D) синтезируется в печени под воздействием ферментов CYP2R1 и CYP27A1 из витамина D3, который образуется в коже под влиянием ультрафиолетового излучения, а также может поступать в организм вместе с продуктами питания. Инсоляция, которая непосредственно влияет на синтез эндогенного витамина D, зависит от географической широты и климатических условий проживания людей. На территориях, расположенных выше 40° северной широты (с.ш.), в зимние месяцы инсоляция недостаточна для обеспечения организма человека адекватным количеством витамина D [2]. Таким образом, значительная часть населения северного полу-

шария находится в группе риска по развитию дефицита витамина D. Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, подтверждают этот факт: распространенность дефицита витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) среди населения стран Европы колеблется от 30 до 60 % [3].

Помимо географических факторов, на статус витамина D может оказывать влияние образ жизни, цвет кожи, особенности одежды, сокращение времени пребывания под открытыми солнечными лучами, а также широкое использование солнцезащитных средств [4]. Так, в странах Среднего Востока дефицит витамина D может достигать 90 %, несмотря на большое количество солнечных дней в году, что, в том числе, обусловлено образом жизни [5].

Без своевременной коррекции низких концентраций витамина D происходит компенсаторное повышение

паратиреоидного гормона (ПТГ), что, в свою очередь, приводит к увеличению резорбции костной ткани [6]. Помимо этого, выраженный дефицит витамина D зачастую оказывает прямое негативное воздействие на кость, нарушая отложение фосфата кальция в новообразованной костной ткани, приводя к дефектам минерализации остеоида. Все вышеперечисленные факторы могут снижать качество костной ткани и, как следствие, увеличивать риск переломов, особенно у пожилых пациентов [7].

Территория Российской Федерации (РФ) расположена между 77° и 41° с.ш., что обуславливает различия в климате, количестве солнечных дней в году и ультрафиолетовом индексе. Помимо климатических факторов, регионы РФ различаются культурами и образом жизни народов, которые их населяют. В связи с вышеперечисленным, статус витамина D у жителей РФ может варьировать в зависимости от региона. Находясь под влиянием географических факторов, значительная часть населения РФ находится в группе риска по развитию дефицита витамина D, что подтверждается данными исследований. Например, в исследовании Р. Lips и соавт. (2019 г.) дефицит витамина D встречался в 39,7% образцов, а недостаточность — в 36,5% [3]. В исследовании Е.А. Пигаровой и соавт. (2020 г.) также продемонстрирована высокая распространенность низких концентраций витамина D в РФ: у 84,3% участников наблюдался уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл [8].

Поскольку статус витамина D зависит от географических и демографических факторов, а также от качества жизни населения, то в связи с этим требуется динамическая оценка уровней витамина D в различных регионах РФ с целью профилактики его дефицита и предотвращения потенциально негативного воздействия низких концентраций 25(ОН)D на костную ткань.

Цель данного исследования состояла в оценке распространенности дефицита и недостаточности витамина D среди населения РФ в зависимости от географических факторов и возраста, а также в анализе взаимосвязи между уровнями 25(ОН)D, ПТГ и возрастом.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 115 694 анонимных образца, предоставленных независимой лабораторией INVITRO. Сбор образцов проводился в период с 2012 по 2017 гг. в различных регионах РФ, расположенных от 43° до 59° с.ш.: в Центральном (ЦФО) — 61772 (53,4%) участника, Северо-Западном (СЗФО) — 10003 (8,7%) участника, Южном (ЮФО) — 18288 (15,8%) участника и Дальневосточном (ДФО) — 25631 (22,1%) участника федеральных округов РФ. В исследование включались образцы пациентов в возрасте 18 лет и старше (медиана возраста составила 45 [33; 58] лет): в группе младше 20 лет количество участников составило 5553 (4,8%) чел., в возрастную группу 20–39 лет вошло 39105 (33,8%) чел., в группу 40–59 лет — 44658 (38,6%) чел., в группу

60–79 лет — 24411 (21,1%) чел., а старше 80 лет — 1967 (1,7%) чел. В данном исследовании не было специальных критериев включения/исключения.

Сывороточные концентрации 25(ОН)D определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа (Architect 8000, Abbot, USA). Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых от 2016 г., где за адекватный уровень 25(ОН)D приняты значения от 30 до 60 нг/мл, за дефицит 25(ОН)D — менее 20 нг/мл, а уровень 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл соответствует недостаточности витамина D [9]. Помимо уровня витамина D, в крови определялись уровни креатинина, кальция и ПТГ (референсный диапазон: 1,6 — 6,9 пмоль/л). Для анализа зависимости уровня ПТГ от уровня витамина D использовались только те образцы, где значения кальция и креатинина находились в пределах референсных диапазонов (референс для общего кальция в зависимости от возраста: 12–60 лет — 2,1–2,55 ммоль/л, 60–90 лет — 2,2–2,55 ммоль/л; для креатинина — для женщин 50–98 мкмоль/л, для мужчин 64–111 мкмоль/л).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2001, США). Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Для выявления различий между двумя независимыми группами по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. С целью выявления различий между тремя и более независимыми группами по количественному признаку применялся критерий Крускала-Уоллиса. Оценка различия частот в группах проводилась при помощи критерия χ^2 . Для оценки взаимосвязи применялся корреляционный анализ Спирмена. Уровень статистической значимости принят за 0,05.

Результаты

Медиана возраста участников составила 45 [33; 58] лет. Медиана 25(ОН)D среди всех образцов составила 23,9 нг/мл [17,0; 31,6]. Недостаточность витамина D выявлена в 42 934 (37,11%) образцов. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) наблюдался у 38 364 (33,16%) участников, в том числе выраженный дефицит — у 4211 (3,6%). Таким образом, 70% участников имели уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл. Целевые значения витамина D (30–60 нг/мл) встречались только у 31 237 (27%) участников (рис. 1).

Учитывая разную продолжительность светового дня и количество солнечных дней в году, проведена оценка статуса витамина D в различных федеральных округах РФ (рис. 2). Дефицит и недостаточность витамина D часто наблюдались среди жителей РФ вне зависимости от региона проживания: — ЦФО — 33% и 36,2%, СЗФО — 33,6% и 33,4%, ЮФО — 35,4%

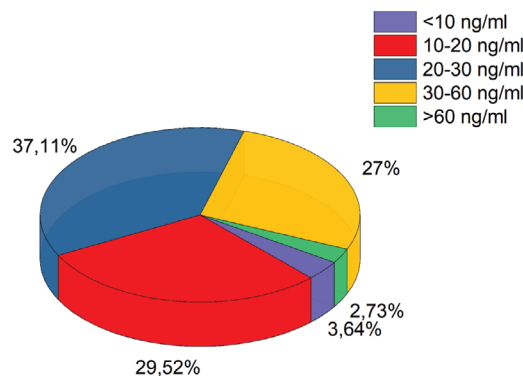


Рисунок 1. Статус витамина D в РФ в период с 2012 по 2017 гг.

Figure 1. Vitamin D status from 2012 to 2017 in Russian Federation

и 40,9 %. Значимых различий по количеству участников с достаточным уровнем витамина D в ЦФО, СЗФО, ЮФО и ДФО не получено ($p>0,05$).

Распространенность выраженного дефицита витамина D (<10 нг/мл) была выше в СЗФО — 5,6 % ($p<0,05$ для всех) по сравнению с другими федеральными округами РФ.

Низкие концентрации витамина D встречались чаще в зимние месяцы. Среди образцов, полученных в зимнее время года, дефицит витамина D наблюдался в 35 % проб, что оказалось чаще, чем в летнее время — 30 % ($p=0,006$). Данные, полученные в ЦФО продемонстрировали указанную тенденцию: в зимний период медиана витамина D оказалась ниже и составила 24 нг/мл [16,7; 32,5], а в летний — 25,3 нг/мл [18,3; 33,5] ($p=0,006$). При этом в СЗФО данная закономерность не подтвердилась — уровни витамина D значимо не отличались в зимнее (24,5 нг/мл [17,2; 33,0]) и летнее время (26 нг/мл [18,5; 33,9]), $p=0,244$ (рис. 3).

Проведена оценка статуса 25(OH)D в различных возрастных группах (рис. 4). Установлено, что дефицит и выраженный дефицит витамина D наиболее распространены в группе младше 20 лет — 42 % и 7,7 %, по сравнению с другими возрастными группами: 20-39 лет (31,5 % и 3,9 %) и 40-59 лет (32 % и 3,7 %), $p=0,000$ для всех. При этом количество участников с целевыми уровнями витамина D в группе младше 20 лет также оказалось снижено и сопоставимо с группой старше 80 лет (22,6 % и 18 %, соответственно, $p=0,1$). Концентрации витамина D <30 нг/мл ожидаемо были наиболее распространены у пациентов >80 лет (79 %). Адекватные концентрации 25(OH)D наблюдались у 29,1 % лиц в группе 20-39 лет, что оказалось статистически больше, чем во всех остальных возрастных группах ($p=0,000$ для всех).

Проведена оценка уровня ПТГ при различных значениях витамина D. При уровне витамина D менее 30 нг/мл медиана ПТГ составила 5,1 пмоль/л [3,9; 6,6], тогда как при целевом уровне витамина D медиана ПТГ составила 4,7 пмоль/л [3,7; 6,1], что оказалось статистически значимо ниже ($p=0,002$) (рис. 5).

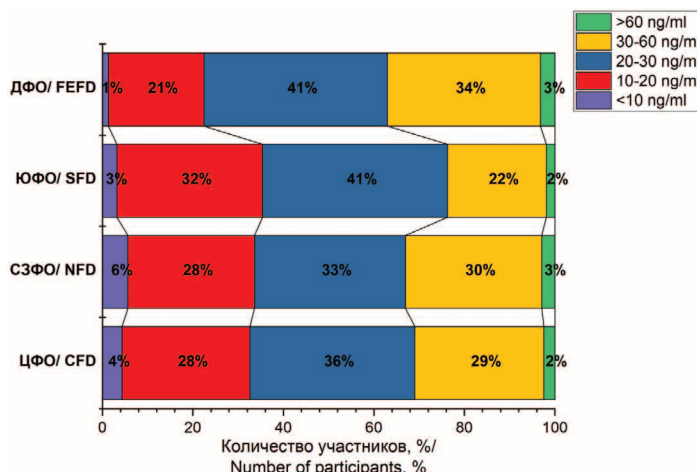


Рисунок 2. Статус витамина D у жителей различных регионов РФ

Примечание. ЦФО — Центральный федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ, ДФО — Дальневосточный федеральный округ

Figure 2. Vitamin D status among residents of different regions of Russian Federation

Note. CFD — Central Federal District, NFD — Northwestern Federal District, SFD — Southern Federal District, FEFD — Far Eastern Federal District

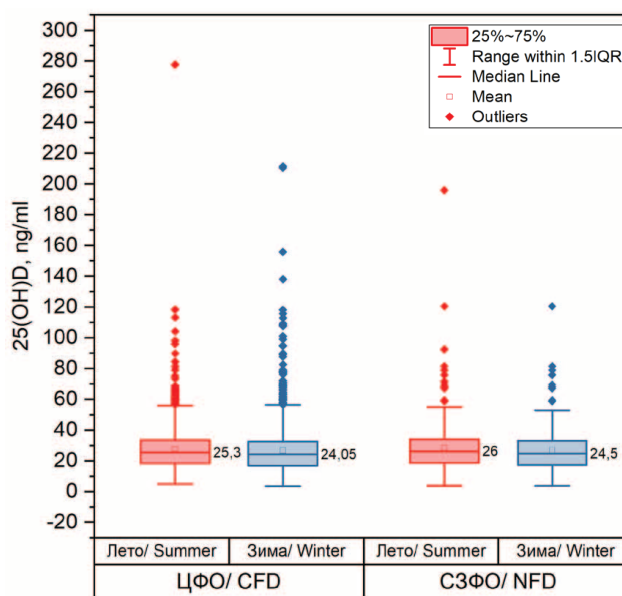


Рисунок 3. Уровни витамина D в зимний и летний периоды в ЦФО и СЗФО

Примечание. 25(OH)D — витамин D, СЗФО — Северо-западный федеральный округ, ЦФО — Центральный федеральный округ

Figure 3. Vitamin D levels during summertime and winter in the Central and Northwestern regions

Note. 25(OH)D — vitamin D, NFD — Northwestern Federal District, CFD — Central Federal District

Среди образцов со значениями витамина D в пределах 30-60 нг/мл повышение уровня ПТГ (референсные значения лаборатории -1,6-6,9 пмоль/л) наблюдалось в 15,7 % проб, тогда как при выраженном дефиците витамина D — у 32,6 %, при концентрациях 25(OH)D менее 20 нг/мл — у 24,4 % и только у 8,6 % обследуемых — при значениях витамина D более 60 нг/мл ($p=0,000$ для всех) (рис. 6).

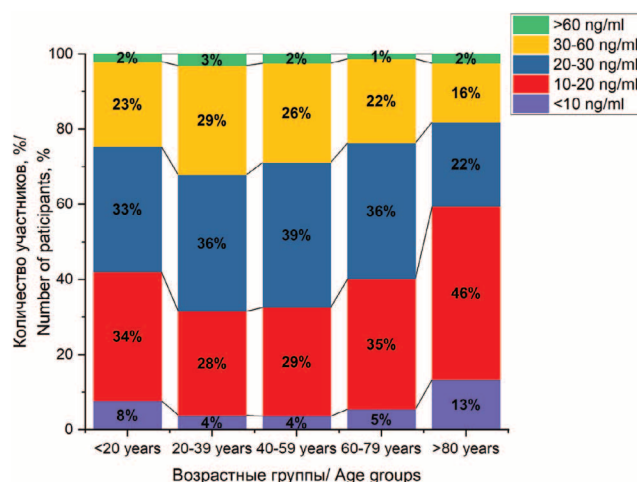


Рисунок 4. Уровни витамина D в различных возрастных группах

Figure 4. Vitamin D levels in different age groups

Подтверждена слабая отрицательная обратная связь между уровнем витамина D и ПТГ ($r=-0,11$, $p=0,002$). Получена слабая положительная корреляция между возрастом обследуемых и уровнем ПТГ ($r=0,18$, $p=0,000$). Зависимости между возрастом и уровнем витамина D установить не удалось ($r=-0,015$, $p>0,05$).

Отдельно проанализированы образцы с уровнем витамина D 30-60 нг/мл и значениями ПТГ, превышающими верхнюю границу референсного диапазона. Медиана возраста в группе с высоким ПТГ составила 64 года [56;70], тогда как в группе с целевым уровнем ПТГ — 56 лет [47;63], ($p=0,000$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализирован статус 25(ОН)D в 115694 образцах, полученных из различных регионов РФ, что больше, чем в других аналогичных отечественных исследованиях. Недостаточность витамина D встречалась в 37,11 % проб, а дефицит — в 33,16 %. Только 27 % участников имели уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл. Полученные данные подтверждают широкую распространенность низких концентраций витамина D в РФ, что согласуется с другими отечественными исследованиями [8, 10-14]. Так, в исследовании Smirnova D. и соавт. (2022г.) выявлено, что с 2013 по 2018 гг. среди 30040 участников исследования частота дефицита витамина D составила 39,7 %, а целевые уровни 25(ОН)D (>30 нг/мл) наблюдались только у 23,8 % лиц [10].

При этом более строгие критерии включения участников в исследование могут оказать влияние на полученные результаты. Например, в работ [8], где оценивался статус 25(ОН)D у 500 добровольцев в 2020г., проживающих в регионах РФ от 45° до 70° с.ш., средний уровень витамина D составил 20,9 нг/мл. Дефицит витамина D встречался у 56,4 % участников, а недостаточность — у 27,9 %. Однако, в нашем исследовании отсутствовала информация о приеме препаратов витамина D, сопутствующих заболеваниях и причинах,

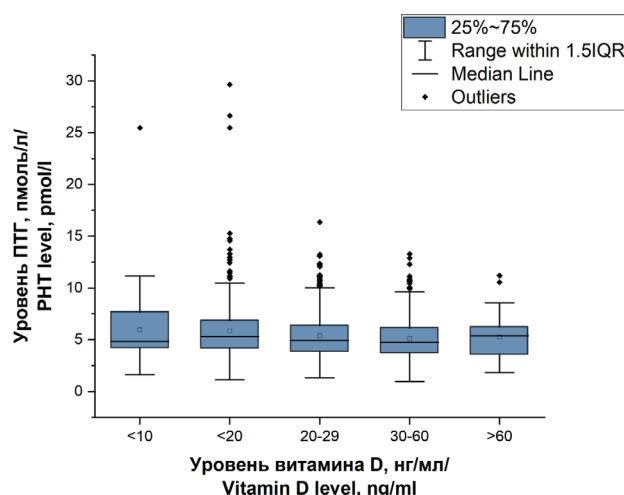


Рисунок 5. Зависимость ПТГ от уровней витамина D

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, <10 нг/мл — выраженный дефицит витамина D, <20 нг/мл — дефицит витамина D, 20-29 нг/мл — недостаточность витамина D, 30-60 нг/мл — целевые уровни витамина D, >60 нг/мл — выше целевого диапазона

Figure 5. The relation between PTH and vitamin D levels

Note. PTH — parathyroid hormone, <10 ng/ml — severe vitamin D deficiency, <20 ng/ml — vitamin D deficiency, 20-29 ng/ml — vitamin D insufficiency, 30-60 ng/ml — optimal levels, >60 ng/ml — above target range

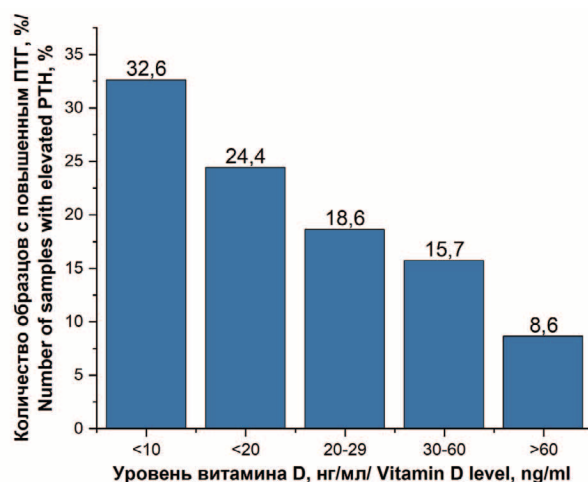


Рисунок 6. Количество образцов с повышенным уровнем ПТГ в зависимости от уровня витамина D

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, <10 нг/мл — выраженный дефицит витамина D, <20 нг/мл — дефицит витамина D, 20-29 нг/мл — недостаточность витамина D, 30-60 нг/мл — целевые уровни витамина D, >60 нг/мл — выше целевого диапазона

Figure 6. The number of samples with elevated PTH levels depending on vitamin D levels

Note. PTH — parathyroid hormone, <10 ng/ml — severe vitamin D deficiency, <20 ng/ml — vitamin D deficiency, 20-29 ng/ml — vitamin D insufficiency, 30-60 ng/ml — optimal levels, >60 ng/ml — above target range

послуживших основанием для исследования уровня 25(ОН)D. В то же время в исследовании Пигаровой Е.А. и соавт. (2020г.) не включались участники, принимающие препараты витамина D, что могло привести к более низким значениям 25(ОН)D [8].

При оценке статуса 25(ОН)D у лиц, проживающих в различных регионах РФ, выявлено широкое распространение дефицита и недостаточности витамина D даже на тех территориях, где наблюдается большее количество солнечных дней и более теплый климат. Так, в ЮФО

адекватный уровень витамина D выявлен только в 21,8 % образцов, а дефицит и недостаточность — в 76,3 %. Высокая распространенность низких значений 25(OH)D также наблюдалась в ряде других исследований южных регионов РФ. Так, дефицит и недостаточность витамина D отмечены в период с 2013 по 2015 гг. у 82 % участников в Ростове-на-Дону [11]. В уже упоминавшейся работе Пигаровой Е.А. и соавт. [8], уровень 25(OH)D < 30 нг/мл среди жителей этого же региона наблюдались в еще большем количестве случаев (92,86 %), а целевые уровни витамина D выявлены только в 7,14 %.

Распространенность дефицита витамина D в Москве (55°с.ш.) составила 32 %, а в Санкт-Петербурге (59°с.ш.) — 34 %, что оказалось выше, чем в других странах, имеющих схожее географическое положение. Так, в Швеции (58°с.ш.) уровни 25(OH)D < 20 нг/мл встречались у 17 % жителей [15], а в Дании (56°с.ш.) — у 23,6 % [16]. Данные отличия в распространенности низких концентраций витамина D могут быть обусловлены различиями в питании. В РФ отсутствует повсеместное обогащение продуктов питания витамином D, а также доля морской рыбы жирных сортов в рационе россиян низка [17], то время как в Скандинавских странах насыщение витамином D продуктов распространено намного шире, а жители рассматриваемых стран традиционно употребляют большое количество рыбы и морепродуктов [18].

В данной работе географическое распределение не являлось ведущим фактором, обуславливающим различия в статусе витамина D. Вместе с тем, в работе Smirnova DV и соавт. (2022г.) [10] при анализе взаимосвязи между средними уровнями витамина D и широтой проживания в РФ установлена нелинейная зависимость. Так, у женщин наиболее высокие концентрации 25(OH)D наблюдались в средних широтах, а самые низкие концентрации — в южных и северных регионах. Среди мужчин концентрации витамина D оставались примерно на одном уровне (25 нг/мл) в южных и центральных регионах с резким снижением в регионах, расположенных севернее 69° широты.

Пожилые люди особенно подвержены дефициту витамина D вследствие сокращения времени, проводимого под прямыми солнечными лучами, уменьшения синтетической функции кожи и снижения скорости клубочковой фильтрации [19]. Ожидается, дефицит витамина D (81 %) и выраженный дефицит витамина D (18 %) чаще встречались у лиц старше 60 лет. В другом отечественном исследовании, изучавшем статус витамина D в Иркутской области, средний уровень витамина D в возрастной группе старше 70 лет оказался ниже, чем у людей других возрастов и составил 15,13 ± 2,24 нг/мл [13]. В пожилом возрасте низкие уровни витамина D зачастую вызывают нарушения фосфорно-кальциевого обмена, а также способствуют развитию саркопении. Наличие саркопении у пациентов ассоциировано с развитием старческой астении, увеличением риска падений, переломов, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни. В РФ по состоянию на 2022 г. количество населения старше 60 лет превышает 33 млн. человек [20], более половины

которого, по полученным в настоящей работе данным, имеют дефицит витамина D. Данное состояние нуждается в адекватной и своевременной коррекции с целью предотвращения потенциальных негативных влияний дефицита витамина D.

Представляет интерес обнаружение высокой распространенности дефицита и выраженного дефицита витамина D у лиц младше 20 лет. В исследовании Пигаровой Е.А. и соавт. (2020г.) при анализе статуса витамина D среди лиц от 18 до 50 лет, выявлена похожая закономерность: дефицит витамина D в группе 18–25 лет наблюдался в 72,2 % проб, что оказалось выше, чем в других возрастных группах [8]. Можно предположить, что данная закономерность обусловлена большей потребностью в витамине D в изучаемой возрастной группе. По данным Росстата на 2022 г. количество молодых людей в возрасте от 15 до 19 лет включительно в РФ составило 7 млн. чел [20]. Согласно нашему исследованию, дефицит витамина D встречается у 42 % людей младше 20 лет, что составляет порядка 3 млн. молодых людей. Набор костной массы начинается в детские и подростковые годы, достигая своего пика в 20–30 лет, следовательно, восполнение дефицита витамина D в данной возрастной группе критически важно для профилактики снижения качества костной ткани и предотвращения развития переломов с возрастом.

В настоящей работе подтверждено влияние солнечного света на концентрации витамина D. Уровень 25(OH)D оказался статистически значимо выше в летние месяцы, чем в зимние.

Учитывая поднимавшуюся в ряде работ [21, 22] важность учета статуса витамина D при определении референсных диапазонов ПТГ, в настоящем исследовании проведена оценка взаимосвязи между уровнем ПТГ при различных значениях 25(OH)D.

Медиана ПТГ при целевых значениях витамина D оказалась ниже, чем при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл. Однако, медиана ПТГ при выраженном дефиците витамина D оказалась сопоставима с медианой ПТГ при уровне витамина D в пределах 30–60 нг/мл, что может быть обусловлено малым количеством образцов, отобранных для анализа.

Возраст также может оказывать влияние на взаимосвязь между ПТГ и витамином D [23, 24], в связи с чем проведен анализ изменения уровней ПТГ и 25(OH)D в зависимости от возраста. Подтверждена слабая отрицательная обратная корреляция между уровнями ПТГ и витамина D. Получена слабая положительная корреляция между возрастом обследуемых и уровнем ПТГ. Также среди образцов с целевыми достаточными уровнями витамина D, но с повышенным уровнем ПТГ, возраст участников оказался выше, чем в пробах с целевыми значениями и ПТГ, и 25(OH)D. В работе Y. Jiang и соавт. (2020г.) показано, что с возрастом в окологипофизарных железах уменьшается экспрессия рецептора витамина D, 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и 24-гидроксилазы (CYP24A1), что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза активной формы витамина D (1,25(OH)₂D) и, как следствие, к повышению уровня ПТГ у пожилых пациентов [25].

Высокая распространенность низкого уровня витамина D не только в старческом, но и молодом возрасте (до 20 лет), может свидетельствовать об U-образной зависимости между витамином D и возрастом обследуемых лиц.

Несмотря на то, что проведенная работа – это большое кросс-секционное исследование, имелся ряд ограничений, в частности, отсутствовали антропометрические данные, в том числе о поле и массе тела, не была предоставлена информация о сопутствующих заболеваниях, а также о приеме препаратов или биологически активных добавок, содержащих в составе витамин D, которые потенциально могли оказать влияние на концентрацию 25(OH)D.

Заключение

В работе проанализировано 115 694 образцов, собранных в период с 2012 по 2017 гг. Распространенность недостаточности витамина D составила 37,11 %, а дефицита — 33,16 %. Получены статистически значимые различия в статусе витамина D в зависимости от возраста и времени года. При этом географические факторы не оказали значимого влияния на уровни витамина D. Отмечена высокая распространенность выраженного дефицита витамина D у лиц младше 20 лет и старше 80 лет. В связи с наиболее активным набором костной массы в возрасте до 30 лет, восполнение дефицита 25(OH)D у молодых людей необходимо для обеспечения нормальной минерализации костной ткани с целью профилактики развития переломов. Установлена слабая положительная корреляция между возрастом и уровнем ПТГ. Учитывая низкие уровни витамина D у пожилых пациентов, а также тенденцию к повышению уровня ПТГ с возрастом, эта группа пациентов также нуждается в адекватной и своевременной коррекции низкого уровня витамина D и в дальнейшем динамическом наблюдении.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Мармалюк Д.А.: анализ и интерпретация данных, написание статьи

Рунова Г.Е.: разработка концепции и идеи статьи, анализ и интерпретация данных, внесение правки с целью повышения научной ценности статьи

Глинкина И.В.: анализ содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала

Фадеев В.В.: разработка концепции, редактирование и окончательное утверждение рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Marmalyuk D.A.: participation in data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript

Runova G.E.: development of the concept and design of the study, data analysis, interpretation of results, verification of critical intellectual content

Glinkina I.V.: verification of critical intellectual content

Fadeyev V.V.: development of the concept of the study, final approval of the manuscript for publication

Список литературы/ References:

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
2. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-350. doi: 10.1111/nbu.12108
3. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736
4. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(5):434-442. doi: 10.1111/jhn.12226
5. Bassil D, Rahme M, Hoteit M et al. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(2):274-298. doi: 10.4161/derm.25111
6. Minisola S, Colangelo L, Pepe J et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus.* 2020;5(1):e10447. doi: 10.1002/jbm4.10447
7. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):242-250. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н. и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии.* 2020; 23(4): 4-12. doi: 10.14341/osteo12701.
Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and bone diseases.* 2020; 23(4): 4-12 doi: 10.14341/osteo12701 [in Russian].
9. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4): 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(4): 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84 [in Russian].
10. Smirnova DV, Rehm CD, Fritz RD et al. Vitamin D status of the Russian adult population from 2013 to 2018. *Sci Rep.* 2022;12(1):16604. doi: 10.1038/s41598-022-21221-4
11. Агуреева О.В., Жабрева Т., Скворцова Е.А. и др. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области. *Остеопороз и остеопатии.* 2016; 19(2): 47-47. doi: 10.14341/osteo2016247-47.
Agureeva OV, Zhabreva TO, Skvortsova EA, et al. Analiz urovnyavitamina D v syvorotke krovi patsientov v Rostovskoy oblasti. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2016; 19(2): 47. doi: 10.14341/osteo2016247-47 [in Russian].
12. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспечения витамином D жителей северо-западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатии.* 2013; 16(3): 3-7. doi: 10.14341/osteo201333-7.

- Karonova T.L., Grinyova E.N., Nikitina I.L. et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013; 16(3): 3-7. doi: 10.14341/osteo201333-7 [in Russian].
13. Спасич Т.А., Решетник Л.А., Жданова Е.Ю. и др. Целесообразная профилактика недостаточности витамина Д у населения Иркутской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5(2)): 43-48. doi: 10.12737/article_5a3a0d9f50b368.86841208.
- Spasich T.A., Reshetnik L.A., Zhdanova E.Y. et al. Appropriate prevention of vitamin D deficiency in the population of the Irkutsk region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5(2)): 43-48. doi: 10.12737/article_5a3a0d9f50b368.86841208 [in Russian].
14. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(2): 69-74. doi: 10.14341/omet10162.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Y. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(2):69-74. doi: 10.14341/omet10162 [in Russian].
15. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2637-2645. doi: 10.1210/jc.2009-2699
16. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(7):549-561. doi: 10.3109/00365513.2015.1057898
17. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А. и др. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86(2): 47-62.
- Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A. et al. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Problems of Nutrition*. 2017; 86(2): 47-62. [in Russian].
18. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, et al. Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(4):309-320. doi: 10.1007/s10654-022-00867-4
19. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346(8969):207-210. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91266-5
20. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту [Электронный ресурс]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf. (дата обращения 14.11.2023).
- [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu [Electronic resource]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf (date of the application 14.11.2023) [In Russian].
21. Souberbielle JC, Brazier F, Piketty ML et. al. How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established? *J Endocrinol Invest*. 2017;40(3):241-256. doi: 10.1007/s40618-016-0553-2
22. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1196-1203. doi: 10.1210/jc.2013-3349
23. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM et al. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3989-3995. doi: 10.1210/jc.2012-2276
24. Chen X, Chu C, Doebls C et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone in 23,134 outpatients. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022; 220: 106101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106101
25. Jiang Y, Liao L, Li J et al. Older Age Is Associated with Decreased Levels of VDR, CYP27B1, and CYP24A1 and Increased Levels of PTH in Human Parathyroid Glands. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020: 7257913. doi: 10.1155/2020/7257913

Информация об авторах

Мармалюк Дарья Александровна  — Врач-ординатор кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, e-mail: daralmar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-698X>

Рунова Гюзель Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, e-mail: guzelvolkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>

Глинкина Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, e-mail: irina_glinkina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Фадеев Валентин Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

Information about the authors

Daria A. Marmalyuk  — Resident Doctor, Department of Endocrinology No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, e-mail: daralmar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-698X>

Gyuzel E. Runova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, e-mail: guzelvolkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>

Irina V. Glinkina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology No. 1 of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, e-mail: irina_glinkina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Valentin V. Fadeyev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-284-297

УДК [613.291:644.41]-071.1(470.311)

EDN: XLDFAZ

**Д.О. Драгунов^{1,2}, А.В. Соколова^{1,2}, Г.П. Арутюнов¹**

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

D.O. Dragunov^{1,2}, A.V. Sokolova^{1,2}, G.P. Arutjunov¹

¹ — N.I. Pirogov Russian State Autonomous University of Medical Sciences, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — SBU «NIIOZMM» DZM, Moscow, Russia

Development and Validation of a Questionnaire to Assess the Level of Salt Intake in the Adult Population of the Russian Federation Using Machine Learning Methods

Резюме

Цель: разработать и валидировать инструмент для оценки уровня потребления соли у взрослого населения РФ. **Материал и методы.** Респонденты заполняли пищевые дневники, где учитывался тип приема пищи, ее объем и факт дополнительного досаливания блюда. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, версия — 4.2.1, среда разработки RStudio (пакеты ggplot2, ggpubr, dplyr, tidyverse, gtsummary, rstatix). **Результаты.** Всего в исследование был включен 271 респондент, медианный возраст которых составил 52 [20; 70] года. Было установлено, что основными факторами высокого потребления натрия является досаливание, потребление соленых продуктов, меньший уровень потребления кондитерских изделий, для низкого уровня потребления соли характерно более высокое потребление молочных продуктов. Тест согласованности Коэна составил $\kappa = 0,48$ 95 % ДИ (0,08; 0,08), значения альфы Кронбаха $\alpha = 0,8$. При пороговом значении ≥ 12 баллов по данным опросника, опросник имеет чувствительность 85 % по сравнению с медианной оценкой по данным 3-дневного пищевого дневника. При пороговом показателе < 12 баллов опросник имеет специфичность 74 % с медианной оценкой по данным 3-дневного пищевого дневника. **Заключение:** Опросник СОЛЬ может быть использован для определения оценки уровня потребления соли.

Ключевые слова: потребление соли, пищевой опросник, потребление натрия, машинное обучение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 ДЗМ» (Павловская больница, протокол № 44 от 20.09.2020г.). Все участники подписали Информированное согласие

Благодарности

Мы выражаем благодарность участникам исследования, без которых исследование было бы невозможным. А также студентам педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Статья получена 26.02.2024 г.

Одобрена рецензентом 21.05.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 284-297. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-284-297. EDN: XLDFAZ

Abstract

Purpose: To develop and validate a tool to assess salt intake in the adult population of the Russian Federation. **Material and Methods:** Respondents filled out food diaries, where the type of food intake, its volume, and the fact of additional salting of the dish were taken into account. R language, version 4.2.1, RStudio development environment (packages ggplot2, ggpubr, dplyr, tidyverse, gtsummary, rstatix) were used for statistical processing of the obtained data. **Results:** A total of 271 respondents were included in the study, with a median age of 52 [20; 70] years. It was found that the main factors for high sodium intake were pre-salting, consumption of salty foods, lower intake in confectionery, low salt intake was characterized by higher consumption of dairy products. Cohen's consistency test was $\kappa=0.48$ 95 % CI (0.08; 0.08), Cronbach's alpha values $\alpha=0.8$. At a threshold score of ≥ 12 points on the questionnaire, the questionnaire had a sensitivity of 85 % compared with the median score from the 3-day food diary data. At a threshold score < 12 points, the questionnaire has a specificity of 74 % compared with the median score from a 3-day food diary. **Conclusion:** The SOLE questionnaire can be used to determine the estimated level of salt intake by the population, but for wider application in the territory of the Russian Federation additional validation by regions is required.

Key words: salt consumption, food questionnaire, sodium consumption, machine learning

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital No. 4 DZM» (Pavlovsk Hospital, protocol No. 44 of September 20, 2020). All participants signed the Informed Consent

Acknowledgments

We express our gratitude to the study participants, without whom the study would not have been possible. And also, to students of the pediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health.

Article received on 26.02.2024

Reviewer approved 21.05.2024

Accepted for publication on 16.07.2024

For citation: Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutjunov G.P. Development and Validation of a Questionnaire to Assess the Level of Salt Intake in the Adult Population of the Russian Federation Using Machine Learning Methods. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 284-297. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-284-297. EDN: XLDFAZ

24чРД — 24-часовое воспроизведение диеты, XCH — хроническая сердечная недостаточность, XGBoost — eXtreme Gradient Boosting, ИМТ — индекс массы тела, BMI — Body Mass Index, NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey (Национальное обследование состояния здоровья и питания), ЮАР — Южно-Африканская Республика

Введение

С 60-х годов XX века осуществляются попытки изучения диетических привычек при помощи пищевых опросников [1]. Первые опросники, посвященные именно потреблению натрия, появились в 80-х годах [2]. Pietinen с соавт. в 1982 г. разработал опросник с целью классификации уровней потребления соли. Опросник состоял из пяти вопросов, касающихся подсаливания и самооценки употребления соли, а также частоты употребления семи продуктов с наибольшим содержанием соли. Анкету заполнили 1471 человек в возрасте от 14 до 65 лет, они также сдавали суточную пробу мочи для оценки количества выделяемого натрия. На основе полученных данных был создан опросник, который получил название «Солевой индекс». Корреляция между 24-часовой экскрецией натрия с мочой и уровнем потребления соли была слабой: у мужчин составила $r = 0,18$, у женщин $r = 0,20$ ($p < 0,001$). В данном анализе был использован способ валидации с помощью 24-часового

сбора мочи, который долгое время считался “золотым” стандартом изучения уровня потребления натрия. Однако, с учетом полученных за последние годы данных о физиологии натриевого обмена [4], необходимо понимать, что натрийурез не является константой и может меняться под влиянием ряда факторов. Данными факторами может являться изменение диеты респондента между будними днями и выходными [5]. Кроме того, следует учитывать и возможное высвобождение натриевых депо на фоне длительной низосолевой диеты, что было продемонстрировано в исследовании MARS520 [6].

В связи с этим более целесообразным является валидация опросника с помощью пищевого дневника. Изучение уровня потребления натрия при помощи опросника SALT [8] представляется оптимальным, так как он позволяет учесть только один питательный нутриент и вариабельность потребления натрия в течение нескольких дней.

Таким образом, целью нашего исследования было разработать и валидировать инструмент для оценки уровня потребления соли среди взрослого населения РФ.

Материалы и методы

На первом этапе была создана база данных, включающая 7 641 продукт с известным содержанием соли на 100 г продукта. В качестве источников данных использовались справочники под редакцией Скурихина И.М., Буланова Ю.Б., Новикова Е.В. [9–12], а также данные по содержанию нутриентов и натрия из открытых официальных источников производителей продуктов и фастфуда, сертифицированных на территории РФ. Продукты были сгруппированы по типам и объединены в общие категории, которые использовались для составления пищевого дневника. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В дневнике учитывались тип приема пищи, объем и факт дополнительного досаливания блюда. Объем досаливания принимался из расчета 0,1 г соли на одно досаливание [13]. Продукты с менее чем 50 мг натрия на порцию, исключались из анализа. Частота ответов учитывала потребление за последнюю неделю, включая два будних дня и один выходной день [14], так как среднее потребление соли в выходные дни может возрастать на 8–14 % по сравнению с будними днями [15]. Потребление пищи не оценивалось в дни праздников. Респонденты заполняли дневник строго день в день. В период наблюдения и заполнения опросника и дневника все респонденты не соблюдали какие-либо специальные или низкосольевые диеты. Размеры порций определялись путем взвешивания продукта или определения объема порции по заводской маркировке, если она была доступна, или с использованием атласа фотографий порций пищевых продуктов и блюд [14]. Участники исследования были опрошены методом 24-часового воспроизведения диеты, один раз в сезон. Данные собирались с соотношением рабочих и выходных дней 2:1. (не указана длительность наблюдения за пациентами/ведения дневника)

Разработка опросника потребления соли

Целью создания опросника являлось получение инструмента для оценки медианного уровня потребления натрия респондентом в течение недели. В связи с этим, сразу после окончания заполнения дневника респонденту предлагалось заполнить опросник по частоте употребления определенных групп продуктов или блюд за тот же период времени.

Продукты и блюда были разделены по уровню содержания натрия в продуктах, информация по содержанию соли была получена из ранее созданной базы данных продуктов и блюд. Все продукты были разделены по категории и по уровню среднего содержания соли в продуктах и блюдах (например «Блюда из рыбы и морепродуктов» и т.п.). Всего было получено 35 категорий продуктов.

Респондентам предлагалось ответить на вопрос: «как часто они потребляют данный тип продуктов в течение недели». И в зависимости от частоты потребле-

ния ответу присваивался балл «Никогда» — 0, «1-3 раза в неделю» — 1, «4-6 раз в неделю» — 2, «1 раз в день» — 3, «2 раза в день» — 4, «более 3-х раз в день» — 5. Отдельно учитывалось досаливание: при положительном ответе на вопрос о его наличии добавлялся еще один балл.

Значения уровня потребления соли, используемое для анализа данных

Для проверки валидности результата опросника его сравнивали с результатами медианного потребления натрия, рассчитанного на основе суммы трех 24-часовых результатов дневников питания, которые включали информацию о потреблении соли для каждого субъекта в течение двух будних дней недели и одного выходного дня.

Уровень потребления соли респондентами рассчитывался по формуле,

$$z = \text{median} \sum_{d_1}^{d_3}$$

где, z — медиана суммы потребления соли за 3 дня, d — день по пищевому дневнику.

При анализе данных, полученных за разные дни недели, мы отметили определенную долю вариабельности в потреблении продуктов, содержащих соль, медиана размаха по всей выборке составила 4,2 [2,3; 7,3] г. В связи с этим мы выбрали медиану потребления соли с целью минимизировать индивидуальную вариабельность потребления соли каждым респондентом. Все пациенты, которые сообщали о низком потреблении соли или соблюдении специальных диет, были исключены из нашего исследования и не вошли в анализ.

Использовали машинное обучение для определения категорий продуктов и факта досаливания пищи, влияющих на уровень потребления соли. Для этого выборка была разделена на обучающую и тестовую, а затем подвергнута V-кратной перекрестной проверке. Мы использовали следующие алгоритмы: метод K-средних, случайный лес и eXtreme Gradient Boosting (XGBoost). Оценка оптимальности моделей проводилась с использованием критериев RMSE и R^2 .

Размер выборки для исследования был рассчитан с использованием формулы, основанной на границах согласия Блэнда—Алтмана [16]. По литературным данным и на основании пилотного тестирования нами было сделано предположение, что ожидаемая средняя разница между опросником и 24-часовыми пищевым дневником будет составлять около 5 баллов на г соли, что частично было основано на ожидаемой разнице между дневниками питания и опросником. Учитывая некоторую неопределенность в наших оценках, возможной средней разнице и стандартного отклонения, уровень коэффициента вариации был принят в 10 %, что обеспечивало приемлемую степень уверенности в том, что расчетные пределы согласия будут достаточно надежными для подтверждения результатов опросника при мощности исследования в 80 %. Это соответствовало минимальному размеру выборки из 162 респондентов для оценки нижнего предела Блэнда—Алтмана для уровня потребления соли.

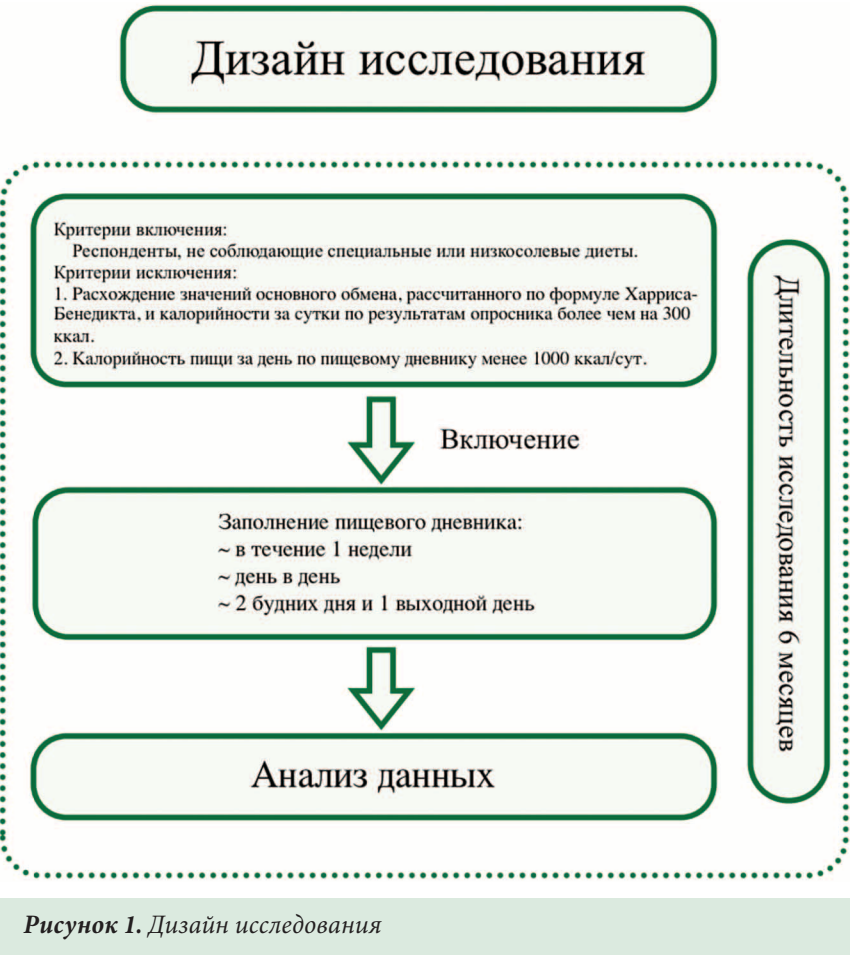


Рисунок 1. Дизайн исследования

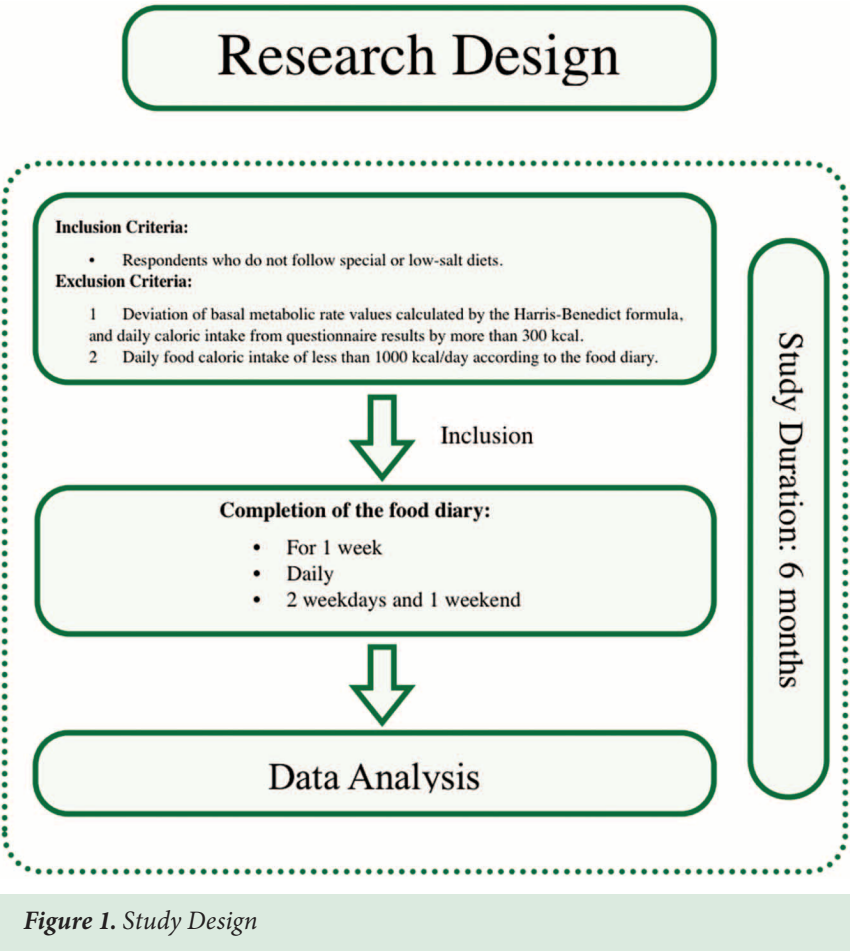


Figure 1. Study Design

С учетом возможного исключения респондентов из-за неполноценного выполнения протокола исследования размер выборки предполагалось увеличить на 50 % от расчетного и ее объем должен был составить не менее 243 человек. Этот объем достаточный, чтобы можно было точно оценить пределы согласия Блэнда—Алтмана.

Статистика

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, версия — 4.2.1, среда разработки RStudio. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в форме среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75 процентиль. При сравнении нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса или дисперсионный анализ. Для сравнения групп применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, критерий Вилкоксона — при ненормальном. Для сравнения категориальных переменных использован тест χ^2 с поправкой Йетса, при количестве человек в группе меньше 5 — использовался очный тест Фишера с последующим проведением апостериорного анализа с поправкой на множественные сравнения методом Холма. Для изучения связи между переменными применялся коэффициент корреляции Спирмена или Пирсона в зависимости от распределения данных. Для проверки взаимосвязи категориальных зависимых переменных с несколькими категориями применялась полиномиальная логистическая регрессия. Для определения согласованности в данных опросника рассчитывалась альфа Кронбаха. Согласованность опросника проверялось с помощью каппа Козна. Визуальную оценку степени отклонения между оценками потребления натрия оценивались при помощи построения графика Блэнда-Алтмана. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы
Table 1. Clinical characteristics of the group

Категория/ Category	Значение/ Value
Женщины/ Women	220 (81 %)
Мужчины/ Men	51 (19 %)
Средний возраст/ Average age	52 [20;70] лет/years
Средний возраст женщин/ Average age of women	44.8±26.2 года/years
Средний возраст мужчин/ Average age of men	50.7±25.1 года/years
Хроническая сердечная недостаточность/ Chronic heart failure	123 (45.4 %)
Гипертоническая болезнь/ Hypertensive disease	122 (45 %)
Инфаркт миокарда/ Myocardial infarction	47 (17.3 %)
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation	73 (26.9 %)
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus	39 (14.4 %)
Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	13 (4.8 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease	17 (6.3 %)
Хроническая болезнь почек/ Chronic kidney disease	99 (36.5 %)
Заболевания суставов/ Joint diseases	8 (3 %)

Результаты

Клиническая характеристика
изучаемой группы

Период набора пациентов для исследования был с сентября 2021г по январь 2023г в г. Москве и Московской области. Общая когорта состояла из 271 респондента, из которых 220 (81 %) были женщины и 51 (19 %) — мужчины. Возраст составил 52 [20;70] года. Женщины в среднем были моложе мужчин (44,8±26,2 лет у женщин против 50,7±25,1 лет у мужчин). У респондентов младше 30 лет отсутствовали хронические заболевания, тогда как у респондентов 30 лет и старше многие страдали от различных хронических заболеваний. Выявлялись следующие заболевания: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была у 123 (45,4 %), гипертонической болезнью страдали 122 (45 %) человека, инфаркт миокарда перенесли 47 (17,3 %) пациентов, фибрилляция предсердий была у 73 (26,9 %) человек, а сахарный диабет — у 39 (14,4 %) человек. Заболевания легких в группе были представлены бронхиальной астмой (13 (4,8 %) человек) и хронической обструктивной болезнью легких (17 (6,3 %) человек). Достаточно много респондентов 30 лет и старше имело с хроническую болезнь почек — 99 (36,5 %) человек. Меньше всего была распространенность заболеваний суставов — 8 (3 %) человек (Таблица 1).

Вариабельность потребления соли
в группах

На основании распределения данных и целей исследования мы разделили возрастные группы следующим образом: 18-40 лет, 41-70 лет, 71-80 лет и старше 80 лет.

Таблица 2. Потребление соли, калорий и вариабельность потребления в зависимости от возраста с использованием дневника

Table 2. Salt intake, calorie consumption, and intake variability by age using a diary

Переменные/ Variables	Все пациенты/ All patients N=271 Me(IQR)	18 — 40 лет/ 18 — 40 years n = 131 Me(IQR)	41 — 70 лет/ 41 — 70 years n = 70 Me(IQR)	71 — 80 лет/ 71 — 80 years n = 46 Me(IQR)	старше 80 лет/ over 80 years n = 18 Me(IQR)	p-value
Среднее потребление соли, г/ Average salt intake, g	6,2 (4,8; 8,5)	6,1 (4,7; 8,7)	6,4 (4,9; 8,4)	6,4 (4,7; 8,5)	6,0 (4,9; 8,1)	>0,9
Средняя калорийность, калории/ Average calorie intake, calories	2119 (1765; 2604)	2095 (1725; 2592)	2178 (1819; 2650)	2120 (1846; 2526)	2080 (1703; 2623)	0,8
Отношение потребления соли к калорийности, мг/кал/ Salt intake to calorie ratio, mg/cal	2,93 (2,20; 3,76)	2,94 (2,19; 3,86)	2,89 (2,23; 3,60)	2,83 (2,15; 4,28)	3,04 (2,25; 3,29)	>0,9
Основной обмен, калории/ Basal metabolism, calories	1434 (1378; 1501)	1434 (1380; 1540)*	1434 (1408; 1502)*	1434 (1400; 1434)**	1434 (1259; 1434)**	0,032
ИМТ, кг/м²/ BMI, kg/m²	23,2 (21,4; 25,1)	21,7 (19,7; 23,2)*	23,2 (23,2; 27,3)**	23,2 (23,2; 27,2)**	23,2 (23,2; 28,9)**	<0,001
Вариабельность потребления соли (%)/ Salt intake variability (%)	37 (27; 56)	37 (24; 58)	37 (29; 54)	39 (30; 57)	31 (16; 39)	0,2
Вариабельность калорийности (%)/ Caloric intake variability (%)	24 (14; 34)	24 (16; 34)	22 (13; 34)	21 (16; 35)	20 (12; 34)	0,7
Пол/Gender						0,3
Женский, n (%) /Female, n (%)	220 (81 %)	111 (85 %)	52 (74 %)	36 (78 %)	15 (83 %)	
мужской, n (%) /Male, n (%)	51 (19 %)	20 (15 %)	18 (26 %)	10 (22 %)	3 (17 %)	

Примечания: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [IQR]) и n (%).
p для тенденции представлена в последнем столбце. Значения для конкретных сравнений: *p <0.05 ** p <0.01 *** p <0.001
Notes: Data are presented as median and interquartile range (Me [IQR]) and n (%).
The p for trend is presented in the last column. Values for specific comparisons: *p <0.05 ** p <0.01 *** p <0.001

Это позволило нам более детально изучить различные возрастные категории и их влияние на уровень потребления соли и калорий, а также их вариабельность. Хотя данные возрастные группы могут не полностью соответствовать общепринятым подходам ВОЗ, это разделение было выбрано для более точного анализа специфических характеристик и потребительских привычек каждой группы в нашем исследовании.

В таблице 2 представлен уровень потребления соли, калорий и их вариабельность в разных возрастных категориях. Статистически значимых различий в потреблении соли по возрастным группам выявлено не было, медиана среднего потребления за три дня колеблется около 6 г. Потребление калорий также статистически значимо не отличается в группах, в отличие от расчетного основного обмена, медианы которого во всех группах ниже потребляемых калорий. Индекс массы тела статистически ниже в группе 18-40 лет, затем медианы фактически не отличаются. Вариабельность потребления соли в течение 3 дней заполнения пищевого дневника статистически значимо не отличается в группах. Наибольший размах в потреблении соли можно наблюдать в группе 18-40 лет и 41-70 лет, где вариабельность колеблется от 20 до 50 %, такая же тенденция наблюдается и в потреблении калорий. Повидимому, эти переменные связаны друг с другом, и при увеличении общей калорийности принятой пищи растет и уровень потребления натрия, причем это наиболее характерно для молодого возраста. Однако

стоит отметить, что отношение потребления соли к калорийности, хотя статистически и не значимо, наибольшее в группе старше 80 лет, что обусловлено большим потреблением домашних заготовок с высоким содержанием натрия и не очень большой калорийностью.

Проверка внутренней согласованности опросника

С целью определения согласованности полученного опросника был вычислен внутренний критерий согласованности значения альфы Кронбаха составило 0,8, что говорит о хорошем уровне согласованности вопросов.

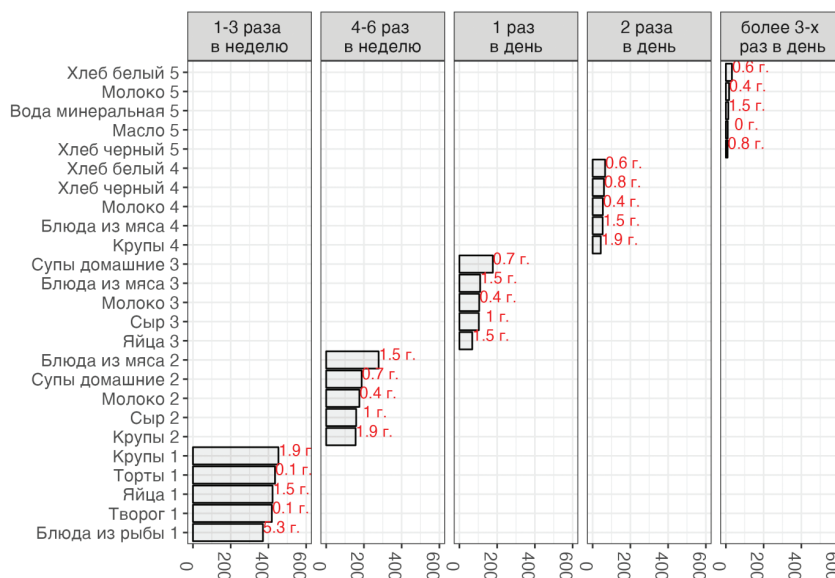


Рисунок 2. Частота потребления продуктов (цифрами отмечена частота потребления продуктов респондентами: 1 — 1-3 раза в неделю, 2 — 4-6 раз в неделю, 3 — 1 раз в день, 4 — 2 раза в день, 5 — более 3-х раз в день)

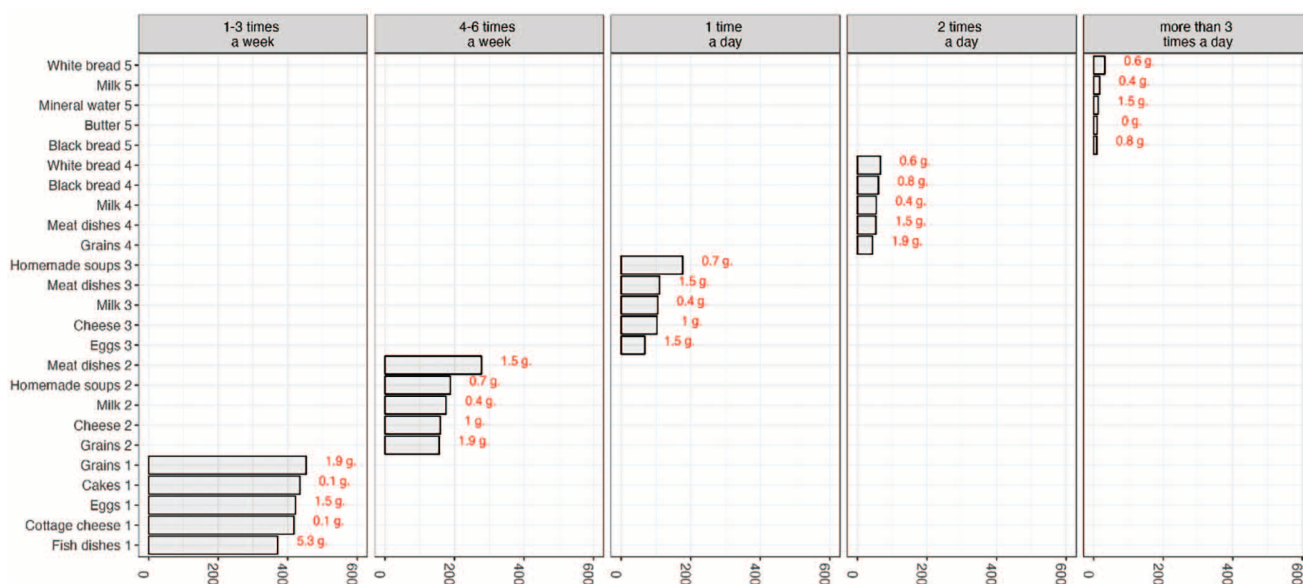


Figure 2. Frequency of food consumption (numbers indicate the frequency of food consumption by respondents: 1 — 1-3 times a week, 2 — 4-6 times a week, 3 — once a day, 4 — twice a day, 5 — more than 3 times a day)

Сокращение размерности опросника

На рисунке 2 представлены по 5 самых часто отмечаемых респондентами продуктов/категорий продуктов, распределенные по частоте потребления за неделю. Цифрами указано медианное содержание соли в каждой категории продукта по данным дневников на один прием с учетом съеденного объема. Продукты с очень высоким медианным потреблением соли употреблялись не часто, но при этом могли единовременно

содержать очень большое количество соли (например, «Блюда из рыбы», медиана на один прием пищи составляла 5,3 г, что является суточной нормой потребления). Также стоит учитывать и продукты, содержащие среднее количество натрия (около 1 г на один прием, но при этом употребляемые достаточно часто — это 1 и более раз в день (например, хлеб 0,6 г на один прием, но при этом 3 раза в день, что составляет 1,8 г в сутки только за счет одного продукта). Таким образом, присутствует определенная вариабельность потребления продуктов

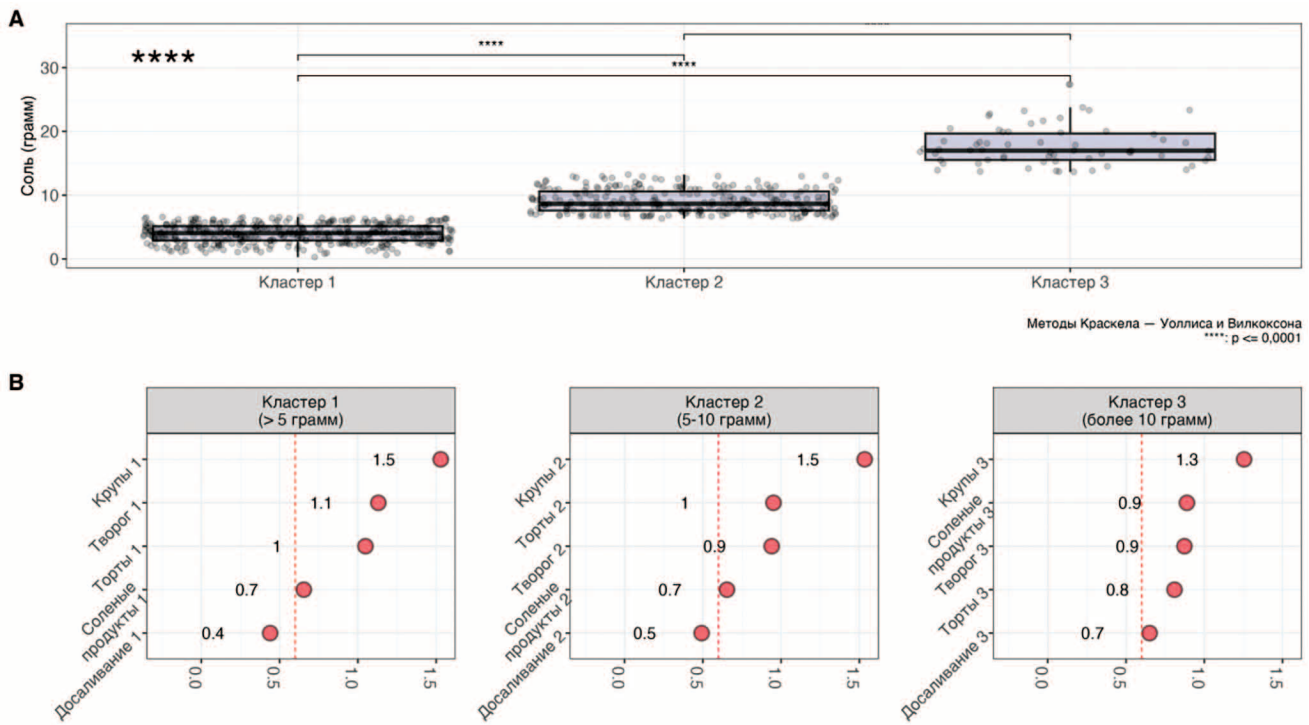


Рисунок 3. Сравнительный анализ потребления соли в различных кластерах респондентов и вклад отдельных категорий продуктов

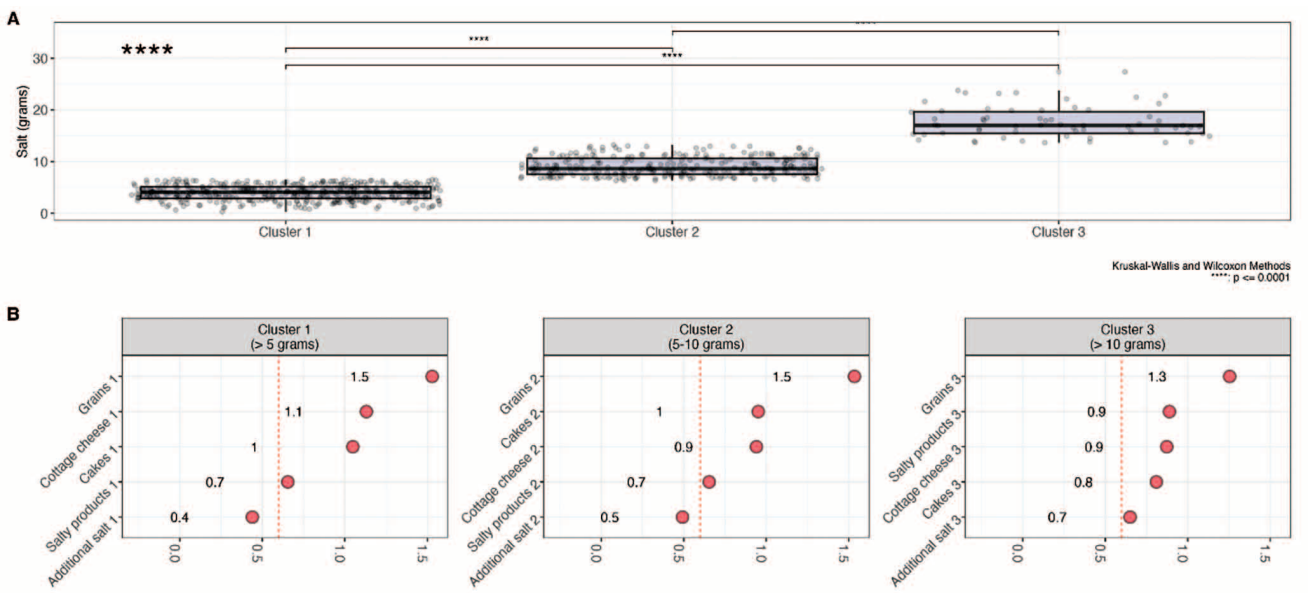


Figure 3. Comparative analysis of salt consumption in different clusters of respondents and the contribution of individual product categories

с большим и не очень большим содержанием соли. Поэтому стоит учитывать потребление натрия в течение недели, что снижает вероятность ошибки.

При проверке уровня корреляции между вопросами был определен ряд категорий продуктов, которые имели высокую степень корреляции между собой ($r > 0,3$). Ряд категорий с высоким уровнем корреляции взаимно ассоциированы с продуктами с высоким содержанием натрия (например, фастфуд и пицца и т.п.), что определило объединение ряда категорий в одну для сокращения количества вопросов. Стоит отметить, что паттерн высокого потребления натрия не прослеживается во всех категориях. Так, например, молочные продукты, супы (медианный уровень составляет 0,4 и 0,7г соли соответственно на один прием пищи) не ассоциированы с высоким содержанием соли. Таким образом, не представляется возможным просто объединить данные категории в одну, так как уровень потребления соли у данной категории респондентов мог отличаться. В связи с этим нами был проведен дополнительный анализ с помощью машинного обучения для выявления категорий продуктов, наибольшим образом отражающих паттерн потребления натрия респондентами.

Кластерный анализ

Для выявления основных категорий продуктов в опроснике, которые влияли на уровень потребления соли у респондентов, был выполнен кластерный анализ методом k-средних. Анализ графика «каменистая осыпь» показал, что оптимальное количество кластеров составляет три. Медианный уровень потребления в кластере 1 составил 4,1 [2,9;5,1] г, в кластере 2 — 8,7 [7,6;10,6] г, в кластере 3 — 17 [15,5;19,7] г ($p < 0,0001$). Для выявления наиболее значимых категорий продуктов в каждом кластере был проведен апостериорный анализ между каждой группой последовательно, и выявлены продукты, которые статистически значимо влияли на уровень потребления соли. На рисунке 3 представлены различия между кластерами (А) и категории продуктов (В), которые статистически значимо влияют на уровень потребления соли респондентами. Цифрами на рисунке 3 представлена средняя частота потребления в баллах. То есть основными факторами высокого потребления натрия является досаливание, потребление соленых продуктов, меньший уровень потребления кондитерских изделий (на графике категория «торты»); для низкого уровня потребления соли характерно более высокое потребление молочных продуктов. Таким образом, по соотношению частоты потребления тех или иных продуктов можно предположить уровень медианного потребления соли.

Алгоритмы машинного обучения

Для подбора оптимального количества предикторов были построены пошаговые модели линейной регрессии до момента подбора оптимальной модели. В результате была получена модель со следующими характеристиками: $R^2=0,06$ (Макфаддена), $p < 0,0001$ и оптимальным количеством коэффициентов для прогнозирования. В таблице 3 представлены получившиеся

Таблица 3. Влияние различных пищевых категорий на потребление соли: результаты регрессионного анализа
Table 3. The impact of various food categories on salt intake: results of regression analysis

Значения/ Values	Коэффициент/ Coefficient (Beta)	Статистика/ Statistic	p-value
(Intercept)	6,83	13,41	$p \leq 0,0001$
Досаливание/ Adding salt	1,13	3,5	$p \leq 0,001$
Творог/ Cottage cheese	-0,6	-2,93	$p \leq 0,01$
Фастфуд/ Fast food	0,89	3,32	$p \leq 0,001$
Соленые продукты/ Salty products	0,32	1,49	незначимо / Not significant
Торты/ Cakes	-0,42	-2,07	$p \leq 0,05$
Сало/ Lard	0,4	1,87	незначимо / Not significant
Сгущенное молоко/ Condensed milk	-0,6	-2,38	$p \leq 0,05$
Крупы/ Groats	-0,44	-2,37	$p \leq 0,05$
Консервы/ Canned foods	0,7	2,06	$p \leq 0,05$
Блюда из мяса/ Meat dishes	0,27	1,54	незначимо / Not significant
Сухое молоко/ Powdered milk	1,36	1,5	незначимо / Not significant

оптимальные предикторы. Если сравнить с результатами кластерного анализа, то можно видеть, что большинство статистически значимых предикторов пересекаются. Также, можно оценить знак у коэффициента β , который позволяет оценить категорию продукта как повышающий потребление соли (коэффициента β положительный), либо как понижающий при отрицательных значениях коэффициента β .

С учетом того, что в полученных результатах могла и не быть линейная зависимость между переменными, мы применили методiku, основанную на деревьях решений с модулем регрессии. На рисунке 4 (А) полученные предикторы ранжированы по значимости влияния (частота встречаемости в узлах) на предсказание уровня потребления соли. На рисунке 4 (В) показаны первые узлы получившегося дерева решений. Таким образом, мы видим, что одним из главных узлов является употребление «Фастфуда»: при его потреблении более 1 раза в неделю уровень потребления соли составляет 9,7 г, и таких респондентов 6%. При этом уровень корреляции полученной модели на тестовой выборке составил $r=0,42$, $p= 0,0001$.

Наиболее значимые узлы в двух моделях машинного обучения «Случайный лес» и XGBoost были определены на основе результатов работы с тестовыми выборками. Модель «Случайный лес» показала коэффициент корреляции $r=0,42$ с уровнем значимости $p < 0,0001$,

в то время как модель XGBoost показала коэффициент корреляции $r=0,36$ с уровнем значимости $p < 0,0001$. Несмотря на то, что модель «Случайный лес» показала лучшие результаты на тестовой выборке, ряд категорий продуктов пересекается в данных моделях.

Мы проанализировали категории продуктов, которые наиболее часто использовались различными алгоритмами машинного обучения для предсказания

уровня потребления соли респондентами. Категории продуктов, которые использовались 2 и более раза при решении задачи предсказания уровня потребления соли различными алгоритмами, были разделены на положительно влияющие на уровень потребления соли и отрицательно влияющие. Например, категория «Торты» снижала уровень потребления соли, а категория «Фастфуд» повышала его. Большинство алгоритмов

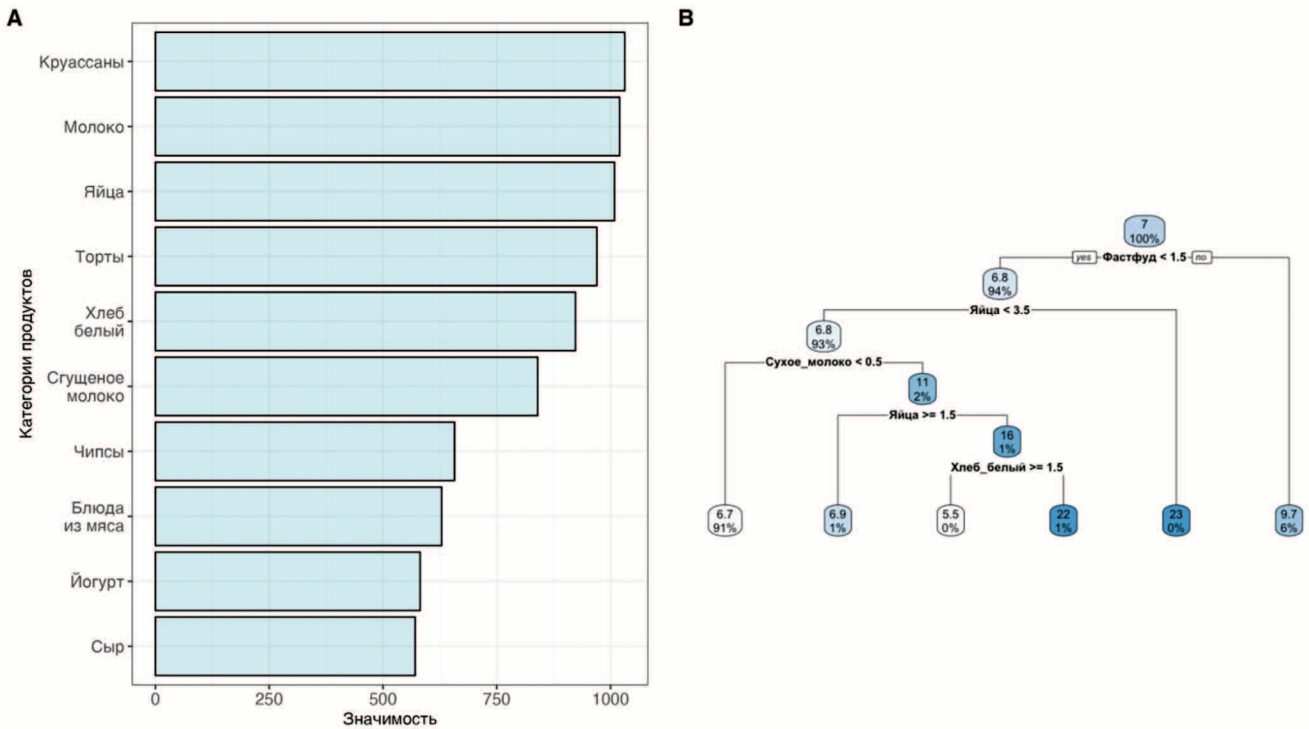


Рисунок 4. Деревья решений. А — частота категорий продуктов в узле, В — обрезанное дерево.
Примечание. Дерево решений разделяет данные, начиная с условия «Фастфуд <1.5» в корневом узле, где 97% примеров находятся в этой ветви. Затем данные делятся по условию «Яйца <3.5», и далее по условию «Сухое молоко <0.5». Каждый узел показывает количество примеров и процент от общего числа, соответствующих условиям. Конечные листья, такие как «6.7 (91%)», представляют группы данных, которые не могут быть далее разделены. Узлы с нулевыми значениями указывают на отсутствие примеров, соответствующих данным условиям

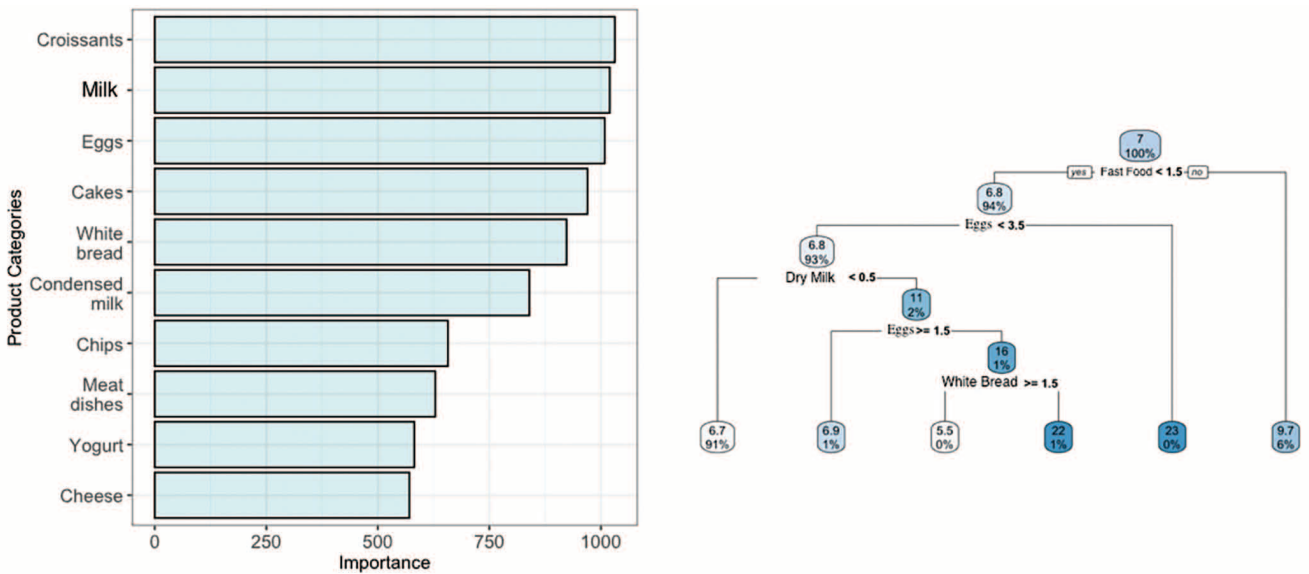


Figure 4. Decision trees. A — frequency of product categories in the node, B — pruned tree
Note. The decision tree divides the data starting with the condition “Fast food < 1.5” at the root node, where 97% of the samples fall into this branch. Then, the data is further split by the condition “Eggs < 3.5”, and subsequently by “Powdered milk < 0.5”. Each node shows the number of samples and the percentage of the total that meet the conditions. The terminal leaves, such as “6.7 (91%)”, represent data groups that cannot be further split. Nodes with zero values indicate the absence of samples meeting those conditions

использовали категорию «Торты» для предсказания уровня потребления соли респондентами. Только два алгоритма использовали такие категории продуктов, как «Хрен», «Черный хлеб», «Сосиски», «Сало», «Консервы» и «Йогурт». Таким образом, вес этих категорий значительно ниже.

Повышение эффективности опросника

Мы оптимизировали опросник, чтобы сделать его более удобным и эффективным для использования в рутинной практике. Сначала мы сократили количество категорий продуктов до 10, чтобы сделать опросник более компактным и простым для заполнения.

Мы выделили следующие категории: «Молочные продукты», «Кондитерские изделия», «Яйца», «Хлебобулочные изделия», «Фастфуд», «Домашняя еда», «Рыба и блюда из рыбы», «Мясо/курица и блюда из мяса/курицы», «Соленые продукты/Соленья/ Вода минеральная», «Досаливание». Затем мы оптимизировали частоту ответов по уровню потребления продуктов, объединив близкие по смыслу категории. Это позволило более четко определить, какие категории продуктов влияют на уровень потребления соли, и какие категории продуктов приводят к увеличению или уменьшению уровня потребления соли. Например, категория «Фастфуд» повышает уровень потребления соли, а категория

Солевой Опросник недельный (Опросник СОЛЬ)

ФИО пациента_____Дата опроса «__» _____ 20__

	Никогда	Несколько раз в неделю	Каждый день	Более одного раза в день
Молочные продукты ¹	0	2	1	1
Кондитерские изделия ²	0	2	1	1
Яйца и блюда из яиц	0	2	3	4
Хлебобулочные изделия ³	0	2	3	4
Фастфуд ⁴	0	2	3	4
Домашняя еда ⁵	0	2	1	1
Рыба и блюда из рыбы	0	2	3	4
Мясо/курица и блюда из мяса/курицы ⁶	0	2	3	4
Соленые продукты ⁷ /Соленья ⁷ / Вода минеральная ⁸	0	2	3	4
Досаливание		2		

Примечание:

1. **Молочные продукты:** творог, сметана, молоко, все виды, кроме сухого и сгущённого молока, включая молочный фруктовый сок, молочные коктейли, кефир, ряженка, сливки, ацидофилин, кумыс, йогурт, включая йогуртовые напитки, масло, маргарин.

2. **Кондитерские изделия:** торты, кексы, пироги, пончики, сладкие булочки, сгущённое молоко, сырки, мороженое, вафли, круассаны, рогалики, печенье, крекеры малосоленые, сухари, лепешки и т. п.

3. **Хлебобулочные изделия:** хлеб белый, хлеб черный, хлеб серый, хлеб со злаками, блины.

4. **Фастфуд:** чипсы, попкорн, крекеры обычные (соленые), пицца, наггетсы, бургеры, картофель-фри, роллы, суши и т.п.

5. **Домашняя еда:** еда, приготовленная в домашних условиях, включая супы домашние или ресторанные, каши и т.п.

6. **Мясо/курица и блюда из мяса/курицы:** колбаса вареная, колбаса копченая, колбаса сырокопченая, бекон, салями и т. п., вяленое мясо, сосиски, сало, паштет; блюда из мяса/курицы – стейки, рубленое мясо, котлеты, фрикадельки, тушеное мясо, лазанья, пельмени и т.п.

7. **Соленые продукты:** сыр все виды, полуфабрикаты все виды, консервы все виды, соленые и маринованные продукты (огурцы, капуста, включая квашенную, оливки, маслины и т.п.), супы консервированные или приготовленные из обезжиренной смеси, включая суп харчо, щи из квашенной капусты, орехи и семена соленые, включая семечки, хрен и заправки для салатов, включая майонез, соевый соус, кетчуп, горчица, приправы, соус тартар и т.п.

8. **Вода минеральная:** Ессентуки, Боржоми, Нарзан, Дилижан и т.п.

Интерпретация результата

Уровень потребления соли	Количество набранных баллов
< 5 грамм/сутки	< 7 баллов
6 – 10 грамм/сутки	7 – 15 балла
> 10 грамм/сутки	> 16 баллов

Приложение 1. Солевой Опросник недельный

«Молочные продукты» его снижает. Зная данные категории, мы могли или вычислить коэффициенты для каждый из категорий или применить инверсию баллов для категорий продуктов, понижающих медианный уровень потребления натрия в течение суток. Без учета коэффициентов и инверсии баллов уровень корреляции между баллами и уровнем потребления соли был положительным и статистически значимым, но корреляция была слабая ($r=0,14$, $p=0,0279$).

Нами был выбран метод инверсии баллов как наиболее понятный для пользователей. В результате корреляция между максимальным уровнем потребления соли респондентом за неделю и суммой баллов составила $r=0,61$, $p<0,0001$.

Для проверки взаимосвязи между полученными баллами в результате преобразования опросника уровень

потребления натрия был преобразован в категории «менее 5 г», «от 5 до 10 г», «более 10 г» и была построена модель полиномиальной логистической регрессии. Полученная модель имела $AIC=191,9$, уровень $OR=2,38$ [1,66;3,42] при потреблении более 10 г; $p=0,00001$ и уровень $OR=1,6$ [1,14;2,24] при потреблении от 5 до 10 г; $p=0,0001$. Таким образом, баллы в опроснике статистически значимо взаимосвязаны с уровнями потребления соли респондентами, что позволяет определить уровень баллов для различных классов потребления соли «менее 5 г» — 5,5 [4,25;6], «от 5 до 10 г» — 12,5 [10;14], «более 10 г» — 17 [15;18].

Получившийся опросник «Солевой Опросник недельный (Опросник СОЛЬ)» представлен в приложении 1.

Проверка валидности и надежности опросника СОЛЬ

Для проверки различий между результатами, полученными с помощью опросника и потреблением соли по данным пищевых дневников респондентами, был построен график Блэнда-Альтмана (рис. 5). Для того, чтобы измерения были в одной шкале, предварительно был проведен однофакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной было потребление соли, а предиктором — полученные баллы по опроснику ($R^2=0,12$, $p<0,0001$). Получена значимая модель, с помощью которой были вычислены предсказанные значения потребления соли в граммах в зависимости от количества баллов.

Систематическая ошибка представлена как разница между потреблением натрия по данным опросника СОЛЬ и медианным потреблением натрия за три дня по данным пищевых дневников. Средняя разница составила $0\pm4,36$ с 95 % ДИ (-0,45; 0,45). Таким образом, была получена удовлетворительная вариабельность между результатами оптимизированного опросника и истинным потреблением соли с небольшим занижением потребления натрия. Из графика следует, что 95 % значений попали в пределы согласия, хотя 9 респондентов находятся за пределами двух стандартных отклонений средней разницы, что обусловлено крайне высоким потреблением натрия в данной группе респондентов от 21 до 27 г за сутки.

Тест согласованности Коэна до повышения эффективности опросника составлял $\kappa=0,004$ с 95 % ДИ (0,004; 0,004), после $\kappa=0,48$ с 95 % ДИ (0,08; 0,08), что говорит о средней согласованности и значимом повышении согласованности по сравнению с первым вариантом. При этом значения альфы Кронбаха снизилась до $\alpha=0,38$ по сравнению с предыдущим вариантом $\alpha=0,8$.

Чувствительность и специфичность опросника СОЛЬ

При пороговом значении ≥ 12 баллов (что соответствует 7 г соли в сутки) по данным опросника, опросник имеет чувствительность 85 % по сравнению с медианной оценкой по данным трехдневного пищевого дневника. При пороговом показателе < 12 баллов опросник имеет специфичность 74 % с медианной оценкой по данным трехдневного пищевого дневника.

Weekly Salt Questionnaire (SALT Questionnaire)

Patient's Full Name: _____
Date of Survey: “__” _____ 20__

	Never	Several times a week	Every day	More than once a day
Dairy Products ¹	0	2	1	1
Confectionery ²	0	2	1	1
Eggs and Egg Dishes	0	2	3	4
Bakery Products ³	0	2	3	4
Fast Food ⁴	0	2	3	4
Home-Cooked Food ⁵	0	2	1	1
Fish and Fish Dishes	0	2	3	4
Meat/Chicken and Meat/Chicken Dishes ⁶	0	2	3	4
Salty Products ⁷ / Pickles ⁷ / Mineral Water ⁸	0	2	3	4
Adding Salt	2			

- Note:**
- 1. **Dairy Products:** cottage cheese, sour cream, milk of all kinds (excluding dry and condensed milk), including milk fruit juice, milkshakes, kefir, ryazhenka, cream, acidophilin, koumiss, yogurt (including yogurt drinks), butter, margarine.
 - 2. **Confectionery:** cakes, muffins, pies, donuts, sweet buns, condensed milk, curd snacks, ice cream, wafers, croissants, bagels, cookies, lightly salted crackers, rusks, flatbreads, etc.
 - 3. **Bakery Products:** white bread, black bread, gray bread, grain bread, pancakes.
 - 4. **Fast Food:** chips, popcorn, regular crackers (salted), pizza, nuggets, burgers, French fries, rolls, sushi, etc.
 - 5. **Home-Cooked Food:** food prepared at home, including homemade or restaurant soups, porridges, etc.
 - 6. **Meat/Chicken and Meat/Chicken Dishes:** boiled sausage, smoked sausage, dry-cured sausage, bacon, salami, jerky, sausages, lard, pâté; meat/chicken dishes — steaks, minced meat, cutlets, meatballs, stews, lasagna, dumplings, etc.
 - 7. **Salty Products:** all types of cheese, all types of semi-finished products, all types of canned goods, salted and pickled products (cucumbers, cabbage, including sauerkraut, olives, etc.), canned soups or soups made from dehydrated mixes, including kharkho soup, sauerkraut soup, salted nuts and seeds (including sunflower seeds), horseradish and salad dressings, including mayonnaise, soy sauce, ketchup, mustard, seasonings, tartar sauce, etc.
 - 8. **Mineral Water:** Essentuki, Borjomi, Narzan, Dilijan, etc.

Result Interpretation

Salt Consumption Level	Number of Points
<5 grams/day	<7 points
6 — 10 grams/day	7 — 15 points
> 10 grams/day	> 16 points

Appendix 1. Salinity questionnaire weekly

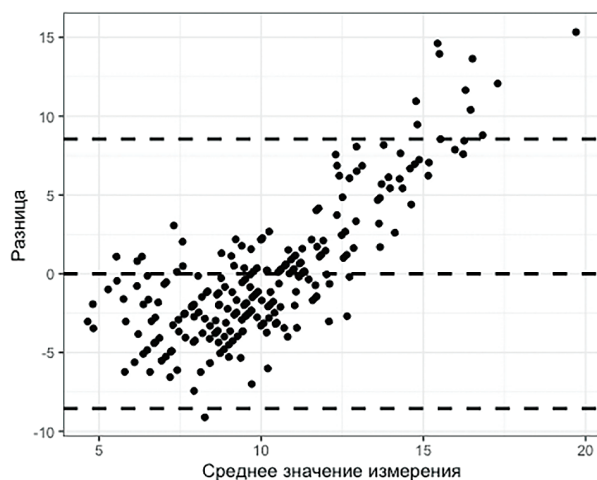


Рисунок 5. График Блэнда-Алтмана систематическая ошибка (средней разницы) между прогнозируемыми оценками натрия, полученными с помощью опросника СОЛЬ, и медианным потреблением натрия с пищей по данным опросника за три дня

Примечание. Пунктирная линия по центру представляет собой среднюю разницу между двумя методами измерения. Это значение показывает систематическую ошибку, то есть среднюю величину, на которую один метод отличается от другого. Верхняя и нижняя пунктирные линии представляют собой границы доверительного интервала 95% для средней разницы. Эти линии показывают диапазон, в котором будет находиться 95% всех различий между двумя методами

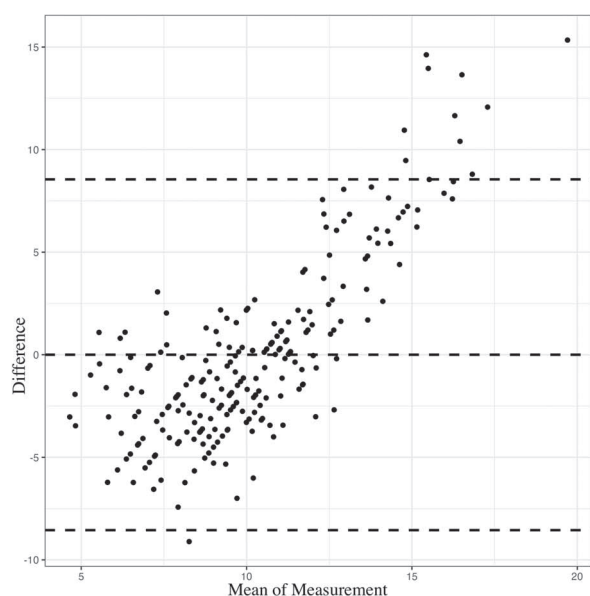


Figure 5. Bland-Altman plot of the systematic error (mean difference) between predicted sodium estimates from the SOL questionnaire and median dietary sodium intake from three days of questionnaire data

Note. The dotted line in the centre represents the mean difference between the two measurement methods. This value shows the systematic error, that is, the average amount by which one method differs from the other. The upper and lower dashed lines represent the limits of the 95% confidence interval for the mean difference. These lines show the range within which 95% of all differences between the two methods will lie

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что опросник СОЛЬ может быть надежным инструментом для оценки медианного потребления натрия в течение недели. Существуют исследования, где изучались

пищевые привычки для оценки суточного потребления соли. Mittelmark M.B. с соавт. [17] выявили, что 6% респондентов недосаливают пищу, хотя говорили обратное. Поэтому оценка потребления соли требует серьезной статистической обработки. Подход на основе статистических моделей в 1982 г использовали Pietinen с соавт. [2] для выбора продуктов для опросника. Однако, определение частоты потребления продуктов при валидации опросника вызывает затруднения. При разработке нашего опросника мы использовали опросник Charlton K.E. с соавт. [18], созданный в Южно-Африканской Республике (ЮАР) и валидированный на трех популяциях в этой стране. Оценка потребления соли осуществлялась на основе среднего потребления за сутки с учетом коэффициентов частоты потребления. Однако авторы отметили, что коэффициенты ограничивают использование опросника и упростили его до подсчета баллов. Точность опросника проверялась с помощью корреляции с уровнем натрия в моче ($r = 0,171$) и пищевой анкетой ($r = 0,684$). Корреляция с анкетой была выше, что может быть связано с отсутствием понимания о натриевых депо в 2008г. В процессе обработки наших данных мы пришли к выводу, что большое количество градаций возможных ответов по частоте потребления натрия за неделю избыточно и может добавлять ошибку при ответе респондентов.

В нашем исследовании вариабельность потребления соли составляла 4,2 [2,3; 7,3] г/день, в то время как другие авторы указывают на колебания от 897 до 1403 мг/день [19]. Мы использовали медиану вместо среднего уровня потребления, чтобы снизить влияние выбросов и приблизить результат к центральной тенденции для респондента. В исследовании Charlton K.E. с соавт. [18] только 8 продуктов с высоким содержанием натрия (такие как: попкорн, мясные блюда, рыба и т.п.) значимо коррелировали с уровнем натрия в моче, что может быть связано с пиками экскреции натрия. В исследовании Sasaki S. с соавт. [20] корреляция между опросником и экскрецией натрия была невысокой ($r = 0,14$ для мужчин и $r = 0,23$ для женщин). Попытки увеличить взаимосвязь между опросником и экскрецией натрия не привели к значимым результатам. В исследовании McLean R.M. [21] корреляция между опросником и экскрецией натрия была низкой ($r = 0,257$ для всей популяции, $r = 0,039$ для мужчин и $r = 0,171$ для женщин). Систематический обзор [22] показал, что удовлетворительную взаимосвязь между 24-часовой экскрецией натрия и уровнем потребления натрия удастся получить только при повторных анализах суточной мочи. Наиболее релевантные по уровню корреляции между потреблением натрия и 24 экскрецией натрия являются результаты с 7-дневным сбором суточной мочи согласно исследованию Day N.E. и соавт. [23], где корреляция составила $r = 0,47$, при этом она была меньше, чем с азотом $r = 0,81$, что, по-видимому, связано, как уже упоминалось выше, с пиками экскреции натрия и натриевыми депо.

Исследования, использующие анкетирование пациентов с национальными базами данных по продуктам,

показывают более сильную линейную зависимость между результатами опросника и результатами анкеты. Например, опросник Sodium Screener из 26 вопросов, валидированный в исследовании Tangney C. [24], показал корреляцию $r=0,83$ для женщин и $r=0,85$ для мужчин ($p < 0,001$) с анкетами продуктов из базы данных NHANES. Однако, стоит отметить, что все методы валидации имеют систематические ошибки, и на сегодняшний день ни один из них не может считаться абсолютно надежным [25].

В соответствии с руководством по созданию пищевых опросников для населения, все опросники должны быть проверены на выборке участников из той популяции, где они будут использоваться [13]. Наш опросник был сравнен с 24-часовым пищевым дневником, который считается одним из наиболее точных методов. Мы выбрали период сбора данных в течение трех дней, так как это было использовано в других исследованиях по потреблению натрия. Для оценки потребления натрия включали продукты и блюда, обычно потребляемые населением, а также обработанные на производстве продукты, связанные с повышенным потреблением натрия. Однако, использование опросников, валидированных в других странах, ограничивается отсутствием национальных блюд, типичных для изучаемой популяции. Таким образом, наш опросник является единственным в РФ, который оценивает уровень потребления натрия.

Мы использовали метод машинного обучения для оценки точности опросника СОЛЬ, что позволило нам увеличить выборку и проверить результаты многократно (10 случайных выборок, сформированных с помощью V-кратной перекрестной проверки, эквивалентно 7000 пациентам). Этот метод помог нам определить наиболее важные категории продуктов для оценки потребления натрия. Мы также использовали пищевые дневники для проверки результатов опросника, так как это позволяет оценивать потребление в течение длительного периода времени (дни и недели) и не зависит от натриевых депо [26] и пиков экскреции натрия [27]. В нашем исследовании мы впервые использовали паттерн пищевого поведения для создания опросника, что является новым подходом.

Выводы

Наше исследование показало, что опросник СОЛЬ может быть приемлемым способом оценки потребления натрия в РФ. Мы выявили категории продуктов, отражающие типичные паттерны потребления соли в РФ, и опросник демонстрирует приемлемую согласованность с данными пищевого дневника.

Ограничения исследования

Данный опросник отражает категориальный уровень потребления соли в г. Москве и Подмосковье, и не учитывает разнообразие диет других регионов РФ. Для дальнейшего использования опросника в разных регионах РФ необходима дополнительная валидация.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Драгунов Д.О.: разработка концепции и дизайна исследования, определение его цели и задачи, а также методов сбора, анализа и интерпретации данных; статистическая обработка данных и машинное обучение; участие в сборе данных, их анализ и формирование выводов; написание рукописи, обоснование выводы и представление их в контексте предыдущих исследований

Соколова А.В.: разработка концепции и дизайна исследования; определение его цели и задачи, а также методов сбора, анализа и интерпретации данных; участие в сборе данных, их анализе и формировании выводов, а также в написании рукописи

Арутюнов Г.П.: создание концепции и дизайна исследования; определение его цели, задач и методов сбора; анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Dragunov D.O.: The author makes a significant contribution to the concept and design of the study, defining its goals and objectives, as well as methods of data collection, analysis and interpretation. He actively participates in data collection, their analysis and formation of conclusions, as well as in writing the manuscript, justifying his conclusions and presenting them in the context of previous studies

Sokolova A.V.: The author plays a role in the conception and design of the study, defining its goals and objectives, as well as methods of data collection, analysis and interpretation. He is actively involved in the collection of data, their analysis and formation of conclusions, as well as in the writing of the manuscript

Arutjunov G.P.: The author plays a role in creating the concept and design of the study, defining its goals, objectives, and methods of data collection, analysis, and interpretation

Список литературы/ References:

- Hankin JH, Reynolds WE, Margen S. A Short Dietary Method for Epidemiologic Studies 123: II. Variability of Measured Nutrient Intakes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1967; 20(9): 935–45. doi: 10.1093/ajcn/20.9.935
- Pietinen P, Tanskanen A, Tuomilehto J. Assessment of sodium intake by a short dietary questionnaire. *Scandinavian Journal of Social Medicine*. 1982; 10(3): 105–12. DOI: 10.1177/140349488201000307
- Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na^+ storage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003; 285(6): F1108–17. doi: 10.1152/ajprenal.00200.2003
- Kopp C, Linz P, Hammon M, et al. Seeing the sodium in a patient with hypernatremia. *Kidney International*. 2012; 82(12): 1343–4. doi: 10.1038/ki.2012.314
- Iaccarino Idelson P, D'Elia L, Cairella G, et al. Salt and health: Survey on knowledge and salt intake related behaviour in Italy. *Nutrients*. 2020; 12(2): 279. doi: 10.3390/nu12020279
- Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na^+ balance. *Cell Metabolism*. 2013; 17(1): 125–31. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.013
- Okada C, Takimoto H, Shimomura T. Development of a screening method for determining sodium intake based on the Dietary Reference Intakes for Japanese, 2020: A cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Survey, Japan. *PLOS ONE*. 2020; 15(9): e0235749. doi: 10.1371/journal.pone.0235749

8. Cooper M, Simpson JR, Klutka R. Development and validation of a sodium Analysis tool (SALT). *Nutrition Journal*. 2020; 19(1). doi: 10.1186/s12937-020-00555-7
9. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских пищевых продуктов. Москва: ДеЛи принт. 2002; 235 с. Skurihin I.M., Tutelyana V.A. Chemical composition of Russian food products. Moscow: DeLi print. 2002; 235 p. [In Russian]
10. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов: Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Агропромиздат. 1987; 224 с. Skurihin IM, Volgarev MN. Chemical composition of food products: Reference tables for the content of basic nutrients and energy value of food products. 2nd ed. Moscow: Agropromizdat. 1987; 224 p. [In Russian]
11. Буланов Ю.Б. Химический состав продуктов: Пищевая ценность. Тверь: ГУПТО. 2003; 16 с. Bulanov Y.B. Chemical composition of products: Nutritional value. Tver: GUPTO. 2003; 16 p. [In Russian]
12. Новикова Е.В., Черевко А.И. Энциклопедия питания. Нутриенты пищевых продуктов. т. 2 Москва: КноРус. 2023; 125 с. Novikova E.V., Cherevko AI. Encyclopedia of nutrition. Nutrients of food products. Vol. 2 Moscow: KnoRus. 2023; 125 p. [In Russian]
13. Mason B, Ross L, Gill E, et al. Development and validation of a dietary screening tool for high sodium consumption in Australian renal patients. *J Ren Nutr*. 2014 Mar;24(2):123-34.e1-3. doi: 10.1053/j.jrn.2013.10.004. Epub 2014 Jan 3.
14. Cade J, Thompson R, Burley V, et al. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires: A review. *Public Health Nutrition*. 2002; 5(4): 567-87. doi: 10.1079/phn2001318
15. Nowson C, Lim K, Land M-A, et al. Salt intake and dietary sources of salt on weekdays and weekend days in Australian adults. *Public Health Nutrition*. 2018; 21(12): 2174-82. doi: 10.1017/s1368980017004104
16. Martin Bland J, Altman Douglas G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*. 1986; 327(8476): 307-10. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90837-8
17. Mittelman MB, Sternberg B. Assessment of salt use at the table: Comparison of observed and reported behavior. *Am J Public Health*. 1985 Oct;75(10):1215-6. doi: 10.2105/ajph.75.10.1215..
18. Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, et al. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutrition*. 2008; 11(1): 83-94. doi: 10.1017/S1368980007000146
19. Luft FC, Aronoff GR, Sloan RS, et al. Intra- and Interindividual Variability in Sodium Intake in Normal Subjects and in Patients With Renal Insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 1986; 7(5): 375-80. doi: 10.1016/s0272-6386(86)80085-3
20. Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Validity of a self-administered diet history questionnaire for assessment of sodium and potassium. *Japanese Circulation Journal*. 1998; 62(6): 431-5. doi: 10.1253/jcj.62.431
21. McLean RM, Williams SM, Te Morenga LA, et al. Spot urine and 24-h diet recall estimates of dietary sodium intake from the 2008/09 New Zealand Adult Nutrition Survey: A comparison. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72(8): 1120-7. doi: 10.1038/s41430-018-0176-0
22. McLean RM, Farmer VL, Nettleton A, et al. Assessment of dietary sodium intake using a food frequency questionnaire and 24-hour urinary sodium excretion: A systematic literature review. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017; 19(12): 1214-30. doi: 10.1111/jch.13148
23. Day N, McKeown N, Wong M, et al. Epidemiological assessment of diet: A comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. *International Journal of Epidemiology*. 2001; 30(2): 309-17. doi: 10.1093/ije/30.2.309
24. Tangney CC, Rasmussen HE, Richards C, et al. Evaluation of a Brief Sodium Screener in Two Samples. *Nutrients*. 2019; 11(1): 166. doi: 10.3390/nu11010166
25. Souza DS, Santos BI, Costa BM, et al. Food frequency questionnaire for foods high in sodium: Validation with the triads method. *PLOS ONE*. 2023; 18(7): e0288123. doi: 10.1371/journal.pone.0288123
26. Artyukov I, Bukreeva I, Feshchenko R, et al. The first observation of osmotically neutral sodium accumulation in the myocardial interstitium. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-02956-y
27. Драгунов ДО, Арутюнов ГП, Соколова АВ. Современный взгляд на обмен натрия. *Клиническая Нефрология*. 2018; (1): 62-73. doi: 10.18565/nephrology.2018.1.62-73
Dragunov DO, Arutyunov GP, Sokolova AV. Modern view of sodium metabolism. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2018; (1): 62-73. [In Russian]

Информация об авторах

Драгунов Дмитрий Олегович — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий ОМО по терапии ГБУ «НИИОЗММ» ДЗМ, Москва, e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Соколова Анна Викторовна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий специалист ОМО по терапии ГБУ «НИИОЗММ» ДЗМ, Москва, e-mail: sokolova2211@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Арутюнов Григорий Павлович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: arut@ossn.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Information about the authors

Dmitry O. Dragunov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.I. Pirogov Russian State Autonomous University of Medical Sciences, Ministry of Health of Russia, Head of OMO for Therapeutics, SBU «NIIOZMM» DZM, Moscow, e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Anna V. Sokolova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Institute of Medical Sciences, Russian Ministry of Health, leading specialist of OMO on therapeutics of SBU «NIIOZMM» DZM. Moscow, e-mail: sokolova2211@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Grigoriy P. Arutyunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Institute of Medical Sciences, Russian Ministry of Health. Moscow, e-mail: arut@ossn.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311

УДК 616.1/9-002.2-06:616.9:578.834.1-036

EDN: YEAFRC



А.А. Карасева, А.Д. Афанасьева, Е.В. Гарбузова, А.А. Кузнецов,
Ю.Ю. Палехина, Ю.В. Щепина, В.С. Шрамко, И.И. Логвиненко,
Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 И ИХ АССОЦИИИ С ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

A.A. Karaseva, A.D. Afanaseva, E.V. Garbuzova, A.A. Kuznetsov,
Yu.Y. Palekhina, Yu.V. Shchepina, V.S. Shramko, I.I. Logvinenko, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences" (IIPM — Branch of IC&G SB RAS),
Novosibirsk, Russian Federation

Severity of Postcovid Syndrome in Convalescent Covid-19 and Their Association with the Main Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases

Резюме

Цель исследования: оценить влияние основных факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на степень тяжести постковидного синдрома (ПКС) у реконвалесцентов COVID-19. **Материалы и методы:** в обсервационное одномоментное исследование было включено 270 человек (из них 48,1 % мужчин, средний возраст $53,2 \pm 13,2$ года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со степенью тяжести ПКС. В группу 1 вошли 79 человек с отсутствием ПКС, в группу 2 — 97 пациентов с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС. Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, антропометрия, эхокардиография (ЭхоКГ), оценивались данные анамнеза. Лица без ПКС были моложе, чем пациенты, страдающие ПКС ($p=0,003$). У пациентов, имеющих ПКС, в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился, статистически значимо был выше уровень глюкозы и IgG в сыворотке крови, значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), показатели индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и индексов- триглицеридглюкозного индекса (ТГИ)/ОТ, ТГИ /ИМТ, индекса накопления липидов (LAP), индекса висцерального ожирения (VAI), количество пациентов, страдающих ожирением, и лиц, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДД ЛЖ). Пациенты со средней степенью тяжести ПКС чаще имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до развития новой коронавирусной инфекции (НКИ). **Результаты:** Показатели объема форсированного выдоха за 1 первую секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЭЛ) были ниже при легкой и средней степени тяжести ПКС, по сравнению с лицами без него. Обнаружена прямая связь между наличием ПКС и уровнем глюкозы ($r=3,138$, $p=0,000$), ДД ЛЖ ($r=2,876$, $p=0,008$) в общей группе. У женщин данная ассоциация была выявлена только с наличием ДД ЛЖ ($r=4,457$, $p=0,008$), а у мужчин — с уровнем глюкозы ($r=4,343$, $p=0,000$), ОТ ($r=1,068$, $p=0,060$) и наличием ДД ЛЖ ($r=3,377$, $p=0,033$). Шанс наличия ПКС средней степени тяжести у мужчин и женщин был ассоциирован с уровнем глюкозы ($r=1,537$, $p=0,001$), VAI ($r=1,256$, $p=0,005$), САД ($r=0,977$, $p=0,027$), ССЗ до COVID-19 ($r=0,465$, $p=0,036$). А в группе мужчин данная ассоциация сохранялась только с уровнем глюкозы ($r=2,357$, $p=0,004$), индексом VAI ($r=1,430$, $p=0,020$) и наличием предшествующих ССЗ ($r=0,160$, $p=0,014$). **Заключение:** наличие ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы и наличием ДД ЛЖ. ПКС средней степени тяжести ассоциирован с повышением уровня глюкозы, САД, индекса VAI и наличием ССЗ до заболевания НКИ, при этом у мужчин ПКС средней степени тяжести в большей степени ассоциирован с кардиометаболическими факторами риска (ФР).

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, степень тяжести постковидного синдрома, реконвалесценты COVID-19, новая коронавирусная инфекция, ожирение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы No 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ NoСП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области, заявка No 39423 (2024 год)

Соответствие принципам этики

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (Протокол No 71 от 10.11.2020 г.)

Статья получена 28.02.2024 г.

Одобрена рецензентом 20.06.2024 г.

Принята к публикации 15.07.2024 г.

Для цитирования: Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 И ИХ АССОЦИИАЦИИ С ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 298-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311. EDN: YEAFRC

Abstract

The purpose of the study is to assess the impact of the main risk factors (RF) of chronic non-communicable diseases on the severity of the post-COVID-19 syndrome (PCS) in COVID-19 convalescents. **Materials and methods:** 270 persons (48.1% of them men, mean age 53.2±13.2 years) were included in the one-time observational study and are COVID-19 convalescents. The patients were divided into three groups according to the severity of the PCS. Group 1 included 79 people with no PCS, group 2 included 97 patients with light PCS, group 3 included 94 patients with moderate PCS. All patients were given standard general clinical and laboratory examination, anthropometry, echocardiography, and anamnesis data were evaluated. Persons without PCS were younger than patients with PCS ($p=0,003$). In patients with PCS compared to persons who did not develop PCS, statistically significantly higher levels of glucose and IgG in the blood serum, systolic blood pressure and diastolic blood pressure, body mass index (BMI) waist circumference (WC) and indexes: triglyceride-glucose index (TyG /WC), TyG /BMI, lipid accumulation product (LAP), visceral adiposity index (VAI), number of obese patients and persons with diastolic left ventricular dysfunction. Patients with moderate PCS were more likely to have cardiovascular disease before developing a new coronavirus infection. **Results:** The forced expiratory volume in 1 s (FEV1), forced vital lung capacity (FVC) scores were lower for mild to moderate PCS compared to persons without PCS. There is a direct relationship between the presence of PCS and glucose level ($r=3,138$, $p=0,000$), diastolic left ventricular dysfunction ($r=2,876$, $p=0,008$) in the general group. In women, this association was detected only with the presence of diastolic left ventricular dysfunction ($r=4,457$, $p=0,008$). In men with glucose ($r=4,343$, $p=0,000$), WC ($r=1,068$, $p=0,060$) и diastolic left ventricular dysfunction ($r=3,377$, $p=0,033$). The chance of having a moderate PCS in men and women was associated with glucose level ($r=1,537$, $p=0,001$), VAI ($r=1,256$, $p=0,005$), САД ($r=0,977$, $p=0,027$), CVD before COVID-19 ($r=0,460,036$). In the group of men this association was preserved only with the level of glucose ($r=2,357$, $p=0,004$), the index VAI ($r=1,430$, $p=0,020$) and the presence of preceding CVD ($r=0,160$, $p=0,014$). **Conclusion:** the presence of PCS in convalescents COVID-19 independently of other factors is due to the level of glucose and the presence of diastolic left ventricular dysfunction. PCS of moderate severity is associated with an increase in glucose, systolic blood pressure, VAI index, and the presence of CVD prior to COVID disease, with PCS of moderate severity more associated with cardio-metabolic risk factors in men.

Key words: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, severity of the post-COVID-19 syndrome, convalescents COVID-19, new coronavirus infection, obesity

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The study was carried out within the framework of Budget Topic No. 122031700115-7, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation NoSP-2974.2022.4 and a grant from the government of the Novosibirsk region, application No. 39423 (2024)

Conformity with the principles of ethics

All patients gave their informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk (protocol No. 71 of November 10, 2020)

Article received on 28.02.2024

Reviewer approved 20.06.2024

Accepted for publication on 15.07.2024

For citation: Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome in Convalescent Covid-19 and Their Association with the Main Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 298-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311. EDN: YEAFRC

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — индекс инсулинорезистентности, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 первую секунду, ПКС — постковидный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГ — триглицериды, ФЖЭЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭхоКГ — эхокардиография, AIP — Atherogenic Index of Plasma, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, LAP — Lipid Accumulation Product, MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2, VAI — Visceral Adiposity Index

Введение

На сегодняшний день медицинское сообщество все чаще сталкивается с последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ). Акцентирование внимания происходит на состоянии пациентов, столкнувшихся с сохранением симптомов, имеющих долгосрочный характер и, в значительной степени, усугубляющих качество жизни, снижая работоспособность. Данное состояние определяется как постковидный синдром (ПКС). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала, с развитием симптомов, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1]. Актуальность изучения ПКС определяется значительным ростом во всем мире пациентов с данным состоянием. В настоящее время точная оценка распространенности ПКС является сложной задачей в связи с отсутствием стандартизированных диагностических критериев. По мировым данным, частота ПКС варьируется от 4,7% до 80% [2]. Официальной статистики распространенности ПКС в России в настоящий момент нет. Разнообразие и характер проявлений ПКС у пациентов после перенесенного заболевания [3, 4] обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы с разных сторон. Несмотря на возрастающее количество исследований, посвященных данной теме [5, 6], остаются вопросы относительно факторов, влияющих на тяжесть течения ПКС (возраст, гендерные различия, наличие коморбидной патологии и др.), так же интерес составляет выяснение причин вновь возникших заболеваний или обострения уже имеющихся симптомов в этот период, выявление групп лиц с высоким риском развития более тяжелого течения ПКС.

Учитывая тот факт, что хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) признаны основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения [7], изучение основных факторов риска (ФР) их развития (повышенный уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, гипергликемия, статус курения, избыточная масса тела или ожирение) в контексте исследования ПКС, имеет особое значение для решения проблем и последствий ПКС.

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное наблюдательное исследование. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ — филиала ИЦГ СО РАН). В исследование было включено 270 человек (из них 48,1% мужчин) в возрасте 18–84 лет (53,00 [43,00;64,00]), являющихся реконвалесцентами

COVID-19. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 и истечение двух месяцев после реконвалесценции НКИ. Критерием исключения служило наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний, а также хронические заболевания в стадии острой декомпенсации.

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы Рег. № 122031700115-7 и при поддержке стипендии Президента РФ и гранта правительства Новосибирской области заявка № 39423 (2024 год), одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦГ СО РАН, г. Новосибирска.

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со степенью тяжести ПКС, согласно критериям: наличие у пациента хотя бы одного признака развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания, при условии, что он не может быть объяснен другими причинами [8]. В группу 1 вошли 79 человек с отсутствием ПКС, в группу 2 — 97 пациентов с легкой степенью тяжести ПКС (нежизнеугрожающие нарушения ритма, развитие/утяжеление артериальной гипертензии (АГ), изменения спирографии не влияющие на качество жизни, хронический кашель, преддиабет, абдоминальная боль, нетяжелые неврологические проявления, субклиническая тревога/депрессия), в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС (развитие ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, развитие обструктивных и интерстициальных заболеваний легих, сахарный диабет (СД), нарушение мозгового кровообращения, аносмия, выраженная тревога/депрессия, алопеция).

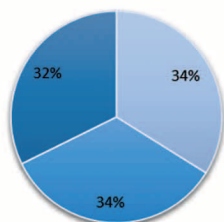
В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), анамнез заболевания, наличие хронических и впервые возникших заболеваний (СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие в себя ИБС, АГ, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Пациентам проводилась антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), было проведено измерение артериального давления. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)}/\text{Рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$; соотношение талии и бедер $\text{(ОТ/ОБ)} = \text{ОТ (см)}/\text{ОБ (см)}$. У пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак, после 8-14 часового ночного периода голодания. С использованием наборов «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) определялись: концентрации общего холестерина, триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — прямыми ферментатическими методами. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитаны с использованием

формулы Фридвальда. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, модификация 2011). Учитывая детородный возраст обследованных, для стандартизации регрессионных моделей использовались данные половых гормонов (эстрадиол, тестостерон).

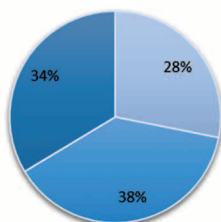
Дополнительно рассчитывали индекс атерогенности плазмы (AIP) по формуле — логарифм по основанию 10 (LOG10) [ТГ натощак (ммоль/л) / ХС ЛВП натощак (ммоль/л)] [9]. Значения AIP <0,11 считались предикторами низкого кардиоваскулярного риска, значения AIP 0,11-0,21 — среднего кардиоваскулярного риска, значения >0,21 — высокого кардиоваскулярного риска [10]. Также были рассчитаны индексы инсулинорезистентности (ИР): триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ) = $\text{Ln} [\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (мг/дл)} / 2]$, его производные: индекс ТГИ / ОТ = произведение ТГИ и ОТ; ТГИ / ИМТ = произведение ТГИ и ИМТ [11-13]. В дополнение оценивались индексы на основе липидных и антропометрических показателей: индекс накопления липидов (LAP) — формула для мужчин: $(\text{ОТ (см)} - 65) \times \text{ТГ (ммоль/л)}$; для женщин $(\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ}$ и индекс висцерального ожирения (VAI) — индекс висцерального ожирения

(формула для мужчин: $[\text{ОТ}/(39.68 + 1.88 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/1.03) \times (1.31/\text{ХС-ЛПВП})$; для женщин $[\text{ОТ}/(36.58 + 1.89 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/0.81) \times (1.52/\text{ХС-ЛПВП})$], где значения ТГ и ХС-ЛПВП в ммоль/л) [14]. Из инструментальных методов исследования были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) и спирометрия. Оценка наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) была проведена с помощью ЭхоКГ критериев: ДД ЛЖ I степени была установлена, если соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий было $(\text{Е}/\text{А}) \leq 0,8$, а скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу $(\text{Е}) \leq 50$ см/сек; ДД ЛЖ II степени устанавливалась при наличии двух критериев из трех — 1) соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу $(\text{Е}/\text{е}') > 14$, 2) индексированный объём левого предсердия $(> 34 \text{ мл/м}^2)$, 3) максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8 \text{ м/с}$ [15]. Определение тревоги и депрессии проводилось с помощью госпитальной шкалы — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [16]. Диагноз предиабет был выставлен на основании критериев диагностики в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022 год).

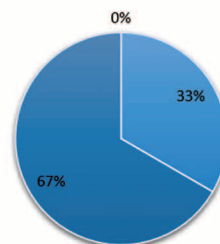
Легкое и бессимптомное течение острого периода COVID-19



Средне-тяжелое течение острого периода COVID-19



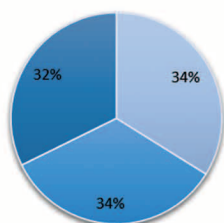
Тяжелое течение острого периода COVID-19, потребовавшее лечение в ОРИТ



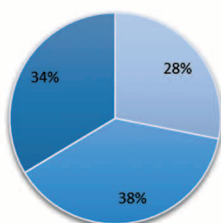
■ Нет ПКС ■ ПКС легкой степени тяжести ■ ПКС средней степени тяжести

Рисунок 1. Доля зарегистрированных случаев ПКС у реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от течения острого периода коронавирусной инфекции

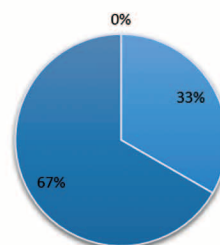
Mild and asymptomatic course of the acute period of COVID-19



Moderate-to-severe course of the acute period of COVID-19



Severe course of the acute period of COVID-19, requiring treatment in the ICU



■ PCS no ■ PCS of mild severity ■ PCS of moderate severity

Figure 1. Proportion of reported cases of PCS in COVID-19 convalescents, according to the course of the acute period of coronavirus infection

Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными рекомендациями. Диагноз астении был выставлен согласно полученным данным субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [17].

В обследуемой выборке, до наступления НКИ, ССЗ (ИБС, АГ, хроническая сердечная недостаточность) регистрировались у 161 человека (59,6%), заболевания бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) — у 58 пациентов (21,5%). Среди обследуемых пациентов не было получено значимых различий по степени тяжести острого периода COVID-19 и наличию проявлений ПКС, при этом, все пациенты, имеющие тяжелое течение острого периода COVID-19, имели ПКС (Рисунок 1).

Медиана возраста обследуемых пациентов составила 53,00 [43,00;64,00] (Таблица 1). Все пациенты были распределены в три группы в соответствии со степенью тяжести ПКС. В группу 1 вошло 79 (29,3%) человек с отсутствием ПКС (45 (34,6%) мужчин, 34 (24,3%) женщины), во 2 группу — 97 (49 (37,7%) мужчин, 48 (34,3%)

женщин) пациентов с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС (36 (27,7%) мужчин, 58 (41,4%) женщин). Характеристика представлена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 20.0). Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая то, что распределение большинства данных было отлочно от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Использовались стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения групп, унивариантный и многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр/ Parameter	Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3%)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9%)	ПКС средней степени тяжести/ e PCS of moderate severity n=94 (34,8%)	p
Возраст, лет Age, years	46,0 [39,0;61,0]	56,0 [47,0;64,5]	55,5 [43,8;66,0]	p — 0,003 P ₁₋₂ — 0,002 P ₂₋₃ — 0,936 P ₁₋₃ — 0,007
Мужчины, n (%) Men, n (%)	45 (57,0%)	49 (50,5%)	36 (38,3%)	P ₁₋₂ — 0,394 P ₂₋₃ — 0,089 P ₁₋₃ — 0,014
IgM, мг/дл IgM, mg/dL	73,50 [37,25;256,25]	87,00 [44,75;297,25]	112,00 [40,25;180,00]	p — 0,559 P ₁₋₂ — 0,302 P ₂₋₃ — 0,891 P ₁₋₃ — 0,398
IgG, мг/дл IgM, mg/dL	1192,00 [367,00;1377,00]	1308,00 [773,00;1361,50]	1336,50 [1103,25;1390,25]	p — 0,080 P ₁₋₂ — 0,402 P ₂₋₃ — 0,104 P ₁₋₃ — 0,039
САД, мм рт.ст. SAD, mm Hg	121,25 [112,50;130,63]	128,00 [120,00;138,25]	125,00 [113,63;135,00]	p — 0,005 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,024 P ₁₋₃ — 0,422
ДАД мм рт.ст. DAD, mm Hg	80,00 [70,75;85,00]	82,50 [79,75;88,00]	80,00 [70,75;87,13]	p — 0,022 P ₁₋₂ — 0,010 P ₂₋₃ — 0,033 P ₁₋₃ — 0,734
ОТ, см WC, cm	92,00 [83,00;100,00]	101,00 [88,75;110,00]	100,00 [87,50;109,00]	p — 0,002 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,385 P ₁₋₃ — 0,009
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m	26,71 [23,75;30,53]	29,42 [25,85;34,66]	28,73 [24,76;32,36]	p — 0,004 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,169 P ₁₋₃ — 0,043

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ—окружность талии, ИМТ — индекс массы тела
Note: SAD — systolic blood pressure, DAD — dyastolic blood pressure, WC — Waist circumference, BMI — body mass index

Результаты

Было выявлено de novo 52 (53,6%) случая развития предиабета у лиц с ПКС легкой степени тяжести, 12 (12,8%) случаев предиабета и 34 (36,2%) случая диабета у пациентов, имеющих ПКС средней степени тяжести. Так же в группе пациентов с ПКС средней степени тяжести было выявлено развитие ССЗ, астении и алопеции de novo в 17%, 37,2% и 4,3% случаях соответственно. Число пациентов, страдающих ожирением, было статистически значимо выше в 2 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, у которых ПКС не развился. Пациенты со средней степенью тяжести ПКС чаще имели ССЗ до развития инфекции COVID-19 по сравнению с лицами, имеющими ПКС легкой степени тяжести (Таблица 2).

Показатели липидов крови не отличались между группами. У пациентов, имеющих ПКС легкой степени и ПКС средней тяжести, уровень глюкозы в сыворотке крови был статистически значимо выше в 1,09 раза и в 1,10 соответственно в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился (Таблица 3).

При расчете индексов ИР было получено, что у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ПКС были больше, чем у пациентов с отсутствием синдрома, показатели ТГИ (одинаково в 1,02 раза), величина ТГИ /ОТ (соответственно в 1,13 раза и в 1,10 раза), ТГИ /ИМТ (соответственно в 1,09 раза и в 1,05), а также показатели индекса LAP (соответственно в 1,30 раза и в 1,27) (Рисунок 2). Данные индекса висцерального ожирения (VAI) были статистически значимо выше в 1,15 раза в группе пациентов со средней степенью тяжести ПКС, по сравнению с лицами, не имеющими ПКС ($p < 0,0001$). В отношении индекса ТГ/ХС-ЛПВП статистически значимых результатов получено не было.

Со стороны дыхательной системы было получено, что показатели ОФВ₁ были ниже при легкой и средней степени тяжести ПКС, по сравнению с лицами без него (в группе 1 — 3,51 [2,71;4,20] л/сек, в группе 2 — 3,03 [2,46;3,81] л/сек, в группе 3 — 3,05 [2,50;3,62] л/сек, $p_{1-2} = 0,029$ и $p_{1-3} = 0,002$ соответственно). Данная тенденция наблюдалась и для показателей ФЖЭЛ (в группе 1 — 4,17 [3,48;5,22] л, в группе 2 — 3,76 [3,09;4,85] л, в группе 3 — 3,74 [2,98;4,48] л, $p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,002$).

Таблица 2. Частота ФР ХНИЗ у пациентов с ПКС разной степени тяжести
Table 2. Incidence of risk factors for chronic non-communicable diseases in patients with PCS of various degrees of severity

Параметр/ Parameter		Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3 %)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9 %)	ПКС средней степени тяжести/ PCS of moderate severity n=94 (34,8 %)	p
Курение, n (%) Smoking, n (%)		32 (40,5 %)	30 (30,9 %)	32 (34,0 %)	$p_{1-2} = 0,186$ $p_{2-3} = 0,646$ $p_{1-3} = 0,380$
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)		22 (27,8 %)	46 (47,4 %)	36 (38,3 %)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,202$ $p_{1-3} = 0,148$
ССЗ до заболевания COVID-19, n (%) CVD before COVID-19, n (%)		38 (48,1 %)	69 (71,1 %)	54 (57,4 %)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,048$ $p_{1-3} = 0,220$
Заболевания бронхолёгочной системы до COVID-19, n (%) Bronchopulmonary diseases before COVID-19, n (%)		9 (11,4 %)	10 (10,3 %)	9 (9,6 %)	$p_{1-2} = 0,818$ $p_{2-3} = 0,865$ $p_{1-3} = 0,696$
АГ, n (%) Hypertension, n (%)		38 (48,1 %)	73 (75,3 %)	56 (59,6 %)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,605$ $p_{1-3} = 0,004$
Предиабет, n (%) Prediabetes, n (%)			52 (53,6 %)	12 (12,8 %)	$p_{2-3} < 0,0001$
Тревожное расстройство, n (%) Anxiety disorder, n (%)	Субклиническая стадия Subclinical stage	-	10 (10,3 %)	10 (10,6 %)	$p_{2-3} = 0,808$
	Выраженная стадия Severe stage	-	-	10 (10,6 %)	
Депрессия, n (%)	Субклиническая стадия Subclinical stage	-	15 (15,5 %)	10 (10,6 %)	$p_{2-3} = 0,457$
	Выраженная стадия Severe stage	-	-	7 (7,4 %)	
Астения, n (%) Asthenia, n (%)		-	15 (15,5 %)	7 (7,4 %)	$p_{2-3} = 0,083$
Алопеция, n (%) Alopecia, n (%)		-	-	35 (37,5 %)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПКС — постковидный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
Note: AH — arterial hypertension, PCS — postcovid syndrome, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, CVD — cardiovascular disease

Таблица 3. Клинико-биохимические показатели у пациентов с ПКС
Table 3. Clinical and biochemical values in patients with PCS

Параметр/ Parameter	Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3 %)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9 %)	ПКС средней степени тяжести/ PCS of moderate severity n=94 (34,8 %)	p
АЛТ, ЕД/л ALT, Ed/l	20,00 [14,00;28,00]	23,00 [16,00;31,00]	20,00 [14,75;27,00]	p — 0,165 P ₁₋₂ — 0,106 P ₂₋₃ — 0,102 P ₁₋₃ — 0,902
АСТ, ЕД/л AST, Ed/l	20,00 [17,00;26,00]	21,00 [18,00;28,00]	20,00 [16,00;24,25]	p — 0,381 P ₁₋₂ — 0,492 P ₂₋₃ — 0,155 P ₁₋₃ — 0,587
ОХС, ммоль/л TC, mmol/l	196,80 [180,30;239,90]	209,70 [179,00;242,30]	204,85 [167,10;234,95]	p — 0,549 P ₁₋₂ — 0,825 P ₂₋₃ — 0,313 P ₁₋₃ — 0,402
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,80 [5,40;6,10]	6,40 [5,70;6,90]	6,35 [5,70;7,60]	p — 0,0001 P ₁₋₂ — 0,0001 P ₂₋₃ — 0,346 P ₁₋₃ — 0,0001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	114,50 [74,50;170,30]	120,00 [90,20;172,95]	125,15 [80,23;219,08]	p — 0,383 P ₁₋₂ — 0,243 P ₂₋₃ — 0,760 P ₁₋₃ — 0,218
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	348,00 [281,00;410,00]	362,00 [282,00;418,00]	343,00 [294,25;415,50]	p — 0,857 P ₁₋₂ — 0,616 P ₂₋₃ — 0,675 P ₁₋₃ — 0,857
ХС-ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	127,60 [104,50;159,85]	132,90 [100,55;159,27]	131,78 [90,35;157,44]	p — 0,860 P ₁₋₂ — 0,948 P ₂₋₃ — 0,634 P ₁₋₃ — 0,641
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	51,60 [39,80;63,70]	48,80 [41,25;63,80]	49,60 [36,97;56,52]	p — 0,163 P ₁₋₂ — 0,910 P ₂₋₃ — 0,108 P ₁₋₃ — 0,096
СКФ, мл/мин GFR, ml/min	84,00 [71,00;94,00]	78,00 [69,00;89,50]	78,50 [67,00;90,00]	p — 0,187 P ₁₋₂ — 0,106 P ₂₋₃ — 0,905 P ₁₋₃ — 0,110
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,77 [3,10;4,50]	3,55 [2,88;4,00]	3,55 [2,77;4,00]	p — 0,141 P ₁₋₂ — 0,055 P ₂₋₃ — 0,955 P ₁₋₃ — 0,108

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации
Note: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, TG — triglycerides, LDL-C — Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, GFR — glomerular filtration rate

При этом различий в индексе Тиффно получено не было. По данным ЭхоКГ наличие ДД ЛЖ статистически значимо чаще определялось у лиц, с различной степенью тяжести ПКС, по сравнению с лицами, не имеющих ПКС (в 1 группе — 24 (30,4 %), во 2 группе — 61 (62,9 %), в группе 3 — 59 (62,8 %) соответственно, p_{1-2} — 0,000, p_{1-3} — 0,000), однако, в отношении показателей фракции выброса ЛЖ и расчетного давления в легочной артерии статистической значимости достигнуто не было.

В последующем кардиометаболические параметры были включены в унивариантный логистический регрессионный анализ, показавший, что шанс

наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 повышался в 0,97 раз при наличии ожирения, при увеличении ОТ на 1 см — в 0,96 раз, при повышении уровня глюкозы на 1 ммоль/л — в 3 раза, при увеличении ИМТ на 1 кг/м² — в 0,92 раза, при увеличении ДАД на 10 мм рт.ст. — в 0,97 раз, при наличии АГ — в 2,5 раза, при наличии ДД ЛЖ — в 3,5 раза (Табл. 4). Кроме этого, была выявлена ассоциация наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 с повышением индексов ИР (ТГИ, ТГИ /ОТ, ТГИ /ИМТ). При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа таких показателей как ОТ, глюкоза,

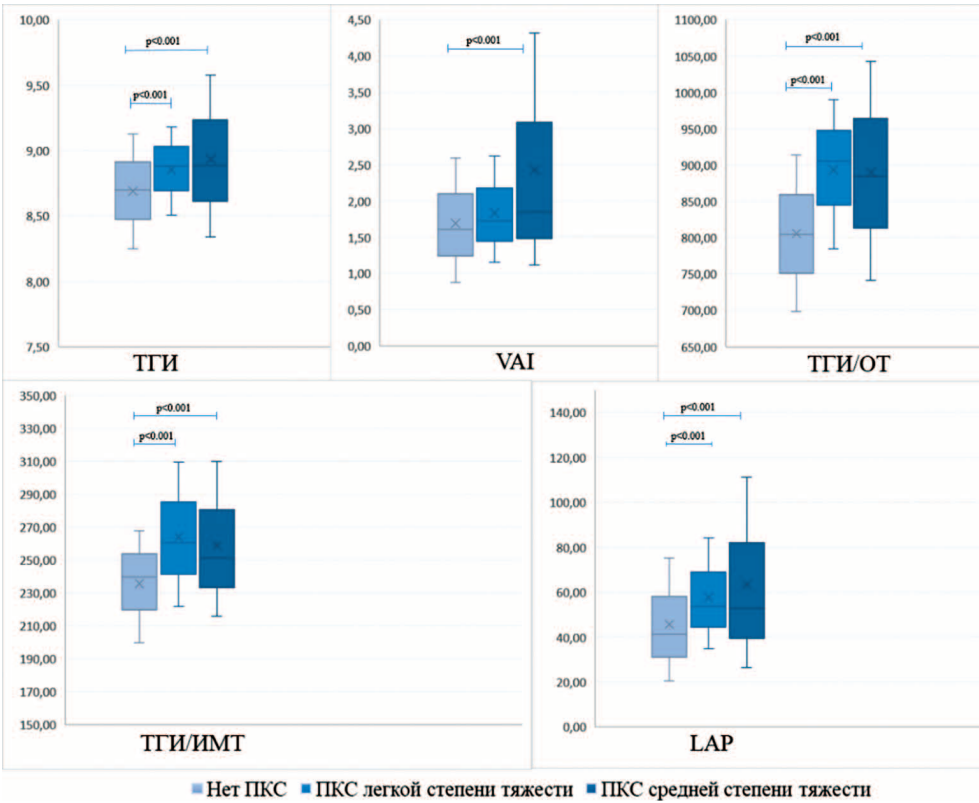


Рисунок 2. Медианы и квантили значений индексов ИР у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ПКС разной степени тяжести

Примечание: ПКС — постковидный синдром, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГИ/ОТ — триглицеридно-глюкозный индекс/окружность талии, ТГИ/ИМТ — триглицеридно-глюкозный индекс/индекс массы тела, LAP (Lipid Accumulation Product) — индекс накопления липидов, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения

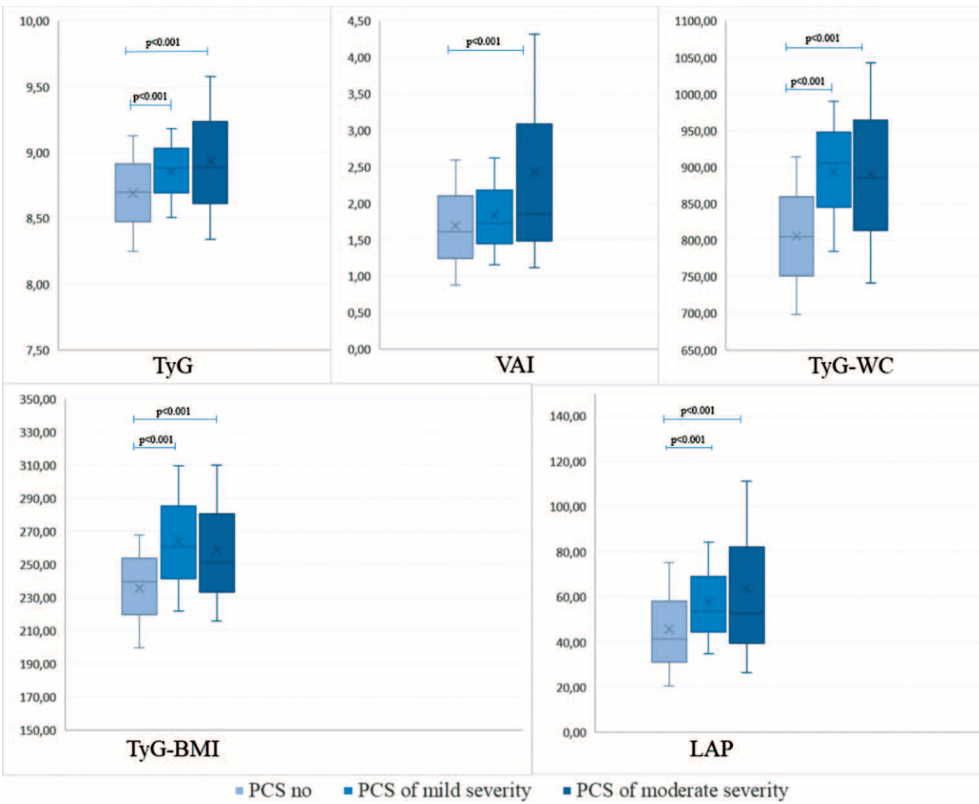


Figure 2. Median and Quartiles of insulin resistance index in COVID-19 convalescents depending on the presence or absence of PCS of different severity

Note: PCS — postcovid syndrome, TyG — triglycerides glucose index, TyG-WC — triglyceride glucose-waist circumference, TyG-BMI — triglyceride glucose-body mass index, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index

ТГИ, ДАД, ДД на шанс наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 оказывает влияние повышение уровня глюкозы (Exp (B) =3,138; 95 % ДИ 1,797-5,478; p=0,000) и наличие ДД ЛЖ (Exp (B) =2,876; 95 % ДИ 1,315-6,292; p=0,008).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализ шанса наличия ПКС у мужчин и женщин (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам) в модель были включены показатели: возраст, глюкоза, тестостерон, эстрадиол, ДАД, ТГИ/ИМТ, ОТ, ДД ЛЖ). У мужчин было выявлено, что шанс наличия ПКС ассоциирован с повышением уровня глюкозы (Exp (B) =4,343; 95 % ДИ 1,945-9,696; p=0,000), ОТ (Exp (B) =1,068; 95 % ДИ 0,997-1,143; p=0,060) и наличием ДД ЛЖ (Exp (B) =3,377; 95 % ДИ 1,106-10,313; p=0,033). В свою очередь, у женщин данная ассоциация была выявлена только с наличием ДД ЛЖ (Exp (B) =4,457; 95 % ДИ 1,212-16,386; p=0,024).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, было показано, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести у лиц, с развитым ПКС, повышался при увеличении параметров глюкозы, индекса VAI, САД и снижался при наличии

предшествующих ССЗ (Табл. 5). При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа указанных показателей (глюкоза, VAI, САД, ССЗ до COVID-19) данная ассоциация сохранялась.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин, шанс наличия ПКС средней степени тяжести среди лиц, имеющих ПКС, повышался при увеличении уровня глюкозы на 1 мм в 2,4 раза, при увеличении индекса VAI — в 1,4 раза и снижался при наличии предшествующих ССЗ в 6,3 раза. У женщин при проведении данного анализа не было выявлено ассоциаций с описанными выше параметрами (Таблица 6).

Обсуждение

Возникшая в 2021 году пандемия НКИ определила необходимость приложить все усилия для выявления прогностических ФР развития осложнений и последствий COVID-19, которые непосредственно оказывают влияние на долгосрочный функциональный статус и качество жизни пациентов.

Таблица 4. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС (стандартизацией по возрасту и полу)
Table 4. Logistic regression analysis of the chance of availability PCS (standardized by age and gender)

Параметр/ Parameter	Однофакторный анализ/ Univariate analysis			Многофакторный анализ/ Multivariate analysis		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст/ Age	-	-	-	0,985	0,956-1,015	0,326
Пол/ Gender	-	-	-	3,602	1,735-7,478	0,001
Ожирение/ Obesity	1,027	1,050-3,398	0,034	-	-	-
ОТ/ WC	1,042	1,020-1,065	0,0001	1,019	0,992-1,048	0,171
Глюкоза/ Glucose	3,038	1,924-4,798	0,0001	3,138	1,797-5,478	0,0001
ИМТ/ BMI	1,088	1,031-1,148	0,002	-	-	-
ТГИ/ TyG	1,663	1,042-2,655	0,033	0,603	0,320-1,133	0,116
ТГИ/ОТ / TyG/WS	1,004	1,002-1,006	0,0001	-	-	-
ТГИ/ИМТ / TyG/BMI	1,009	1,004-1,014	0,001	-	-	-
LAP	1,007	1,001-1,014	0,033	-	-	-
VAI	1,055	0,925-1,204	0,423	-	-	-
ДАД/ DAD	1,033	1,002-1,064	0,034	1,012	0,977-1,049	0,492
АГ/ AH	2,491	1,322-4,693	0,005	-	-	-
ДД ЛЖ/ DD LV	3,538	1,778-7,041	0,0001	2,876	1,315-6,292	0,008
ССЗ до COVID-19/ CVD before COVID-19	1,435	0,773-2,663	0,252	-	-	-
ОФВ ₁ / FEV ₁	0,952	0,636-1,424	0,812	-	-	-
ФЖЭЛ/ FVC	1,017	0,727-1,424	0,919	-	-	-
Давление в легочной артерии/ Pulmonary pressure	1,007	0,964-1,053	0,749	-	-	-

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГИ/ИМТ — триглицеридно-глюкозный индекс/индекс массы тела, ТГИ/ОТ — триглицеридно-глюкозный индекс/окружность талии, ФЖЭЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, LAP (Lipid Accumulation Product) — индекс накопления липидов, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения,
Note: AH — arterial hypertension, DAD — diastolic blood pressure, DD LV — Left ventricular diastolic dysfunction, BMI — body mass index, WC — Waist circumference, TyG — triglycerides glucose index, TyG-BMI — triglyceride glucose-body mass index, TyG-WC — triglyceride glucose-waist circumference, FVC — forced vital capacity LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС средней степени тяжести у лиц с ПКС (со стандартизацией по полу и возрасту)
Table 5. Logistic regression analysis of the chance of availability PCS of moderate severity in persons with PCS (standardized by gender and age)

Параметр/ Parameter	Однофакторный анализ/ Univariate analysis			Многофакторный анализ/ Multivariate analysis		
	Exp B	95,0% C.I.	p	Exp B	95,0% C.I.	p
Возраст/ Age	-	-	-	0,995	0,966-1,025	0,733
Пол/ Gender	-	-	-	2,510	1,242-5,072	0,010
Ожирение/ Obesity	0,706	0,394-1,265	0,242	-	-	-
ОТ/ WS	0,999	0,979-1,020	0,917	-	-	-
Глюкоза/ Glucose	1,537	1,183-1,998	0,001	1,736	1,268-2,378	0,001
VAI	1,256	1,070-1,474	0,005	1,224	1,015-1,475	0,034
САД/ SAD	0,977	0,956-0,997	0,027	0,975	0,951-0,999	0,043
ДАД/ DAD	0,972	0,941-1,004	0,086	-	-	-
ССЗ до COVID-19 CVD before COVID-19	0,465	0,227-0,951	0,036	0,365	0,157-0,846	0,019

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения
Note: DAD — diastolic blood pressure, WC — Waist circumference, SAD — systolic blood pressure, CVD — cardiovascular disease, VAI — visceral adiposity index

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС средней степени тяжести у мужчин и женщин с ПКС (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам)
Table 6. Logistic regression analysis of the of the chance of availability PCS of moderate severity in men and women with PCS (standardized by age and sex hormones)

Параметр/ Parameter	Мужчины/ Men			Женщины/ Women		
	Exp B	95,0% C.I.	p	Exp B	95,0% C.I.	p
Возраст/ Age	0,996	0,954-1,039	0,842	1,003	0,959-1,050	0,887
Глюкоза/ Glucose	2,357	1,319-4,211	0,004	1,443	0,916-2,241	0,115
Тестостерон/ Testosterone	1,002	0,959-1,047	0,926	-	-	-
Эстрадиол/ Estradiol	-	-	-	1,332	0,202-8,786	0,776
САД/ SAD	0,995	0,950-1,041	0,823	0,970	0,939-1,003	0,073
VAI	1,430	1,057-1,934	0,020	1,085	0,871-1,351	0,467
ССЗ до COVID-19/ CVD before COVID-19	0,160	0,037-0,687	0,014	0,506	0,165-1,555	0,235

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения
Note: SAD — systolic blood pressure, CVD — cardiovascular disease, VAI — visceral adiposity index

Одним из исследуемых ФР является висцеральное ожирение, которое оказывает воздействие на развитие ССЗ и влияет на провоспалительный статус [18-20]. В нашем исследовании более половины (159 (58,9%), мужчин 43,4%) реконвалесцентов НКИ, у которых развился ПКС, страдали ожирением. Похожие цифры приводят и другие авторы. Согласно полученным данным созданной в Соединенных Штатах сети эпиднадзора COVID-NET, 90% пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденной НКИ, имели сопутствующие заболевания, причем на долю ожирения приходилось 48,3% случаев [21]. По данным регистра АКТИВ, в 27,7% случаях регистрировалось наличие ожирения у пациентов, наблюдавшихся в течение 6 мес. постгоспитального периода. В результатах исследования говорится о том, что данный ФР встречался чаще у пациентов с развитием новых заболеваний (АГ, ИБС, ИМ и СД). [22]. Одним из механизмов

влияния ожирения на течение и прогноз НКИ является определяемый повышенный уровень экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 в висцеральной жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к увеличению тропизма вируса SARS-CoV-2 к адипоцитам и создает депо вируса в данных клетках [23]. Иммунологические и метаболические нарушения, характерные для пациентов, страдающих ожирением, создают условия для хронического воспалительного состояния организма, что приводит к большей приверженности инфекциям и, вероятно, определяют вектор развития постинфекционных изменений [24]. В своем исследовании S.H. Loosen сосавт. (2022) определили, что дислипидемия, ожирение и принадлежность к старшим возрастным группам являются значимыми ФР развития ПКС [25]. Нами было получено, что развитие более тяжелого ПКС напрямую ассоциировано с повышением уровня индекса VAI, в отношении которого

имеются данные о независимой связи с возникновением новых случаев ИБС, СД 2 типа, АГ [26,27]. Примечательно, что в рамках проведенных исследований АКТИВ и АКТИВ 2 было выявлено, что наличие ожирения у реконвалесцентов COVID-19, с развитым ПКС, было ассоциировано с дебютом таких заболеваний как: АГ, СД 1 и 2 типа, ИБС, фибрилляция предсердий, артрит, инсульт, бронхиальная астма, онкологическое заболевание, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, что существенно утяжеляет степень проявления ПКС; а в течение трех месяцев постковидного периода наличие ожирения у лиц старше 60 лет приводило к увеличению шанса летального исхода (ОШ=2,23; 95 % ДИ 1,05–4,72; $p=0,032$) [28]. Таким образом, полученные нами данные и сведения проведенных исследований дают основания предполагать, что роль ожирения в увеличении вероятности неблагоприятного исхода, при удаленном прогнозе у реконвалесцентов НКИ, имеющих ПКС, имеет ключевое значение.

Так же одним из ФР, который вносит свой вклад в развитие ПКС, является гипергликемия. Мы определили, что наличие ПКС разной степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы. Исследователями сообщается, что повышенный уровень глюкозы в постковидном периоде может как нивелироваться, так и трансформироваться в СД, что, в свою очередь, может оказывать влияние на утяжеление течения ПКС [29,30]. Допустимо предположить, что такие данные имеют несколько причин: применяемая терапия глюкокортикостероидами в острый период и во время реконвалесценции; продолжительное сохранение провоспалительного статуса (в том числе повышенных уровней цитокинов) после завершения инфекционного процесса; непосредственное влияние SARS-CoV-2 и противовирусных препаратов на β -клетки поджелудочной железы и печень, которая и определяет уровни гликемии натошак [31].

Известно, что нарушения диастолических свойств миокарда обычно предшествуют снижению насосной функции ЛЖ и являются ФР развития кардиологической патологии [32]. По данным Чистяковой М.В. и др. (2021), у больных с умеренным и тяжелым течением НКИ спустя 98 [92;103] дней после постановки диагноза формируется нарушение диастолической функции ЛЖ [33]. По результатам нашего исследования, ДД ЛЖ продемонстрировала наличие ассоциаций с ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов. В проведенном Ramadan M.S. и др. систематическом обзоре спустя 3-6 месяцев после острого периода COVID-19 был выявлен довольно значительный процент (40 %) нарушений диастолической функции ЛЖ [34]. В литературе описаны различные механизмы, ответственные за поражение миокарда при COVID-19: действие вируса через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 на кардиомиоциты с формированием фиброза, что может проявляться нарушением диастолической функции ЛЖ [35–37], воспаление миокарда, развитие васкулита, тромбоза, или последствия

эффектов гипоксии, гемодинамической нестабильности [38]. Вероятно, ДД ЛЖ является ранним маркером изменений внутрисердечной гемодинамики вследствие перенесенной НКИ и её выявление у реконвалесцентов COVID-19 может служить ключевым элементом всесторонней оценки изменений сердца, что поможет определить риск и разработать целенаправленный подход к лечению.

Заключение

Наличие ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы и наличием ДД ЛЖ. ПКС средней степени тяжести ассоциирован с повышением уровня глюкозы, САД, индекса VAI и наличием ССЗ до заболевания НКИ. При оценке гендерных различий, у мужчин более тяжелое течение ПКС в большей степени ассоциировано с кардиометаболическими ФР (висцеральное ожирение, предшествующие ССЗ, уровень глюкозы). В свою очередь, у женщин подобных ассоциаций получено не было. Вероятно, мужчин с кардиометаболическими ФР, в частности висцеральным ожирением, можно отнести к категории высокого риска развития ПКС средней степени тяжести.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Карасева А.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи

Афанасьева А.Д.: разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Гарбузова Е.В.: проверка критически важного интеллектуального содержания

Кузнецов А.А.: анализ и интерпретация данных функциональных методов исследования

Палехина Ю.Ю.: проведение ультразвукового исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Щепина Ю.В.: проведение ультразвукового исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Шрамко В.С.: выполнение биохимических исследований, анализ и интерпретация данных исследования

Логвиненко И.И.: руководитель проекта

Рагино Ю.И.: окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Karaseva A.A.: data collection, analysis, interpretation, manuscript writing

Afanaseva A.D.: development of the concept and design of the manuscript, verification of critical intellectual content

Garbuzova E.V.: verification of critical intellectual content

Kuznetsov A.A.: analysis and interpretation of data from functional research methods

Palekhina Yu.Y.: ultrasound examination, analysis and interpretation of the data obtained

Shchepina Yu.V.: ultrasound examination, analysis and interpretation of the data obtained

Shramko V.S.: performing biochemical studies, analysis and interpretation of research data

Logvinenko I.I.: Project Manager

Ragino Yu.I.: final approval for the publication of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
2. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(10): e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357.
3. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(1): 5270. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5270>
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5270. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5270> [in Russian].
6. Погосова Н.В., Кучиев Д.Т., Попова А.Б., и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинко-инструментальных и лабораторных методов исследования. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):56–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156>
7. Pogosova NV, Kuchiev DT, Popova AB, et al. Clinical, instrumental and laboratory data on consequences of COVID-19 in delayed period after admission. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):56–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156> [in Russian].
8. Волкова М.В., Кундер Е.В., Постковидный синдром: клинические проявления, терапевтические возможности. *Рецепт*. 2023; 158-168. doi: 10.34883/pi.2023.26.2.002
9. Volkova M.V., Kunder E.V. Postcovid Syndrome: Clinical Manifestations, Therapeutic Possibilities. *Recipe*. 2023; 26 (2): 158-168. doi: 10.34883/PI.2023.26.2.002 [in Russian].
10. Казаков С.Д., Каменских Е.М., Соколова Т.С. и др. Современная эпидемиология: вызовы общественного здравоохранения и возможности их решения (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2023; 31(3): 368—378. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-3-368-378
11. Kazakov S.D., Kamenskikh E.M., Sokolova T.S., et al. The present-day epidemiology: challenges of public health and possibilities to settle them: publications review. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneni i istorii meditsini*. 2023; 31(3): 368–378. doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-3-368-378> [in Russian].
12. Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13(6): 422-435. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435.
13. Karaseva A.A., Khudiakova A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. [in Russian].
14. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clinical biochemistry*. 2001; 34(7): 583-8. doi: 10.1016/S0009-9120(01)00263-6.
15. Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M. et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *Journal of lipid research*, 2011; 52 (3): 566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668
16. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008;6(4):299-304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
17. Zheng S, Shi S, Ren X, et al. Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *Journal of translational medicine*. 2016 Sep 7; 14(1): 260. doi: 10.1186/s12967-016-1020-8.
18. Er LK, Wu S, Chou HH. et al. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149731. doi: 10.1371/journal.pone.0149731.
19. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(1): 27-32. doi: 10.14341/omet10082
20. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(1): 27-32. doi: 10.14341/omet10082 [in Russian].
21. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
22. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083> [in Russian].
23. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
24. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*. 1995; 39(3):315-25 [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o)
25. Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116(1): 39–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
26. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(1):31– 42. doi: 10.1089/met.2013.0107;
27. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U. et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116(11): 1234–1241. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509

21. Garg, S., Kim, L., Whitaker, M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2020; 69(15): 458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
22. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(10): 4708. doi: 10.15829/1560-4071.
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register «Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)». Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708. [in Russian].
23. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021; 115: 154440. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154440
24. Misumi I, Starmer J, Uchimura T. et al. Obesity Expands tinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell Rep*. 2019;27(2):514–524.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.030
25. Loosen S.H., Jensen B.O., Tanislav C. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection*. 2022; 50(5): 1165–1170. doi: 10.1007/s15010-022-01784-0
26. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (9): 48–53. doi: 10.15829/1560-4071-2014-9-48-53
- Libis R.A., Isaeva E.N. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (9): 48–53. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-48-53> [in Russian].
27. Leite N.N., Cota B.C., Gotine AREM, et al. Visceral adiposity index is positively associated with blood pressure: A systematic review. *Obesity research & clinical practice*. 2021; 15(6): 546–556. doi: 10.1016/j.orcp.2021.10.001.
28. Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., Галстян Г.Р., и др. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы Эндокринологии*. 2022; 68(6): 89–109. <https://doi.org/10.14341/probl13165>
- Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Galstyan G.R., et al. The impact of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):89–109. <https://doi.org/10.14341/probl13165> [in Russian].
29. Кононова А.А., Сурхаева А.А., Минаков А.А., и др. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022; 41(S2): 215–221.
- Kononova A.A., Surkhaeva A.A., Minakov A.A., et al. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders in covid-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2):215–221. EDN XUANLT [in Russian].
30. Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы Эндокринологии*. 2023; 69(1): 36–49. <https://doi.org/10.14341/probl13175>
- Salukhov V.V., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., et al. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(1): 36–49. <https://doi.org/10.14341/probl13175> [in Russian].
31. Ojo O., Wang X.H., Ojo O.O. et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(3): 1095. doi: 10.3390/ijerph19031095;
32. Brutsaert, D. L., Sys, S. U., Gillebert, T. C. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):318–325. doi: 10.1016/0735-1097(93)90850-z.
33. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., и др. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7): 4485. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4485
- Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 4485. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4485[in Russian].
34. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., et al. Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021; 27(9): 1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
35. Chen, L., Li, X., Chen, M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*, 116(6), 1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
36. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):277–87. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287
- Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–87 [in Russian].
37. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2021 Jul; 17(4): 663–667. doi: 10.2217/fca-2020-0100. Epub 2020 Aug 4..
38. Akhmerov, A., & Marbán, E. (2020). COVID-19 and the Heart. *Circulation research*. 2020 May 8; 126(10): 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7.

Информация об авторах

Карасева Александра Александровна  — Младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: Sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Афанасьева Алёна Дмитриевна — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: alene.elene@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Гарбузова Евгения Витальевна — к.м.н., Научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: stryukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Кузнецов Александр Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: uznetsoviimed@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-7599>

Палехина Юлия Юрьевна — Младший научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: ukolova@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-6987>

Щепина Юлия Владимировна — Научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: yulia@shchepin.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-7572>

Шрамко Виктория Сергеевна — к.м.н., профессор, научный сотрудник, заведующая отделением клинично-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Логвиненко Ирина Ивановна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, заместитель руководителя по лечебной работе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Рагино Юлия Игоревна — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

Information about the authors

Alexandra A. Karaseva  — Junior Researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: Sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Alena D. Afanaseva — candidate of medical sciences, head. Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: alene.elene@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Evgenia V. Garbuzova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: stryukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Aleksandr A. Kuznetsov — Doctor of Medical Sciences, leading researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: uznetsoviimed@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-7599>

Yulia Yu. Palekhina — Junior Researcher of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: ukolova@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-6987>

Yulia V. Shchepina — Researcher at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: yulia@shchepin.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-7572>

Victoria S. Shramko — Candidate of Medical Sciences, Professor, Researcher, Head of the Department of Clinical, Biochemical and Molecular Genetic Research Methods of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SO" RAS", Novosibirsk, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Irina I. Logvinenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine, Deputy Head for Medical Work of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Yulia I. Ragino — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of NIITPM — branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, chief researcher of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320
УДК — 616-003.821-06:616.12-003.821-036-07
EDN: KRLRKW



Е.В. Волошинова¹, И.Ю. Хоркина², А.М. Дзюбан¹,
Е.В. Яковлева¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

² ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница», Саратов, Россия

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

E.V. Voloshinova¹, I.Yu. Khorkina², A.M. Dzuban¹,
E.V. Yakovleva¹

¹ — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
Ministry of Health of Russia, Hospital Therapy Department, Saratov, Russia

² — Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course and Diagnostic Difficulties

Резюме

Разнообразие клинических форм амилоидоза связано с различиями амилоидогенных белков-предшественников. Вовлечение сердца характерно для AL- и ATTR-амилоидоза, при этом поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных с AL-амилоидозом и у 50 — 60 % пациентов с ATTR-амилоидозом. ATTR- (транстиретиновый) амилоидоз — один из вариантов системного амилоидоза; белком-предшественником является транстиретин при наличии мутаций в его молекуле (семейные формы) или возрастных нарушениях секреции его тетрамеров. До недавнего времени считалось, что на территории России транстиретиновый амилоидоз не встречается. Однако внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретина продемонстрировало встречаемость ATTR-амилоидоза в России с частотой, близкой к среднеевропейской для не эндемичных зон. В статье представлено клиническое наблюдение системного амилоидоза у пациентки среднего возраста. Заболевание дебютировало в возрасте 54 лет карпальным туннельным синдромом. В последующем доминирующим проявлением заболевания стала рефрактерная к лечению хроническая сердечная недостаточность. Выявленные в динамике неоднородность структуры и значительное утолщение миокарда при сохранной фракции выброса в сочетании с новыми симптомами (диарея, ортостатическая артериальная гипотензия, периорбитальная пурпура, протеинурия) были расценены как инфильтративное поражение сердца в рамках системного амилоидоза. Развившаяся асистолия послужила причиной летального исхода. По результатам аутопсии диагноз системного амилоидоза был подтвержден. В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза, основанной на анализе анамнестических и клинических данных. Дебют заболевания с синдрома карпального канала, прогрессирующая дистальная невропатия в сочетании с автономной дисфункцией, доминирующее поражение сердца, отсутствие амилоидоза почек по данным аутопсии, длительность заболевания с момента клинической манифестации до летального исхода 43 месяца в большей степени указывает на ATTR-амилоидоз. В статье также обсуждаются современные подходы к диагностике амилоидного поражения сердца в клинической практике, указывается на возникающие при этом трудности, подчеркивается важность ранней диагностики амилоидоза сердца, что позволяет реализовать возможности современных методов лечения амилоидоза.

Ключевые слова: системный амилоидоз, ATTR-амилоидоз, амилоидоз сердца, хроническая сердечная недостаточность, полиневропатия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.03.2024 г.

Одобрена рецензентом 17.07.2024 г.

Принята к публикации 18.07.2024 г.

Для цитирования: Волошинова Е.В., Хоркина И.Ю., Дзубан А.М. и др. СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. Архив внутренней медицины. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320. EDN: KRLRKW

Abstract

The diversity of clinical forms of amyloidosis is related to differences in amyloidogenic precursor proteins. Cardiac involvement is characteristic of AL- and ATTR-amyloidosis, with cardiac involvement developing in the vast majority of patients with AL-amyloidosis and in 50-60 % of patients with ATTR-amyloidosis. ATTR- (transthyretin) amyloidosis is one of the types of systemic amyloidosis, the precursor protein of which is transthyretin in the presence of mutations in its molecule (familial forms) or age-related disorders of its tetrameric secretion. Until recently, it was believed that transthyretin amyloidosis did not occur in Russia. However, the introduction of molecular genetic diagnostic methods for transthyretin mutations has demonstrated the occurrence of ATTR amyloidosis in Russia with a frequency close to the European average for non-endemic areas. The article presents the case report of systemic amyloidosis in a middle-aged woman. The disease presented at the age of 54 years with carpal tunnel syndrome. Subsequently, chronic heart failure refractory to treatment became the dominant manifestation of the disease. Heterogeneity of structure and significant myocardial thickening with preserved ejection fraction detected in dynamics in combination with new symptoms (diarrhea, orthostatic arterial hypotension, periorbital purpura, proteinuria) were considered as an infiltrative heart lesion within the framework of systemic amyloidosis. The result was a fatal asystole. Autopsy findings confirmed the diagnosis of systemic amyloidosis. The article discusses the issues of differential diagnosis of AL- and ATTR- amyloidosis based on the analysis of anamnestic and clinical data. The onset of the disease with carpal tunnel syndrome, the progressive distal neuropathy combined with autonomic dysfunction, the dominant cardiac involvement, the absence of renal amyloidosis according to autopsy data, and the duration of the disease from the time of clinical manifestation to death of 43 months are more indicative of ATTR amyloidosis. The article also discusses modern approaches to diagnostics of amyloid heart lesion in clinical practice, points out the difficulties arising in this case, emphasizes the importance of early diagnosis of cardiac amyloidosis, which allows to realize the possibilities of modern methods of amyloidosis treatment.

Key words: *systemic amyloidosis, ATTR-amyloidosis, cardiac amyloidosis, chronic heart failure, neuropathy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.03.2024

Reviewer approved 17.07.2024

Accepted for publication on 18.07.2024

For citation: Voloshinova E.V., Khorkina I.Yu., Dzuban A.M. et al. Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course and Diagnostic Difficulties. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320. EDN: KRLRKW

АД — артериальное давление, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОАГ — ортостатическая артериальная гипотензия, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NTproBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

Системным амилоидозом называют группу заболеваний, вызванных внеклеточным отложением нерасстворимых фибриллярных белковых масс — амилоида, имеющих общую физическую (кристаллоподобную) структуру. Упорядоченность строения фибрилл амилоида обеспечивает однотипное отношение к красителям при морфологическом исследовании, в частности конгофильность, с изменением цвета на яблочно-зеленый в поляризованном свете. Разнообразие клинических форм амилоидоза связано с различиями амилоидогенных белков-предшественников, которых в настоящее время известно более тридцати [1, 2].

Среди всех форм системного амилоидоза в терапевтической практике чаще встречаются АА-амилоидоз, при котором белком-предшественником является острофазовый белок хронического воспаления SAA, и AL (АН)-амилоидоз, при котором в качестве белка-предшественника выступают легкие (L) или тяжелые (H) цепи иммуноглобулинов при плазмоклеточных дисक्रазиях, включая множественную миелому. ATTR-(транстиретиновый) амилоидоз также является системной формой амилоидоза, белком-предшественником является транстиретин (белок, транспортирующий тироксин и ретинол) при наличии мутаций

в его молекуле при семейных формах или возрастных нарушениях секреции его тетрамеров [1, 2].

До недавнего времени считалось, что на территории России транстиретиновый амилоидоз не встречается. Однако после внедрения в рутинную практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретина сотрудниками клиники Е.М. Тареева было продемонстрировано, что ATTR-амилоидоз встречается в России с частотой, близкой к средневропейской для не эндемичных зон (8 % по сравнению с 10 % соответственно). Основываясь на данных о длительности времени, прошедшего от начала первых проявлений до установления диагноза (медиана 69 месяцев), авторы делают вывод о гиподиагностике ATTR-амилоидозе в России [3]. Представленное клиническое наблюдение может служить иллюстрацией этого утверждения.

Пациентка П., 58 лет, этнически русская, впервые отметила появление слабости, быстрой утомляемости, одышки при ходьбе в умеренном темпе в ноябре 2021г после перенесенной коронавирусной инфекции. В течение последующих 4-х месяцев толерантность к физической нагрузке снижалась, одышка стала возникать при ходьбе на 50-100 м и в ночное время, появились

сердцебиение, отеки стоп и голеней, эпизоды гипотонии. В марте 2022г при обследовании в центральной районной больнице выявлена легочная гипертензия — систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст., регургитация на трикуспидальном клапане, повышение Д-димера до 900 нг/мл (при норме 0-550 нг/мл). Выставлен диагноз тромбоэмболии легочной артерии мелких ветвей и назначены ривароксабан 20 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 5 мг. Лечение было неэффективно, в связи с чем в мае 2022г пациентка госпитализирована в Областную клиническую больницу (г. Саратов). При сборе анамнеза установлено, что до коронавирусной инфекции заболеваний сердечно-сосудистой системы не было; в 1995г выполнена холецистэктомия; в 2019г проведено

оперативное вмешательство по поводу карпального туннельного синдрома слева; роды — 1, менопауза с 56 лет. Отец умер в возрасте 74 лет от заболевания сердца (уточнить не может), у матери 82 лет диагностирован сахарный диабет 2 типа. При поступлении у пациентки имелись признаки застоя по двум кругам кровообращения: отеки голеней, положительный симптом Плеша, влажные хрипы в нижних отделах легких. Тоны сердца приглушены, число сердечных сокращений 72 в 1 мин., артериальное давление (АД) 120 и 70 мм рт. ст. По данным компьютерной томографии в легких выявлены интерстициальные изменения, признаки венозного застоя, двусторонний гидроторакс. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 66 %, индекс массы миокарда

Таблица 1. Динамика показателей клинического и биохимического анализов крови
Table 1. Dynamics of complete blood count and the biochemical blood test

Показатели/Parameters	Дата/Date	Май 2022г/ May 2022	Август 2022г/ August 2022	Март — апрель 2023г/ March — April 2023
Эритроциты RBC, 10 ¹² /л/ Red blood cells RBC, 10 ¹² /L		4,3	5	4,0
Лейкоциты WBC, 10 ⁹ /л/ White blood cells WBC, 10 ⁹ /L		6,6	10,6	9,2
Гемоглобин HGB, г/л/ Hemoglobin HGB, g/L		131	151	124
Тромбоциты PLT, 10 ⁹ /л/ Platelets PLT, 10 ⁹ /L		294	341	323
СОЭ, мм/час/ Red blood cell sedimentation rate, millimeters/hour		13	15	18
Общий белок, г/л/ Blood serum protein, g/L		60,3	61,7	53,8
Альбумин, г/л/ Serum albumin, g/L		37	38,1	37,7
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, μmol/L		72,4	87,1	101
С-реактивный белок, мг/л/ C-reactive protein, mg/L		1,9	17,32	21,7
Кортизол, нмоль/л/ Cortisol, nmol/L N 150-660		Исследование не выполнялось study not performed	Исследование не выполнялось study not performed	659
NTproBNP, пг/мл		156,4	Исследование не выполнялось study not performed	2259,9
АЛТ, Ед/л/ ALT, units per liter		18,3	19,8	11,3
АСТ, Ед/л/ AST, units per liter		27	21,4	16,3
Глюкоза, ммоль/л/ Glucose, mmol/L		4,5	6,0	5,4
Холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/L		5,4	5,0	4,1
Na, ммоль/л/ Sodium, mmol/L		141,9	135,2	134,1
K, ммоль/л/ Potassium, mmol/L		3,95	4,3	4,5
Ca, ммоль/л/ Calcium, mmol/L		1,22	1,24	1,22

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза
Note. ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase

левого желудочка (ИММ ЛЖ) 97 г/м² (М-режим), СДЛА 55 мм рт. ст. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) зафиксированы редкие наджелудочковые и одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы. По результатам дуплексного исследования вен нижних конечностей патологии не выявлено. Лабораторные показатели, в том числе тропонины, креатинфосфокиназа МВ, С-реактивный белок, Д-димер, общий белок находились в пределах нормальных значений, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NTproBNP) 156,4 пг/мл. Более полные данные приведены в таблице 1.

При отсутствии клинических и инструментальных признаков тромбоэмболии легочной артерии, миокардита, ишемической болезни сердца в качестве причины хронической сердечной недостаточности (ХСН) диагностирована кардиомиопатия неуточненного генеза. На фоне проводимой терапии периндоприлом 4 мг, бисопрололом 2,5 мг, спиронолактоном 100 мг, торасемидом 5 мг наблюдалась положительная динамика. Повторная госпитализация в Областную клиническую больницу проведена в августе 2022г. При регулярном приеме препаратов в течение 2,5 месяцев периферические отеки отсутствовали, одышка в покое не беспокоила и появлялась только при умеренной нагрузке, но за месяц до госпитализации пациентка отметила усиление одышки (возникала при ходьбе на 100 м), а также зябкость стоп, жжение в пальцах кистей обеих рук и ног, боли в икроножных мышцах при ходьбе. Следует отметить, что снижение болевой и тактильной чувствительности по типу «перчаток» и «носков», парестезии наблюдались в течение последних 3 лет, но были менее выражены. Результаты лабораторного и инструментального исследований представлены в таблицах 1 и 2. По данным ЭхоКГ в динамике можно отметить увеличение ИММ ЛЖ с 97 до 122 г/м² (М-режим), небольшое утолщение передней стенки правого желудочка (ПЖ) до 0,55 см. Неврологом диагностирована дисметаболическая сенсорно-моторная полиневропатия. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, б-блокаторами. Неврологом рекомендован прием тиоктовой кислоты, габапентина, витаминов группы В, бенциклана. После выписки из стационара в сентябре 2022г пациентка отметила появление диареи до 3-4 раз в сутки. Симптоматический прием смекты, лоперамида не был эффективным. В ноябре при амбулаторном обследовании диагностированы хронический гастрит, хронический билиарный панкреатит, долихосигма, дивертикулы сигмовидной кишки, геморрой.

С января 2023г наблюдалось прогрессирование ХСН, в связи с чем проведено увеличение объема диуретической терапии: назначен спиронолактон 200 мг, торасемид 40 мг. В апреле 2023г пациентка повторно госпитализирована в Областную клиническую больницу с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки голеней, потемнение в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, снижение массы тела (30 кг за год), жжение в пальцах кистей рук, прогрессирующую слабость,



Рисунок 1. Периорбитальная кожная пурпура (симптом «глаза енота»)

Figure 1. Periorbital cutaneous purpura (the «raccoon eye» symptom)

жидкий стул 2 — 4 раза в сутки. При осмотре обращало внимание появление нового симптома — периорбитальной кожной пурпуры (рис. 1).

АД в горизонтальном положении 120 — 110 и 85 мм рт. ст., при переходе в вертикальное положение зафиксировано снижение систолического АД до 85 мм рт. ст., диастолического — до 60 мм рт. ст. Пульс неритмичный с частотой 68 — 75 в 1 мин. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ диагностирована преходящая атриовентрикулярная блокада 2 степени 1 и 2 типа.

По результатам лабораторных исследований клинически значимым было повышение NTproBNP до 2259,9 пг/мл, умеренная гипопротеинемия при нормальном уровне альбумина крови (таблица 1), появление протеинурии 1,0 г/л.

Зарегистрирована отрицательная ЭхоКГ-динамика: ИММ ЛЖ увеличился до 201 г/м² (М-режим), толщина задней стенки ЛЖ достигла 1,8 см, межжелудочковой перегородки — 2,0 см, передней стенки ПЖ — 0,83 см, размеры правого предсердия увеличились до 4,46 см, левого — до 4,05 см. Утолщение межжелудочковой перегородки и стенки желудочков и предсердий не сопровождалось электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда и было расценено как вероятное инфильтративное поражение сердца. При исследовании также обращали на себя внимание уменьшение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ с 5,1 до 3,9 см, неоднородность структуры миокарда, сохранная ФВ (68,7%) при наличии прогрессирующей ХСН (таблица 2).

Выявленные при ЭхоКГ признаки рестриктивной кардиомиопатии и высокая отражательная способность миокарда зернистого типа послужили дополнительными данными, указывающими на возможность амилоидоза сердца. В нашем наблюдении отсутствовал такой дополнительный признак, как низкий вольтаж комплексов на ЭКГ. Однако следует отметить, что низковольтажная ЭКГ в настоящее время не считается надежным признаком, так как встречается только в 20% случаев ATTR и 29% случаев AL-амилоидоза [3].

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии
Table 2. Dynamics of echocardiography indicators

Показатели/Parameters	Дата/Date	Май 2022г/ May 2022	Август 2022г/ August 2022	Март — апрель 2023г/ March — April 2023
ИММ ЛЖ, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²		97	122	201
ФВ, %/ Ejection fraction left ventricular, %		66	62	68
СДЛА, мм рт. ст./ Systolic pressure in the pulmonary artery, mm Hg		55	44	58
КДР ЛЖ, мм/ Left ventricular end diastolic size, mm		5,1	4,9	3,9
Толщина задней стенки ЛЖ, см/ Thickness of left ventricular posterior wall, cm		1,0	1,1	1,8
Толщина межжелудочковой перегородки, см/ Thickness of the interventricular septum, cm		1,0	1,1	2,0
Толщина передней стенки ПЖ, см/ Thickness of right ventricular anterior wall, cm		0,5	0,55	0,83
Левое предсердие, см/ Left atrium, cm		3,7	3,8	4,05

Кардиомиопатия рестриктивного типа с неоднородной структурой миокарда и сохранной ФВ при наличии рефрактерной ХСН в сочетании с двусторонним синдромом карпального канала, ортостатической артериальной гипотензией (ОАГ), моторной диареей с потерей массы тела, поражением почек (протеинурия), периорбитальной кожной пурпурой («глаза енота») легло в основу заключения о системном амилоидозе. С целью исключения AL-амилоидоза в рамках множественной миеломы исследовался М-градиент крови и мочи (результат отрицательный), выполнена стеральная пункция: костный мозг нормоклеточный, плазматизация 1 %. Однако исследование крови и мочи для определения содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов не выполнялось, поэтому однозначно отрицать наличие у пациентки AL-амилоидоза, в том числе в рамках множественной миеломы, не представлялось возможным. При биопсии слизистой прямой кишки выявить амилоид не удалось. Принимая во внимание появление значимой протеинурии, была запланирована нефробиопсия. На второй день пребывания в нефрологическом отделении пациентка утром внезапно при подъеме с кровати потеряла сознание, произошла остановка сердечной деятельности, на ЭКГ зафиксирована асистолия. Реанимационные мероприятия неэффективны, констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз.

Основное заболевание. Первичный амилоидоз с поражением сердца, желудочно-кишечного тракта, соматической и автономной нервной системы, почек (хроническая болезнь почек стадия С3А2). Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 3 степени. Легочная гипертензия 2 степени.

Осложнения основного заболевания. ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка, функциональный класс 4 (NYHA). Асцит, двусторонний гидроторакс. Преходящая атриовентрикулярная блокада II степени 1 и 2 типа. Асистолия от 20.04.2023г.

Состояние после реанимационных мероприятий от 20.04.2023г.

Сопутствующие заболевания. Дорсопатия. остеохондроз шейного отдела позвоночника. Хронический билиарный панкреатит. Хронический гастрит. Долихосигма. Дивертикулы сигмовидной кишки. Геморрой.

Патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание. Первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца с участками полного замещения миокарда массами амилоида в задней стенке левого желудочка, с поражением предсердий, клапанного аппарата, стенок коронарных и интрамуральных артерий, с поражением сосудов и стенок альвеол легких, поражением подслизистого и мышечного слоя желудочно-кишечного тракта, брыжейки тонкой кишки, внеорганных артерий и вен почек.

Таким образом, при аутопсии диагноз системного амилоидоза был подтвержден. По результатам патологоанатомического исследования обращает на себя внимание тяжелое поражение сердца. На рисунке 2 представлен макропрепарат с участком полного замещения миокарда амилоидными массами. Микропрепарат ткани сердца также демонстрирует участок тотального замещения миокарда амилоидными массами, отложение амилоида в стенках артерий миокарда (рис. 3). Системность поражения иллюстрируют микропрепараты из ткани легкого и тонкого кишечника (рис. 4, рис. 5 соответственно). Поражение почек было представлено амилоидными отложениями в стенке внеорганных почечных артерий и вен, при этом отложений амилоида в почечной паренхиме не было выявлено. В структуре строения самой ткани почек были обнаружены изменения, характерные для поражения в рамках ХСН: острые изменения по типу белковой дистрофии и некроза отдельных клеток канальцев, склероз интерстиция 30 %.

Верификация амилоида проводилась с использованием красителя конго-красный и явления дихроизма в поляризованном свете. Типирование амилоидоза по техническим причинам не было выполнено.

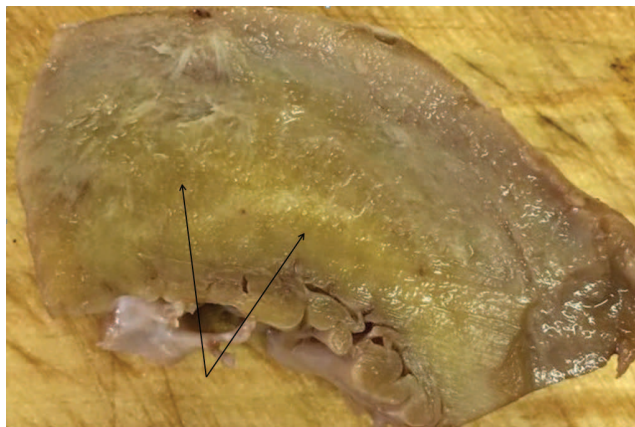


Рисунок 2. Сердце. Множественные желтоватые прослойки (отложения масс амилоида)

Figure 2. Heart. Multiple yellowish layers (deposits of amyloid masses)

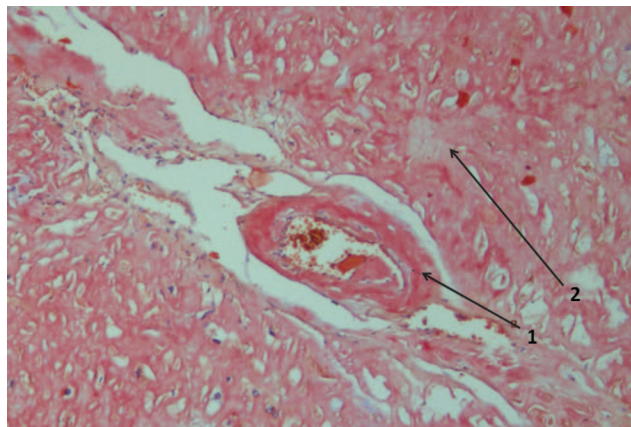


Рисунок 3. Миокард

Примечание. 1 — отложения масс амилоида в стенке мелкой артерии; 2 — отложения масс амилоида в миокарде. Окраска Конго красным; увеличение $\times 20$

Figure 3. Myocardium

Note. 1 — deposits of amyloid masses in the wall of small myocardial artery; 2 — deposits of amyloid masses in myocardium. Congo red stain; magnification $\times 20$

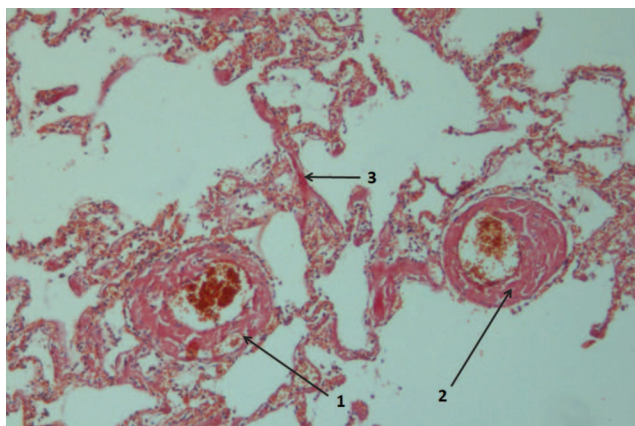


Рисунок 4. Легкое

Примечание. 1, 2 — отложение масс амилоида в стенках мелких артерий; 3 — отложение амилоида в межальвеолярной перегородке. Окраска Конго красным; увеличение $\times 20$

Figure 4. Lung

Note. 1, 2 — deposits of amyloid masses in the walls of small arteries; 3 — amyloid deposits in the interalveolar septum. Congo red stain; magnification $\times 20$

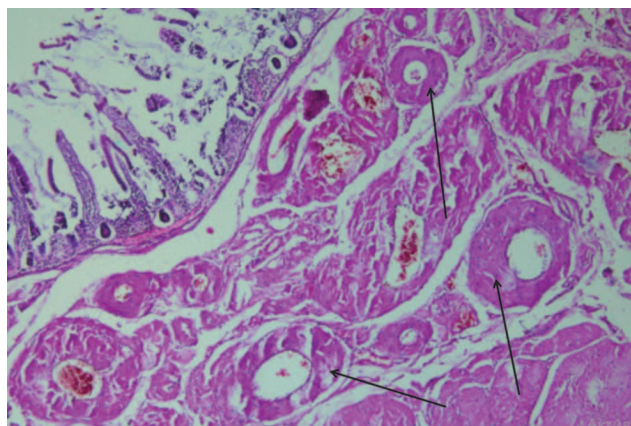


Рисунок 5. Тонкий кишечник

Примечание. Стрелками указаны отложения масс амилоида во многих сосудах подслизистой основы. Окраска гематоксилином и еозином; увеличение $\times 20$

Figure 5. Small intestine

Note. Arrows indicate deposits of amyloid masses in many vessels of submucosa. Hematoxylin and eosin stain; magnification $\times 20$

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении безусловного обсуждения заслуживает возможность своевременной клинической диагностики амилоидоза и дифференциальной диагностики типа амилоидоза. Отсутствие хронических воспалительных заболеваний, онкологической патологии, преимущественное поражение сердца и нервной системы позволяют клинически исключить вариант вторичного АА-амилоидоза. Следовательно, дифференциальная диагностика должна включать концепцию AL- и ATTR-амилоидоза.

Дебютом амилоидоза у обсуждаемой пациентки явилась неврологическая патология — прогрессирующая дистальная симметричная полиневропатия, включавшая синдром карпального канала. Патология нервной системы длительное время рассматривалась как сопутствующее заболевание, однако при отсутствии

сахарного диабета, злоупотребления алкоголем, отсутствия профессиональных нагрузок на лучезапястный сустав генез этой патологии оставался не ясным и вполне мог послужить поводом для углубленного обследования на более ранних этапах развития заболевания. По данным литературы, поражение нервной системы наблюдается у 17-35% больных AL-амилоидозом и практически у всех пациентов с наследственной амилоидной полиневропатией разных типов, включая ATTR, при этом двусторонний синдром карпального канала характерен для ATTR-амилоидоза [3-5].

При AL-амилоидозе и особенно ATTR-амилоидозе часто встречается ОАГ, представляющая собой вариант сосудистой недостаточности, при которой сосуды теряют способность поддерживать нормальное артериальное давление в условиях ортостатических нагрузок. Обычно этот симптом связан с дисфункцией

автономной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов), проявляется ощущением дурноты и потемнением в глазах в ортостазе в сочетании с резким снижением АД. В тяжелых случаях ортостатическая гипотензия сопровождается обмороками, а иногда приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Данный признак является одним из наиболее существенных факторов неблагоприятного прогноза [3, 4]. В представленном наблюдении ОАГ при госпитализации в апреле 2023г стала одним из симптомов, позволивших предположить амилоидоз у нашей пациентки. Следует констатировать недооценку наличия ОАГ на догоспитальном этапе.

Автономная дисфункция манифестирует не только появлением ОАГ. Инфильтрация кишечной стенки с поражением амилоидом нервных сплетений кишечника проявляется моторной диареей с вторичным нарушением всасывания, что влечет за собой потерю массы тела. Значительно реже (4-5 %) при амилоидозе развивается истинный синдром нарушенного всасывания [3]. При обсуждении причин значительной потери массы тела, что отмечено у пациентки в течение последнего года жизни, следует учитывать и развивающиеся при амилоидозе нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией.

По данным литературы, поражение почек в виде протеинурии и почечной недостаточности встречается у 80-90 % пациентов с AL-амилоидозом и лишь у 20-23 % пациентов с ATTR-амилоидозом, зачастую обнаруживаясь позже поражения сердца и периферической нервной системы [4]. Именно такая последовательность появления симптомов наблюдалась у обсуждаемой пациентки: протеинурия была выявлена лишь за несколько недель до летального исхода во время госпитализации в апреле 2023г. Отдельного обсуждения заслуживает причина появления протеинурии у пациентки. С учетом результатов патологоанатомического исследования, у пациентки отсутствовали признаки амилоидного поражения почечной паренхимы, имелись отложения амилоида во внеорганных сосудах почек, что следует считать еще одним аргументом в пользу ATTR-амилоидоза. Очевидно, появление протеинурии обусловлено формированием застойной почки на фоне прогрессирующей ХСН, чему соответствуют морфологические изменения почечной паренхимы в виде белковой дистрофии и некроза клеток канальцев и склероза интерстиция.

Поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у 50 — 60 % пациентов с ATTR-амилоидозом. В клинической картине ATTR-амилоидоза поражение сердца может быть доминирующим проявлением [3,4,6]. Известно, что для пациентов с ATTR характерно более значительное утолщение миокарда (медиана 17 мм, межквартильный размах 16 — 18 мм) по сравнению с пациентами с AL (медиана 15 мм, межквартильный размах 13 — 16,5 мм) [7]. Также установлен факт зависимости продолжительности жизни с момента появления первых признаков заболевания от типа амилоида. При AL-амилоидозе медиана выживаемости при естественном течении составляет <12 месяцев. Нелеченый ATTR-амилоидоз,

как правило, в течение 5 — 15 лет прогрессирует до терминальной стадии поражения сердца или нервной системы, медиана продолжительности жизни составляет 57 месяцев [8]. В нашем клиническом наблюдении поражение миокарда приобрело доминирующее проявление, утолщение миокарда достигло 20 мм, длительность заболевания с момента клинической манифестации (синдром карпального канала) до летального исхода составила 43 месяца.

При обсуждении вопросов дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза можно отметить, что в представленном случае совокупность клинических данных и данных аутопсии в большей степени указывает на ATTR-амилоидоз. Это заключение основано прежде всего на наличии таких характерных для ATTR-амилоидоза и несвойственных AL-амилоидозу признаков как двусторонний синдром карпального канала, отсутствие поражения почек и продолжительность жизни от момента дебюта заболевания, составившая 43 месяца. Следует принять во внимание и тот факт, что выраженная кардиомиопатия с утолщением миокарда до 20 мм также более типична для ATTR-амилоидоза. Развитие ОАГ встречается при обеих формах амилоидоза, в связи с чем не имеет определяющего значения. Наличие появившейся в финале заболевания периорбитальной кожной пурпуры, наиболее свойственной AL-амилоидозу, не может рассматриваться как основной дифференцирующий признак.

В представленном наблюдении ЭхоКГ-исследование только на поздней стадии заболевания выявило типичную для амилоидоза патологию миокарда: высокую отражательную способность миокарда зернистого типа, выраженное утолщение миокарда, рестриктивное нарушение диастолической функции ЛЖ при сохраненной ФВ, дилатацию предсердий. Нельзя не отметить, что при наличии рефрактерной к лечению ХСН, рассмотренной ранее системности патологии представляется целесообразным проведение более динамичного ЭхоКГ-наблюдения (в нашем случае интервал между проведением ЭхоКГ составил 8 месяцев). Следует отметить, что вклад ЭхоКГ в диагностику и оценку прогноза амилоидоза сердца значительно возрос с появлением высокоинформативных режимов тканевой доплерометрии (strain, strainrate и speckle-tracking), которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация», «скорость деформации» и «отслеживание пятна» соответственно [3]. Использование методов strain и strainrate среди больных системным амилоидозом демонстрирует, что несмотря на доминирование диастолической сердечной недостаточности при амилоидной кардиомиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца является снижение глобальной продольной деформации ЛЖ [9].

Современная диагностика амилоидоза сердца включает в себя две важнейшие фазы: фазу подозрения и фазу установления точного диагноза. Заподозрить амилоидоз миокарда следует при толщине стенки левого желудочка более 12 мм при одновременном присутствии «красных флажков» амилоидоза: хотя бы одного

из экстракардиальных признаков (полиневропатии, билатерального синдрома запястного канала, автономной дисфункции, макроглоссии, кожных кровоподтеков, протеинурии, почечной недостаточности) и кардиальных признаков (сердечной недостаточности с непропорционально высоким уровнем NT-proBNP, «необъяснимой» правосторонней сердечной недостаточности при сохраненной функции желудочков и клапанов, идиопатического перикардиального выпота, стойкого повышения тропонинов, непропорционально низкого вольтажа QRS или раннего нарушения проводимости) [5].

Фаза установления точного диагноза базируется на обнаружении диагностических критериев амилоидоза. Предложены как инвазивные, так и неинвазивные диагностические критерии. Инвазивные диагностические критерии (обнаружение амилоидных фибрилл в сердечной ткани или внекардиальное обнаружение амилоида при наличии характерных признаков при ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца) применимы ко всем формам сердечного амилоидоза, в то время как неинвазивные критерии приняты только для ATTR [5]. В качестве неинвазивных критериев предложена магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным внутривенным контрастированием гадолинием, которая позволяет у 47 % пациентов диагностировать амилоидоз с вовлечением сердца даже при нормальной толщине стенок миокарда [6]. Для диагностики амилоидоза сердца также рекомендовано использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD). Интенсивное накопление радиоактивного препарата в миокарде в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный ATTR-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз AL-амилоидоза [4]. Алгоритм диагностики также включает в себя соответствующее типирование амилоида, что очень важно для определения специфического лечения.

В представленном клиническом наблюдении полный алгоритм дифференциальной диагностики амилоидоза не был реализован. Диагностический путь, который прошел пациент в данном наблюдении, ограничен фазой подозрения наличия этой патологии. С одной стороны, несвоевременность диагностики амилоидоза сердца была обусловлена поздним появлением кардиальных признаков. С другой стороны, экстракардиальные признаки заболевания, многообразие клинических проявлений получили оценку практически в финале заболевания, в связи с чем не было предпринято своевременного активного диагностического поиска. Кроме того, диагностические трудности могут быть связаны с недостаточной осведомленностью врачей о проявлениях ATTR-амилоидоза, особенностью которого является отсутствие вовлеченности почек в 80 % случаев.

Заключение

Клиническая практика сегодня располагает возможностью своевременной диагностики амилоидоза с поражением сердца. При всем совершенствовании и увеличении доступности инструментальных методов

обследования сохраняет актуальность своевременность начала диагностического поиска.

Совокупность клинических симптомов, в первую очередь сочетание прогрессирующей невропатии с признаками кардиопатии неясного генеза и прогрессирующей ХСН позволяет заподозрить амилоидоз, инициировать процесс верификации диагноза, включая определение типа амилоида. Только при условии ранней диагностики можно рассчитывать на эффект новых методов лечения. Последние годы отмечены значительным успехом в лечении как AL-, так и ATTR-амилоидоза, что связано с внедрением в клиническую практику ингибитора протеасом бортезомиба при лечении AL-амилоидоза, в первую очередь в рамках множественной миеломы [4], а также стабилизаторов транзитретина, в частности тафамидиса. Была подтверждена эффективность и безопасность тафамидиса в плане замедления прогрессирования полиневропатии, особенно на ранней стадии, и улучшения выживаемости пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза миокарда [10]. Это предъявляет особые требования к ранней диагностике амилоидоза миокарда, а основным условием такой диагностики является хорошая информированность врачей об этой патологии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Волошинова Е.В.: разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, анализ и интерпретация данных; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы.

Хоркина И.Ю.: сбор и интерпретация данных патологоанатомического исследования, работа с микропрепаратами.

Дзюбан А.М.: сбор, анализ и интерпретация данных анамнеза, осмотра, результатов обследования.

Яковлева Е.В.: анализ и интерпретация данных, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Voloshinova E.V.: conceptualization and design, justification and writing of the manuscript, analysis and interpretation of data; author's agreement to be responsible for all aspects of the work.

Khorkina I.Yu.: collection and interpretation of pathologic anatomical examination data, work with micropreparates.

Dzuban A.M.: collection, analysis and interpretation of medical history, examination data and results.

Yakovleva E.V.: data analysis and interpretation, manuscript writing, verification of critical intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Список литературы/References:

- Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387(10038): 2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018; 25(4): 215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825

3. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15(3): 349-58. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358 Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. Rational pharmacotherapy in cardiology 2019;15(3):349-58 [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358
4. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29(1): 13-24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy. 2020; 29(1): 13-24 [In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
5. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal. 2021; 42(16): 1554-1568. doi: org/10.1093/eurheartj/ehab072
6. Falk R., Alexander K., Liao R., et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016; 20; 68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
7. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C., et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009; 120(13): 1203-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
8. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C., et al. Persistent pleural effusions in AL amyloidosis: Etiology and prognosis. 2003; 124(3): 969-77. doi: 10.1378/chest.124.3.969
9. Liu Dan, Hu Kai, Nordbeck P., et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. Eur J Med Res. 2016; 21(1):21. doi: 10.1186/s40001-016-0216-y.
10. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018. 379(11): 1007-1016 doi: 10.1056/NEJMoa1805689

Информация об авторах

Волошинова Елена Викторовна  — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: voloshinovaelena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Хоркина Ирина Юрьевна — врач-патологоанатом ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, e-mail: irenkhork@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0371-6516>

Дзюбан Александра Михайловна — Ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: alexandra.dzyuban@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5732-0819>

Яковлева Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

Information about the authors

Elena V. Voloshinova  — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: voloshinovaelena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Irina Yu. Khorkina — pathologist, Regional Clinical Hospital, Saratov, e-mail: irenkhork@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0371-6516>

Alexandra M. Dzyuban — Resident of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: alexandra.dzyuban@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5732-0819>

Elena V. Yakovleva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!

