

ISSN 1997-7689

№3 (72)
2022

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

 **ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России**

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.ru

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**

Корректор — **Н.Ф. Мартынова**

Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**

Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5

Приволжский исследовательский медицинский университет

Телефон: +7 (831) 422-13-70

E-mail: medalmanac@pimunn.ru

Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в
Объединенном каталоге «Пресса
России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского
исследовательского медицинского
университета. Полиграфический участок
603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© **МА** 2022

Заказ № 54

Дата выхода в свет 30.09.2022
Усл. печ. л. 13,48. Тираж 370 экз.

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благодарова Анна Сергеевна — д.м.н., проректор по научной работе, зав. кафедрой клинической и лабораторной диагностики, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Жукова О.В., д.фармaceutн., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Изуткин Д.А., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Карпова И.Ю., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалишина О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н.Новгород)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Розин В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоскопической диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

Шкарик В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

The publication is registered by the Federal Service
for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021



FOUNDER AND PUBLISHER

 **Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation**
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.ru

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **N.F. Martynova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.ru
Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without
the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference
to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical
University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© **MA** 2022

Order No. 54
Publication date: 30.09.2022
Conv. printer's sheets is 13.48
Printing is 370 copies.

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Advisory Board

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Zhukova O.V., DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University
Izutkin D.A., DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Karpova I.Yu., MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Illarishkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtsev M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physiological and Chemical Medicine (Moscow)
Solonina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Trushina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helmskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры

- Молекулярно-генетические механизмы развития ишемической болезни сердца (обзор)..... 6**
Н.Ю. Григорьева, М.О. Петрова, О.Е. Вилкова, К.С. Колосова, Д.В. Соловьева, Д.С. Кузнецова
- Поведенческие факторы риска и проблема сердечно-сосудистых заболеваний (обзор)..... 21**
Д.А. Изуткин

Reviews

- Molecular and genetic mechanisms of development of coronary heart disease (review)..... 6**
N.U. Grigoryeva, M.O. Petrova, O.E. Vilkova, K.S. Kolosova, D.V. Soloveva, D.S. Kuznetsova
- Behavioral risk factors and the problem of cardio-vascular diseases (review)..... 21**
D.A. Izutkin

Оригинальные исследования

- Влияние вспомогательных веществ на показатели «Распадаемость» и «Прочность на раздавливание» (на примере таблеток бисопролола различных производителей) 29**
О.В. Жукова, Е.В. Грубова, М.А. Будникова, Е.Е. Галкина, Д.С. Малыгина, Н.А. Дубовская, Н.Н. Чеснокова, М.А. Коннова
- Влияние комплексного соединения, синтезируемого на основе палладия и мексидола, на развившийся оксидативный стресс в печени белых крыс на модели лекарственного гепатита..... 38**
И.М. Багиров, С.В. Гулиева

Original Research

- Effect of excipients on "Decomposition" and "Crush strength" (as exemplified by bisoprolol tablets from different manufacturers) 29**
O.V. Zhukova, E.V. Grubova, M.A. Budnikova, E.E. Galkina, D.S. Malygina, N.A. Dubovskaya, N.N. Chesnokova, M.A. Konnova
- The influence of a complex compound synthesized on the basis of palladium and mexidol on the developed oxidative stress in the liver of white rats on a model of drug-induced hepatitis 38**
I.M. Baghirov, S.V. Guliyeva

Современные методы диагностики и лечения

- Ригидность артерий и показатели системного воспаления как маркеры кардиоваскулярного риска у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты 44**
М.Ю. Милютин, Е.В. Макарова, М.Д. Рудой, Н.А. Любавина
- Контроль терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни..... 50**
Н.С. Лапина, Н.В. Жданкина, Ю.А. Парамонова
- Современные подходы прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом..... 57**
Н.Д. Кобзева
- Клинические характеристики пациентов с мультифокальным атеросклерозом 64**
Н.В. Жданкина, Н.С. Лапина

Modern diagnostic methods and treatment

- Arterial stiffness and indicators of systemic inflammation as markers of cardiovascular risk in men exposed to industrial air pollutants..... 44**
M.Yu. Milyutina, E.V. Makarova, M.D. Rudoy, N.A. Lyubavina
- Management of therapy for gastroesophageal reflux disease..... 50**
N.S. Lapina, N.V. Zhdankina, Yu.A. Paramonova
- Modern approaches to predicting adverse cardiovascular events in patients with peripheral atherosclerosis 57**
N.D. Kobzeva
- Clinical characteristics of patients with polyvascular disease 64**
N.V. Zhdankina, N.S. Lapina

Социальные проблемы здоровья

Social health problems

ВИЧ-инфекция в Омской области: динамика и структура заболеваемости населения 69

О.А. Пасечник, Л.И. Левахина, Н.И. Магар, Н.Г. Анпилова,
И.П. Бурашникова, А.И. Блох

HIV infection in the Omsk region: dynamics and structure of the incidence of the population 69

O.A. Pasechnik, L.I. Levakhina, N.I. Magar, N.G. Anpilova,
I.P. Burashnikova, A.I. Bloch

Организационные технологии оптимизации углубленной диспансеризации населения с хроническими неинфекционными заболеваниями, переболевшего инфекцией COVID-19 78

А.О. Фетисов, О.А. Пасечник, М.А. Ливзан, А.Б. Черкасов,
Н.А. Алпацкая

Management technologies for optimizing in-depth medical examination of the population with chronic non-communicable diseases having recovered from COVID-19 infection 78

A.O. Fetisov, O.A. Pasechnik, M.A. Livzan, A.B. Cherkasov,
N.A. Alpatskaya

Случай из практики

Case from practice

Диагностика и лечение манифестного первичного гиперпаратиреоза 87

А.А. Малов, А.В. Меньков, О.В. Занозина, Н.А. Яркова, А.А. Зимина

Diagnosis and treatment of manifest primary hyperparathyroidism 87

A.A. Malov, A.V. Men'kov, O.V. Zanozina, N.A. Yarkova, A.A. Zimina

Два случая травматических повреждений толстой кишки у детей: причины, сложность диагностики и лечения 95

И.Ю. Карпова, В.В. Паршиков, А.Н. Смирнов, А.Н. Дементьев,
А.Р. Кандюков, М.А. Проничев, С.А. Абрамов

Two cases of traumatic colon injuries in children: causes, diagnostic challenges and treatment 95

I.Y. Karpova, V.V. Parshikov, A.N. Smirnov, A.N. Dementiev,
A.R. Kandyukov, M.A. Pronichev, S.A. Abramov

В помощь практическому врачу

Helping the practitioner

Современные взгляды на диагностику, лечение и реабилитацию детей с пентадой Кантрелла 101

В.А. Мальчевский, М.А. Аксельров, К.А. Лебедева,
В.В. Паршиков, И.Ю. Карпова

Current views on the diagnosis, treatment and rehabilitation of children with Pentalogy of Cantrell 101

V.A. Malchevskiy, M.A. Akselrov, K.A. Lebedeva,
V.V. Parshikov, I.Y. Karpova

Знаменательные даты

Жизнь кафедры терапевтической стоматологии ПИМУ — уверенный путь вперед 107

О.А. Успенская, Е.С. Качесова

ДОБРАЯ ПАМЯТЬ О КОЛЛЕГЕ (к 95-летию со дня рождения В.В. Костиной) 113

Е.А. Чижова, Е.В. Макарова, Г.Н. Варварина

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР)

УДК 616.12–005.4–085

З.1.18 — внутренние болезни; З.1.20 — кардиология

Поступила 02.08.2022

Н.Ю. Григорьева, М.О. Петрова, О.Е. Вилкова, К.С. Колосова, Д.В. Соловьева, Д.С. Кузнецова

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»,
Нижний Новгород

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место в мире среди причин смертности, а перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) нередко приводит к инвалидизации и потере трудоспособности. Основным патогенетическим механизмом развития заболевания являются атеросклеротические изменения, происходящие в коронарных артериях и прогрессирующие с возрастом. В последние годы все чаще встречаются пациенты, у которых ИМ развивается в молодом возрасте, что позволяет говорить как о генетических предпосылках, ведущих к раннему сосудистому старению, так и эпигенетических механизмах раннего сосудистого воспаления под влиянием факторов окружающей среды. Однако однозначного мнения по этому вопросу не существует. Обзор посвящен вопросам значимости проведения молекулярно-генетических исследований с целью выявления групп риска раннего развития ИБС, а также понимания генетических и эпигенетических механизмов ее развития.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; ассоциативные геномные исследования; экспрессия генов; мутация; однонуклеотидный полиморфизм генов; сердечно-сосудистые заболевания.

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE (REVIEW)

N.U. Grigoryeva, M.O. Petrova, O.E. Vilkova, K.S. Kolosova, D.V. Soloveva, D.S. Kuznetsova

National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod

Coronary heart disease (CHD) occupies a leading place in the world among the causes of death, and myocardial infarction (MI) often leads to disability and incapacity for work. The main pathogenic mechanism of the development of the disease is atherosclerotic changes occurring in the coronary arteries and progressing with age. In recent years, there are more and more patients developing MI at a young age, that allows us to speak about both genetic factors causing early vascular aging and epigenetic mechanisms of early vascular inflammation under the influence of environmental factors. However, there is no unequivocal opinion on this issue. The review is devoted to the importance of conducting molecular genetic studies to identify the risk groups for the early development of coronary artery disease, as well as understanding the genetic and epigenetic mechanisms of its development.

Key words: coronary artery disease; associative genetic studies; gene expression; mutation; single nucleotide polymorphism of genes; cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по сей день остаются первой причиной смертности во всем мире, несмотря на огромные успехи, достигнутые в их лечении [1, 2]. В России сердечно-сосудистой патологией страдает около 31 млн человек, причем возраст впервые заболевших пациентов с каждым годом неуклонно снижается. Все чаще встречаются пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в возрасте моложе 50 лет, среди которых больше половины — лица мужского пола [2, 3].

Вполне очевидно, что развитие ССЗ сокращает период активного долголетия людей. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) нередко приводит к инвалидизации и потере трудоспособности [2–4].

Основной патогенетической причиной сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемический инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС), является атеросклероз [1–3]. Хорошо известно, что в основе ИБС лежит развитие эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления с последующим формированием атеросклеротической бляшки, возникающей эрозии нестабильной атеромы, приводящими к стенозу и даже окклюзии просвета сосуда. Однако до настоящего времени непонятны механизмы, способствующие этим патогенетическим изменениям. Тогда как понимание этих механизмов на молекулярно-генетическом уровне позволит осуществлять раннюю диагностику атеросклероза, а значит, проводить своевременную профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

На развитие сердечно-сосудистых заболеваний оказывает влияние комплекс факторов, среди которых и генетическая предрасположенность, и поведенческие факторы, а также факторы окружающей среды [1–5]. Хорошо изучено влияние таких факторов сердечно-сосудистого риска, как неправильное питание, табакокурение, малоподвижный образ жизни, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет [3, 5]. Достоверно известно, что, оказывая влияние на факторы риска, можно предотвратить до 30–40% смертей от ИБС [6, 7]. Особый интерес представляет изучение молекулярно-генетических основ развития атеросклероза, направленное на понимание взаимосвязи генетических вариантов нуклеотидной последовательности человека с заболеванием, — это может привести к улучшению диагностики ССЗ, а также к выработке новых принципов терапии.

Целью обзора явился анализ имеющихся в мировой литературе данных о молекулярно-генетических механизмах формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ИБС.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИБС

Развитие ИБС в половине случаев обусловлено генетической предрасположенностью [8, 9], следовательно, знание генетических факторов является неотъемлемой частью профилактики ИБС.

Так, роль генетической предрасположенности к развитию ИБС была показана в исследовании Р. Hopkins (1988), где 14% населения штата Юта имели семейный анамнез ССЗ, из которых 72% составили ССЗ у людей моложе 50 лет [10]. Аналогично 11% населения штата Юта имели семейный анамнез инсульта, среди которых 86% — это инсульты в молодом возрасте. Во Фрамингемском исследовании у мужчин с семейной историей ССЗ риск развития ИБС был повышен в 2,6 раза, а у женщин — в 2,3 раза [11, 12]. Аналогичный повышенный риск развития ССЗ наблюдался в исследовании INTERHEART у пациентов с семейным анамнезом ССЗ [13].

Выделяют моногенные и полигенные заболевания. *ИБС относится к полигенному заболеванию, т.е. генетическая предрасположенность обусловлена несколькими генами.* В 1990-х годах было признано, что генетическая предрасположенность определяется несколькими генами, причем каждый ген оказывает минимальное влияние. Именно совокупность генов предрасполагает человека к заболеванию, а не какой-то ген в отдельности [8, 14]. Однако до сих пор не выяснено, сумма каких генов может с наибольшей долей вероятности привести к дебюту конкретного заболевания.

Варианты нуклеотидной последовательности, связанные с заболеваниями, встречаются в диапазоне от редких до распространенных. Редкие варианты нуклеотидной последовательности имеются менее чем у 1% населения и обычно связаны с высокой пенетрантностью, что характеризуется увеличением отношения числа особей, у которых наблюдаются фенотипические проявления наличия аллеля, к общему числу особей, у которых данный аллель присутствует в необходимом для фенотипического проявления количестве копий [13]. Для определения данных генов используется анализ генетической связи, согласно которому требуется родословная двух или трех поколений семей нескольких пробандов, страдающих болезнью. ДНК-маркер, обнаруженный у людей с данным заболеванием, находится в непосредственной физической близости от гена, связанного с данной патологией [15]. Участок ДНК подвергается клонированию с последующим секвенированием для выявления мутации. Данный процесс называется позиционным клонированием. Используя этот подход, обнаружили гены, ответственные за множество редких сердечно-сосудистых наследственных заболеваний, таких как семейная гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта и др. [8, 13, 16].

Для того чтобы определить, какие гены предрасполагают к развитию ИБС, в настоящее время используются различные методы, однако ни один из них не является совершенным.

Изучение генов, связанных с каким-либо заболеванием, проводится согласно фундаментальному принципу, задействованному в ассоциативных геномных исследованиях (GWAS, Genome-Wide Association Studies) «случай-контроль».

Ассоциативные исследования «случай-контроль» ведутся путем сравнения частоты встречаемости ДНК-маркера в группах случая и контроля. Если частота встречаемости ДНК-маркера выше в случаях, чем в контроле, то этот маркер находится в непосредственной близости от последовательности ДНК, связанной с повышенным риском заболевания [13, 17]. В 1990-х годах ассоциативные исследования «случай-контроль» проводились с использованием

Гены, ассоциированные с развитием ССЗ

№	Ген, локализация	Функции продукта гена	Нозология	Литература
1	VIM белок промежуточного филамента III типа (виментин) 10p13	Поддержание формы клеток и целостности цитоплазмы, транспорт холестерина, адгезия и миграция клеток	ИБС, атеросклероз	[102]
2	FN1 фибронектин 1 2q35	Клеточная адгезия и миграция (связывание клеточных поверхностей и различных соединений, включая коллаген, фибрин, гепарин, ДНК и актин)	ИБС	[103]
3	VEGF-A фактор роста эндотелия сосудов A 6p21.1	Поддерживает воспаление, облегчает рекрутирование воспалительных клеток	ИБС, атеросклероз	[57, 58, 60, 61]
4	TNF-alpha 6p21.33	Провоспалительный цитокин	ИБС, ИМ, атеросклероз, СН	[104–106]
5	IL-6 7p15.3	Провоспалительный цитокин	ИБС, ИМ	[104–106]
6	FGF-2 фактор роста фибробластов 2 4q28.1	Регуляция выживания клеток, клеточного деления, клеточной дифференцировки, ангиогенез	Атеросклероз	[109]
7	FGF-1 фактор роста фибробластов 1 5q31.3	Регуляция выживания клеток, клеточного деления, ангиогенеза, клеточной дифференцировки и миграции клеток	ИБС	[109]
8	IGF-1 инсулиноподобный фактор роста 1 12q23.2	Регуляция роста, дифференцировки, апоптоза, ангиогенеза, миграции клеток, метаболизма	СН, ИБС	[108]
9	Ang-2 ангиопэтин 2 8p23.1	Участие в воспалении, индукция апоптоза эндотелиальных клеток	Атеросклероз, СН	[32, 33, 110–112]
10	OCN остеокальцин 1q22	Регулирует ремоделирование остеобластов и энергетический обмен, участвует в кальцификации артерий	Атеросклероз	[113–115]
11	OPG остеопротегерин 8q24.12	Негативный регулятор резорбции кости, предотвращение кальцификации артерий	Атеросклероз, СН	[113–115]
12	Alcam молекула адгезии активированных лейкоцитов 3q13.11	Активация и пролиферация Т-клеток, трансмиграция лейкоцитов, ингибирует миграцию эндотелиальных клеток	Атеросклероз	[110–112]
13	CD105 эндоглин 9q34.11	Ангиогенез, изменение формы и миграция эндотелиальных клеток сосудов, ремоделирование сосудов	Атеросклероз	[60, 61]
14	OPN секретируемый фосфопроtein 1 (остеопонтин) 4q22.1	Минерализация костного матрикса, участие в кальцификации бляшек коронарных артерий	СН	[113–115]
15	SPARC остеонектин 5q33.1	Регулирует рост клеток, участвует в кальцификации артерий и способствует отложению коллагена в костной ткани	Атеросклероз	[113–115]

генов-кандидатов. Были сделаны попытки исследования генов-кандидатов при атеросклерозе, сахарном диабете, сердечной недостаточности и др., однако позже были показаны необъективность данного метода и необходимость повторения в независимой популяции. Но и попытки выполнить данные исследования в независимых популяциях также не продемонстрировали достоверных результатов [8, 14, 18].

В 2005 г. после создания микрочипа с 500 000 одонуклеотидных полиморфизмов (SNPs, Single Nucleotide Polymorphism) стало возможным проводить геномные широкомасштабные ассоциативные исследования (GWASs). В настоящее время выделяют уровень «геномной значимости» при $p=5,0 \times 10^{-8}$ [8]. *Одонуклеотидный полиморфизм представляет собой различия в последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом.*

Выделяют пять различных подходов, показывающих, что гены играют важную роль в предрасположенности к ИБС: семейные исследования, исследования близнецов, простые генетические модели наследования определенных типов отклонений (моногенные синдромы), исследования на животных, изучение генетической предрасположенности [8, 11, 13]. К сожалению, каждый из методов имеет ограничения.

Семейные исследования показывают зависимость ИБС и факторов риска на генетическом уровне. Что касается близнецовых исследований, то Шведский регистр зарегистрировал 21 004 близнецов, родившихся между 1886 и 1925 г. Исследовалась независимая переменная — возраст смерти от ИБС у одного из близнецов, а затем оценивался относительный риск смерти от ИБС другого близнеца. Полученные результаты продемонстрировали, что если один из близнецов умер в возрасте от 36 до 55 лет и идентичный близнец был мужчиной, то относительный риск смерти от ИБС увеличивается в 13,4 раза. Если смерть наступила в более поздний период времени, относительная опасность ниже, но все еще значительно выше, чем ожидаемое значение, основанное на отсутствии родственных связей [12, 19, 20].

Моногенные синдромы характеризуются простым характером наследования. Они являются либо аутосомно-доминантными, либо аутосомно-рецессивными, либо сцепленными с полом. Например, ряд нарушений липидного обмена связан с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При семейной гиперхолестеринемии наличие одного гена с вариантом, изменяющим его экспрессию, функцию белка для высокоаффинных рецепторов ЛПНП, может удвоить уровень холестерина низкой плотности. Семейная гиперхолестеринемия в гетерозиготной

форме встречается приблизительно у 1 из 500 человек и вызвана дефектом в гене рецептора ЛПНП [8, 12, 19]. В настоящее время ведутся исследования, которые включают в себя секвенирование геномов других организмов в сравнительных целях для облегчения функциональной диагностики и в конечном счете применения данной информации для понимания взаимосвязи генетических вариантов нуклеотидной последовательности человека с заболеваниями в попытке улучшить диагностику и терапию.

Генетическая предрасположенность или отсутствие предрасположенности к какому-либо заболеванию заданы последовательностями ДНК, передаваемыми потомству при зачатии. Гены классически определяются как последовательности ДНК, которые кодируют белки [20]. *В настоящее время считается, что более 90% генома функционально и прямо или косвенно влияет на экспрессию генов, т.е. на реализацию информации, закодированной в последовательности нуклеотидов* [8, 13, 21].

Последовательности, кодирующие белки, составляют >1% от ДНК в геноме человека. Все гены имеют несколько форм, называемых аллелями, которые расположены в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяют направление развития конкретного признака [22, 23]. Частота этих аллелей в популяции варьирует от редких до распространенных. Несмотря на незначительное различие в последовательности между аллелями, их функция различна. Каждый индивидуум имеет максимум две копии каждого аллеля, по одной от каждого родителя. Конкретный аллель, занимающий любой хромосомный локус индивидуума, определяется при зачатии. Последовательности ДНК, связанные с повышенным риском заболевания, называются генетическими вариантами риска [24–26].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ ИБС

Первый генетический вариант риска был идентифицирован в 1964 г. Это был 9p21. Наличие этого варианта нуклеотидной последовательности повышает риск развития ССЗ на 25–50% в зависимости от количества копий. Особенностью является независимость данного варианта, т.е. он не связан с другими факторами риска развития ССЗ, такими как курение, гиперлипидемия и др. К настоящему времени известно более 30 вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с ССЗ, 6 из которых действуют через известные факторы риска. R. Roberts (2021) выделяет ряд особенностей, присущих 30 генетическим вариантам риска ССЗ, которые позволяют судить о прогностической значимости изучения генетических механизмов в развитии данной патологии [27, 28].

1. Шесть из 30 известных вариантов опосредуют риск через известные факторы риска ССЗ.

2. Повышенный относительный риск развития ССЗ для каждого варианта является минимальным, варьируя от 6 до 17%.

3. Количество вариантов риска развития ССЗ на одного человека варьирует от 15 до 37.

4. Большинство генетических вариантов демонстрируют более высокий риск раннего начала ССЗ, чем позднего.

5. Более 70% генетических вариантов риска развития ССЗ расположены в последовательностях ДНК, которые не кодируют белок, что означает, что большинство этих полиморфизмов оказывают свое влияние через регуляцию кодирующих белок последовательностей.

В общей сложности более 30 вариантов риска для ССЗ было обнаружено и воспроизведено в соответствующих независимых популяциях [29]. Поскольку результаты исследований большинства из этих вариантов не были опубликованы до 2011 г., существует очень мало функциональной информации об отдельных вариантах, кроме того, большинство из них находятся в небелковых кодирующих областях [30–35]. Вариант 9p21, который, по мнению ряда авторов, встречается более чем у 4×10^9 человек, возникает в небелково-кодирующей области и опосредует риск независимо от всех известных факторов риска. В исследовании Wellcome Trust Study [12] было показано, что вариант 9p21 является фактором риска развития ССЗ. В дальнейшем углубленные многочисленные исследования были направлены на изучение этого гена в разных этнических группах. Выявлено, что вариант 9p21 присутствует во всех этнических группах, кроме афроамериканцев [36–40]. Крупный мета-анализ G.E. Palomaki et al. (2010), который включает 22 исследования 9p21, показал, что 9p21, являясь фактором риска развития ССЗ, не имеет зависимости от других известных факторов риска, таких как дислипидемия, курение и др. [41]. Позже были проведены геномные широкомасштабные ассоциативные исследования в популяциях различного этнического происхождения [42–46].

Анализ варианта 9p21 как фактора риска показал сильную ассоциацию с коронарным атеросклерозом. По количеству вовлеченных в патологический процесс сосудов было доказано, что 9p21 является предиктором тяжести развития атеросклероза [12, 13, 47, 48]. Лица с однососудистым заболеванием имели наименьшую дозу риска по 9p21, в то время как лица с заболеванием трех сосудов имели самую высокую частоту двух копий аллеля риска 9p21. Интересно, что наблюдалась лишь минимальная связь между 9p21 и риском развития инфаркта миокарда [46, 49]. Таким образом, 9p21 участвует в возникновении и, возможно, в прогрессировании атеросклероза без влияния на разрыв бляшки или тромбоз [13]. Кроме

того, было показано, что 9p21 является фактором риска формирования аневризмы брюшной аорты и внутречерепных аневризм [12, 13].

Исследование Aaron R. Folsom et al. (2018) доказывает, что ассоциация 9p21 с ишемической болезнью сердца не изменяется под влиянием классических или новых маркеров риска. Результаты данного исследования исключают дополнительные вероятные пути, посредством которых 9p21 может повышать риск развития ИБС [12, 50].

Механизм действия, которым 9p21 вариант опосредует повышенный риск развития ССЗ, неизвестен, однако есть основания полагать, что изменения происходят в сосудистой стенке — основной мишени [8, 13, 37, 31]. Варианты 9p21 влияют на экспрессию ANRIL, который играет роль в регуляции экспрессии CDKN2A и CDKN2B — они, в свою очередь, могут влиять на целостность сосудов и атерогенез [8, 32].

Ассоциация варианта нуклеотидной последовательности 9p21 с ИБС не связана с классическими факторами риска ИБС (например, гиперлипидемией, артериальной гипертензией), которые не коррелируют с вариантами 9p21. В очередной раз доказывается, что как гены, так и окружающая среда вносят вклад в развитие ИБС. До настоящего времени исследования не показали последовательного взаимодействия («модификацию эффекта») пространственных вариантов генов с факторами риска. В отдельных исследованиях было высказано предположение, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) 9p21 могут взаимодействовать с возрастом, потреблением фруктов и овощей, плохим гликемическим контролем, абдоминальным ожирением, алкоголем, курением и гипертонией. Результаты этих единичных исследований не были воспроизведены, а в других работах не сообщалось о взаимодействии между 9p21 SNPs и факторами риска ИБС [13, 23, 24, 29].

Преимущества ДНК-вариантов риска по сравнению с традиционными биомаркерами заключаются в том, что они не изменяются с возрастом, не зависят от приема пищи и лекарств, не изменяются в зависимости от пола индивидуума, определяются с помощью одного анализа крови и один вариант может оказывать множественное влияние.

Несмотря на невозможность модификации генетических факторов риска, убедительные доказательства их значимости служат пусковым механизмом для ряда исследований, которые направлены как на изучение роли генетического скрининга для ранней профилактики, так и на выявление точки приложения медикаментозной терапии. Так, J.S. Kanu (2018) с группой соавторов провели оценку ассоциаций rs17300539, rs266729, rs182052, rs2241766 и rs17366743 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) гена ADIPOQ с кон-

центрацией адипонектина в сыворотке крови у 447 пациентов с коронарным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа (316 мужчин и 131 женщины), подвергшихся коронарной ангиографии. Полученные результаты показали, что три SNP (rs182052, rs182052 и rs266729) гена ADIPOQ значимо ассоциированы со снижением уровня адипонектина в сыворотке крови [51, 52]. Адипонектин кодируется геном ADIPOQ. Активность гена ADIPOQ — один из основных факторов, способствующих выработке адипонектина [53, 54]. Более того, минорные аллели этих SNPs связаны с распространенностью ИБС, включая нестабильную стенокардию. Эти ассоциации могут быть объяснены антиатерогенным действием продукта гена ADIPOQ, адипонектина, который регулирует эндотелиальные клетки сосудов и способствует повышению чувствительности к инсулину [51, 55]. Различные однонуклеотидные полиморфизмы гена ADIPOQ являются одним из ключевых факторов, влияющих на выработку адипонектина. Однако ассоциации, описанные в различных исследованиях в разных популяциях, не одинаковы, что, по-видимому, связано с нюансами в этнической принадлежности участвующих субъектов, дизайне исследования, размере когорты, влиянии окружающей среды и т.д. [56].

В исследовании Barry R. Palme et al. (2021) показано, что уровень VEGF-A (система сосудистого эндотелиального фактора роста) имеет значение в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ИБС, а SNPs в VEGF-A заслуживают дальнейшего изучения как прогностические маркеры и индикаторы ангиогенного потенциала, влияющего на формирование коллатерального кровообращения [57]. Достоверно известно, что важным процессом, улучшающим неблагоприятные исходы после острой коронарной окклюзии, является формирование функционального коллатерального кровообращения вокруг стенозированных артерий. Хорошо развитые коронарные коллатерали ассоциируются с повышением выживаемости пациентов с ИБС. VEGF-A — ключевой фактор формирования новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и коллатерального кровообращения (артериогенез), опосредованного связыванием VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR) [58]. Однако по мере накопления данных стало ясно, что вклад VEGF в атерогенез неоднозначен. Существует эпидемиологическое исследование, в котором полиморфизм VEGF-A, связанный с более высокой экспрессией VEGF-A, ассоциирован с более низким риском развития ИБС [59]. Плазменные уровни VEGF-A повышены у стабильных пациентов после инфаркта миокарда по сравнению с контролем, коррелируя с воспалительными цитокинами, но не с атеросклеротическим процессом [58,

60]. Исходя из полученных результатов следует предположить, что устойчивое повышение экспрессии VEGF-A в процессе атерогенеза может быть вторичным, а не причинным фактором воспаления и гипоксии в поврежденных тканях.

Кроме того, было показано, что высвобождение VEGF-A и ангиогенез стимулируются эстрадиолом в мезенхимальных стволовых клетках человека, которые потенциально могут дифференцироваться в миоциты [60]. Существует, по крайней мере, еще одно сообщение о SNP, связанном с экспрессией VEGF-A, взаимодействующим со статусом метаболического синдрома [61]. Есть некоторые сообщения о том, что экспрессия VEGF-A может быть изменена при сахарном диабете [61], а диабет и генотип SNP, по-видимому, взаимодействуют, влияя на ангиогенез, что согласуется с наблюдениями Barry R. Palme et al. Представляется, что влияние rs699947 на нормальную ангиогенную функцию VEGF нарушается при сахарном диабете, и потенциально в большей степени у мужчин, чем у женщин, что приводит к большему образованию бляшек и их нестабильности [57].

Так, в исследовании Manabu Nagao et al. (2020) идентифицирован ген, кодирующий транскрипционный фактор TCF21, который был связан с риском развития ИБС, с помощью ассоциативных геномных исследований во многих расовых этнических группах [62]. Эти исследования показывают, что TCF21 антагонизирует путь MYOCD-SRF через множественные механизмы, дополнительно устанавливая роль этого ассоциированного с CC3 гена в фундаментальных процессах и указывая на важность реакции гладких мышц на сосудистый стресс и фенотипической модуляции этого типа клеток в риске развития CC3. В тканях человека экспрессия TCF21 была связана со снижением риска CC3. Таким образом, TCF21 является высоковалидированным геном ИБС, ассоциируемым с низким риском развития ИБС [62, 63].

В исследовании Yvonne Döring et al. (2017) было продемонстрировано значение CXCR4 в процессах атеропротекции за счет влияния на барьерную функцию эндотелия и нормальную сократительную способность. Изучена роль сосудистого CXCR4 в атеросклерозе и строении атеросклеротических бляшек путем индуцирования эндотелиальных или гладкомышечных клеток [64].

Липидный гомеостаз играет ключевую роль в атеросклеротическом процессе, а гены, активно вовлеченные в него, представлены рецептором липопротеинов низкой плотности (LDLR), который играет центральную роль в регуляции синтеза плазменного LDL-холестерина (LDL-c). В исследовании I. De Castro-Oro's et al. (2014) отображены результаты иммуногистохимического анализа, показавшего повышение регуляции LDLR в атеро-

склеротически пораженных сосудах и параллельное увеличение отложения кальцифицированных бляшек. Было установлено неинвазивным путем, что высокий уровень гена LDLR связан с наличием ИБС, и в частности, со стенотическим поражением коронарных артерий [65–67].

В развитии ИБС важную роль играет семейная гиперхолестеринемия (СГ) [68–74]. Это генетическое заболевание, характеризующееся наследственным повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности, который может привести к преждевременному развитию ИБС [71]. В исследовании Kriengchai Prasongsukarn et al. (2018) показано, что гены TRPM2, PDLIM5, BCL3 и гены GBA могут быть рассмотрены в качестве прогностических маркеров для семейной гиперхолестеринемии [75–83].

Существует исследование, выявившее связь между полиморфизмами гена гемоксигеназы-1 и ИБС, а также с развитием рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства [84]. Однако важная для клинической медицины проблема рестенозов далека от окончательного разрешения.

Ген 2 G0/G1 (G0S2) тесно связан с липолизом, пролиферацией клеток, апоптозом, окислительным процессом, фосфорилированием и развитием различных опухолей. Данные исследования Xue Wang et al. (2021) продемонстрировали зависимость экспрессии гена G0S2 в лейкоцитах периферической крови больных острым инфарктом миокарда. Она оказалась ниже, чем при стабильной форме ИБС [85]. Таким образом, низкая экспрессия гена G0S2 в лейкоцитах периферической крови является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ИБС [86].

К настоящему времени предпринято много попыток выявить взаимосвязь генетических локусов с ИБС с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Тем не менее полученные результаты носят двусмысленный характер. Так, в исследовании Yigang Zhong et al. (2019) была проведена оценка влияния SNP-риска на экспрессию и уровни генов, а также выявлены чувствительные гены (ZEB2, RASD1, SNF8, PHACTR1), связанные с ИБС [87]. В другом исследовании обнаружено, что подфракции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) имеют чрезвычайно высокую генетическую корреляцию с уровнем триглицеридов в крови [87–92]. В работе Qinguang Zhao et al. (2021) была выявлена высокая корреляция между уровнем ЛПОНП и триглицеридов, а также были продемонстрированы доказательства того, что больший размер частиц ЛПНП способен оказывать отрицательное воздействие на развитие ИБС [93].

Работа Heyu Meng et al. (2021) была направлена на поиск специфических белковых маркеров для дифференциальной диагностики коронарного атеросклероза [85, 94]. Результаты данного исследования показали, что несколько белков-маркеров определя-

ют разные стадии атеросклероза. К ним относят ALB, SHBG, APOC2, APOC3, APOC4 и SAA4. Эти гены участвуют в липидном обмене и могут быть использованы в диагностике различных типов и степени тяжести атеросклероза.

В исследовании Qing-Hui Zhang et al. (2018) продемонстрировано, что варианты TIMD4-HAVCR1 (ген Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина 4)-HAVCR1 (клеточный рецептор 1 вируса гепатита А) могут быть генетическими факторами риска ИБС и ишемического инсульта [95]. В настоящем исследовании показано, что генотипическая и аллельная частоты SNP rs12522248 различаются между контролем и пациентами, а генотипы SNP rs12522248 были связаны с риском ИБС и ишемическим инсультом в разных генетических моделях. Несколько SNP и их гаплотипы в контроле были связаны с TG (rs1501918), LDL-C (rs1501918, G-T-T), HDL-C (rs12522248, C-C-C). Несколько SNP и их гаплотипы взаимодействовали с такими факторами риска, как злоупотребление алкоголем, курение и индекс массы тела.

Erasmo Zamarrón-Licon et al. (2021) было проведено исследование двух полиморфизмов (вариантов нуклеотидных последовательностей гена, в том числе его аллельных форм) PCSK9 (rs2479409 и rs615563), как генетических маркеров развития субклинического атеросклероза и кардиометаболических факторов риска у бессимптомных лиц. В исследование было включено 394 человека с субклиническим атеросклерозом и 1102 здоровых (контроль) и проведен анализ с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [96]. В результате при различных моделях наследования с поправкой на различные смешанные факторы выявлено, что полиморфизм rs2479409 был связан с повышенным риском развития субклинического атеросклероза. Оба полиморфизма были в значительной степени ассоциированы с несколькими кардиометаболическими параметрами. Исходя из этого полиморфизм rs2479409 можно рассматривать как маркер риска субклинического атеросклероза [96–98].

Таким образом, существует ряд генов и их полиморфизмов, которые, согласно литературным данным, ассоциированы с патологией сердечно-сосудистой системы. Анализ ассоциаций полиморфизма генов является одним из современных способов поиска генетических факторов риска развития многофакторных заболеваний, таких как ИБС. Однако имеющиеся данные немногочисленны и неоднозначны. Ряд генов и их полиморфизмов имеет лишь косвенное отношение к развитию ССЗ, что представляет большой интерес для дальнейшего изучения (см. таблицу).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИБС

Наибольший интерес в настоящее время представляет изучение метилирования ДНК как одного из эпи-

генетических механизмов развития заболеваний. *Метилирование ДНК — это модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК* [99], другими словами, это биологический процесс, с помощью которого к молекуле ДНК добавляются метильные группы. Находясь в промоторе (последовательности нуклеотидов ДНК, узнаваемой РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала транскрипции гена), метилирование ДНК обычно подавляет транскрипцию гена. Специфические изменения метилирования ДНК промотора гена могут происходить в результате воздействия окружающей среды и процессов старения [100]. До сих пор непонятно, почему процессы старения у разных людей, живущих в одинаковых условиях, запускаются в разные возрастные промежутки времени.

Изменения промоторного метилирования генов были предложены в качестве одной из причин, лежащих в основе развития атеросклероза. Атеросклероз является возраст-ассоциированным заболеванием, поэтому неслучайно в его изучении в настоящее время используются эпигенетические подходы [8, 101]. Однако знаний о специфическом метилировании промоторов генов, причинно связанных с патогенезом атеросклероза, все еще недостаточно для объяснения механизмов развития этого заболевания.

В исследовании Jee Yeon Kim et al. (2020) были выявлены специфические гены, которые дифференциально экспрессируются через метилирование промотора у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [19]. В результате данного исследования при профилировании было обнаружено, что AIRE1, ALOX12, FANK1, NETO1 и SERHL2 имеют изменения в метилировании промотора. Из них AIRE1 и ALOX12 показали более высокие уровни метилирования у пациентов, страдающих атеросклерозом, чем в группе контроля.

Ряд исследований посвящен оценке метилирования определенных геномных сегментов и экспрессии генов в периферической крови у пациентов, проходящих компьютерную томографию сердца по поводу ИБС (n=95) [21, 26]. Особое внимание было уделено отдельным циркулирующим транскрипционным и эпигенетически чувствительным биомаркерам, связанным с метаболизмом холестерина. Выраженность экспрессии генов в сосудистой стенке (процесса, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт — рибонуклеиновую кислоту (РНК) или белок) коррелировала с тяжестью ИБС [24, 101]. Анализ фенотипов ИБС и циркулирующих биомаркеров в будущем может улучшить и персонализировать стратификацию сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Существенной проблемой является то, что циркулирующие биомаркеры, доступные в клинической практике, не позволяют стратифици-

ровать пациентов с ИБС до наступления клинически значимого события.

Так, в исследовании T. Kondo (2022) повышенная экспрессия VIM (виментина) наблюдалась вокруг ремоделирующих клеток миокарда, предполагая фибробластическую и эндотелиальную пролиферацию в этих местах [102]. Выявлена взаимосвязь FN1 (фибронектина) и ИБС с использованием интегрированных данных экспрессии и метилирования [103]. Показана корреляционная взаимосвязь между уровнями воспалительных цитокинов и исходами ИБС [104, 105], сердечной недостаточности (СН) [106], а также их роль в развитии атеросклероза посредством активации процессов окислительного стресса [107]. Менделеевское рандомизированное исследование продемонстрировало высокие уровни IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС [108]. Предприняты попытки изучения FGF-1,2 (фактор роста фибробластов 1,2) и ангиогенеза [109]. Гены и их полиморфизмы могут выступать фактором риска развития ССЗ посредством влияния на эндотелиальную дисфункцию, в частности индуцируя апоптоз эндотелиальных клеток [110–112]. Ряд исследований генов костной ткани и их полиморфизмов (остеопонтин, остеонектин, остеопротегерин) показал их значимость в кальцификации бляшек коронарных артерий и ухудшении прогноза пациентов с ССЗ [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратификация генетического риска основана на оценке ДНК человека, а поскольку ДНК не меняется в течение жизни, она независима от возраста и может определяться в любом возрасте на фоне даже клинического здоровья. Однако под воздействием факторов окружающей среды могут происходить специфические изменения метилирования ДНК, что позволяет понимать эпигенетические механизмы в качестве важных триггеров ИБС. Оценка генетического и эпигенетического риска развития ИБС позволит своевременно выявлять лиц высокого кардиоваскулярного риска, которым требуется ранняя своевременная профилактика, такая как модификация образа жизни (физическая активность, отказ от курения, диета), ранний прием лекарственных препаратов, прежде всего статинов, направленная на предотвращение сердечно-сосудистых событий.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Ме-

дицина и организация здравоохранения 2019; 4(1): 56–63. Glushenko V.A., Irkliencko E.K. Cardiovascular morbidity — one of the most vital problems of modern health care. *Meditsina i organizatsiya zdoravookhraneniya* 2019; 4(1): 56–63.

2. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018; 14(2): 156–166, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166>. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Racional'naa farmakoterapiya v kardiologii* 2018; 14(2): 156–166, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166>.

3. Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2021 год. *Атеросклероз* 2022; 18(1): 87–99. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: summary (parts 7 and 9). *Atherosclerosis* 2022; 18(1): 87–99.

4. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P., Brauer M., Kuttu V.R., Gupta R., Wielgosz A., AlHabib K.F., Dans A., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Lanas F., Oguz A., Kruger I.M., Diaz R., Yusuf K., Mony P., Chifamba J., Yeates K., Kelishadi R., Yusufali A., Khatib R., Rahman O., Zatonska K., Iqbal R., Wei L., Bo H., Rosengren A., Kaur M., Mohan V., Lear S.A., Teo K.K., Leong D., O'Donnell M., McKee M., Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10226): 795–808, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2).

5. Поселюгина О.Б., Инешина К.С., Корицкина Л.Н., Бабазаде Д.Ф. Характеристика факторов сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией второй стадии, осложненной хронической болезнью почек. *Международный научно-исследовательский журнал* 2022; 2–2: 137–142, <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.057>. Poselyugina O.B., Ineshina K.S., Korichkina L.N., Babazade D.F. Characteristics of cardiovascular risk factors in patients with stage 2 arterial hypertension complicated by chronic kidney disease. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2022; 2–2: 137–142, <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.057>.

6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(3): 149–218, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zherna-

kova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yannishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 25(3): 149–218, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.

7. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С., Артемьева Е.Г., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Якушин С.С. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология* 2019; 59(15): 34–42, <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>. Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S., Artemjeva E.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shechrbina E.V., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R., Yakushin S.S. EPOCHА-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya* 2019; 59(15): 34–42, <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>.

8. Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз* 2022; 18(1): 6–13. Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A. Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2022; 18(1): 6–13.

9. Darroudi S., Tajbakhsh A., Esmaily H., Ghazizadeh H., Zamani P., Sadabadi F., Tayefi M., Tayefi B., Fereydouni N., Mouhebaty M., Akbari Sark N., Avan A., Ferns G.A., Mohammadpour A.H., Asadi Z., Ghayour-Mobarhan M. 50 bp deletion in promoter superoxide dismutase 1 gene and increasing risk of cardiovascular disease in Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder cohort study. *Biofactors* 2020; 46(1): 55–63, <https://doi.org/10.1002/biof.1575>.

10. Hopkins P.N., Williams R.R., Kuida H., Stults B.M., Hunt S.C., Barlow G.K., Ash K.O. Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988; 62(10 Pt 1): 703–707, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)91206-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)91206-4).

11. Lloyd-Jones D.M., Nam B.H., D'Agostino R.B., Levy D., Murrabito J.M., Wang T.J., Wilson P.W., O'Donnell C.J. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 2004; 291(18): 2204–2211, <https://doi.org/10.1001/jama.291.18.2204>.

12. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A., Gretarsdóttir S., Blondal T., Jonasdóttir A., Jonasdóttir A., Sigurdsson A., Baker A., Palsson A., Masson G., Gudbjartsson D.F., Magnusson K.P., Andersen K., Levey A.I., Backman V.M., Matthíasdóttir S., Jónsdóttir T., Palsson S., Einarsson H., Gunnarsdóttir S., Gylfason A., Vaccarino V., Hooper W.C., Reilly M.P., Granger C.B., Austin H., Rader D.J.,

Shah S.H., Quyyumi A.A., Gulcher J.R., Thorgeirsson G., Thorsteinsdottir U., Kong A., Stefansson K. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316(5830): 1491–1493, <https://doi.org/10.1126/science.1142842>.

13. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).

14. Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Нестерец А.М., Малютина С.К., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена CACNA1C, rs4027402 гена SYNE2, rs2340917 гена TMEM43, rs58225473 гена CACNB2. *Атеросклероз* 2022; 18(1): 38–45. Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Maksimov V.N. The association of rs1008832 CACNA1C, rs4027402 SYNE2, rs2340917 TMEM43, rs58225473 CACNB2 with sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 2022; 18(1): 38–45.

15. Hata Y., Kinoshita K., Nishida N. An autopsy case of sudden unexpected death of a young adult in a hot bath: molecular analysis using next-generation DNA sequencing. *Clin Med Insights Case Rep* 2017; 10: <https://doi.org/10.1177/1179547617702884>.

16. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martínez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and functional characterization of rare CACNA1C variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit Heart Dis* 2016; 11(6): 683–692, <https://doi.org/10.1111/chd.12371>.

17. Lee S.J., Lee S., Choi E., Shin S., Park J. A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 50–54, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.021>.

18. Hsu J., Gore-Panther S., Tchou G., Castel L., Lovano B., Moravec C.S., Pettersson G.B., Roselli E.E., Gillinov A.M., Mc Curry K.R., Smedira N.G., Barnard J., Van Wagoner D.R., Chung M.K., Smith J.D. Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11(3): e002107, <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002107>.

19. Kim J.Y., Choi B.G., Jelinek J., Kim D.H., Lee S.H., Cho K., Rha S.H., Lee Y.H., Jin H.S., Choi D.K., Kim G.E., Kwon S.U., Hwang J., Cha J.K., Lee S., Issa J.J., Kim J. Promoter methylation changes in ALOX12 and AIRE1: novel epigenetic markers for atherosclerosis. *Clin Epigenetics* 2020; 12(1): 12–66, <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00846-0>.

20. Yong W.S., Hsu F.M., Chen P.Y. Profiling genome-wide DNA methylation. *Epigenetics Chromatin* 2016; 9: 26, <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0075-3>.

21. Infante T., Forte E., Schiano C., Punzo B., Cademartiri F., Cavaliere C., Salvatore M., Napoli C. Evidence of association of circulating epigenetic-sensitive biomarkers with suspected coronary heart disease evaluated by cardiac computed tomography. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210909, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210909>.

22. Napoli C., Grimaldi V., De Pascale M.R., Sommese L., Infante T., Soricelli A. Novel epigenetic-based therapies useful in cardiovascular medicine. *World J Cardiol* 2016; 8(2): 211–219, <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i2.211>.

23. Duan L., Hu J., Xiong X., Liu Y., Wang J. The role of DNA methylation in coronary artery disease. *Gene* 2018; 646: 91–97, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.033>.

24. De Nigris F., Cacciatore F., Mancini F.P., Vitale D.F., Mansueti G., D'Armiento F.P., Schiano C., Soricelli A., Napoli C. Epigenetic hallmarks of fetal early atherosclerotic lesions in humans. *JAMA Cardiol* 2018; 3(12): 1184–1191, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3546>.

25. Cademartiri F., Nistri S., Tarantini G., Maffei E. Management of coronary artery disease with cardiac CT beyond gate-keeping. *Heart* 2017; 103(13): 975–976, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310473>.

26. Guaricci A.I., Pontone G., Fusini L., De Luca M., Cafarelli F.P., Guglielmo M., Baggiano A., Beltrama V., Muscogiuri G., Mushtaq S., Conte E., Guglielmi G., Andreini D., Brunetti N.D., Di Biase M., Bartorelli A.L., Pepi M. Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(9): 1049–1056, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew173>.

27. Infante T., Forte E., Schiano C., Cavaliere C., Tedeschi C., Soricelli A., Salvatore M., Napoli C. An integrated approach to coronary heart disease diagnosis and clinical management. *Am J Transl Res* 2017; 9(7): 3148–3166.

28. Roberts R., Chang C.C., Hadley T. Genetic risk stratification: a paradigm shift in prevention of coronary artery diseases. *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6(3): 287–304, <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.09.004>.

29. Erdmann J., Kessler T., Munoz Venegas L., Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res* 2018; 114(9): 1241–1257, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy084>.

30. Nelson C., Goel A., Butterworth A.S., Kanoni S., Webb T.R., Marouli E., Zeng L., Ntalla I., Lai F.Y., Hopewell J.C., Giannakopoulou O., Jiang T., Hamby S.E., Di Angelantonio E., Assimes T.L., Bottinger E.P., Chambers J.C., Clarke R., Palmer C.N.A., Cubbon R.M., Ellinor P., Ermler R., Evangelou E., Franks P.W., Grace C., Gu D., Hingorani A.D., Howson J.M.M., Ingelsson E., Kastrati A., Kessler T., Kyriakou T., Lehtimäki T., Lu X., Lu Y., März W., McPherson R., Metspalu A., Pujades-Rodriguez M., Ruusalepp A., Schadt E.E., Schmidt A.F., Sweeting M.J., Zalloua P.A., AlGhalayini K., Keavney B.D., Kooner J.S., Loos R.J.F., Patel R.S., Rutter M.K., Tomaszewski M., Tzoulaki I., Zeggini E., Erdmann J., Dedoussis G., Björkegren J.L.M.; EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group; Schunkert H., Farrall M., Danesh J., Samani N.J., Watkins H., Deloukas P. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2017; 49(9): 1385–1391, <https://doi.org/10.1038/ng.3913>.

31. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018; 19(9): 581–590, <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>.

32. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., O'Dushlaine C., Schurmann C., Gottesman O., McCarthy S., Van Hout C.V., Bruse S., Danksy H.M., Leader J.B., Murray M.F., Ritchie M.D., Kirchner H.L., Habegger L., Lopez A., Penn J., Zhao A., Shao W., Stahl N., Murphy A.J., Hamon S., Bouzelmat A., Zhang R., Shumel B., Pordy R., Gipe D., Herman G.A., Sheu W.H.H., Lee I.T., Liang K.W., Guo X., Rot-

- ter J.I., Chen Y.I., Kraus W.E., Shah S.H., Damrauer S., Small A., Rader D.J., Wulff A.B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., van den Hoek A.M., Princen H.M.G., Ledbetter D.H., Carey D.J., Overton J.D., Reid J.G., Sasiela W.J., Banerjee P., Shuldiner A.R., Borecki I.B., Teslovich T.M., Yancopoulos G.D., Mellis S.J., Gromada J., Baras A. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 211–221, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790>.
33. Athyros V.G., Katsiki N., Dimakopoulou A., Patoulas D., Alataki S., Dumas M. Drugs that mimic the effect of gene mutations for the prevention or the treatment of atherosclerotic disease: from PCSK9 inhibition to ANGPTL3 inactivation. *Curr Pharm Des* 2018; 24(31): 3638–3646, <https://doi.org/10.2174/1381612824666181009100517>.
34. Raal F.J., Rosenson R.S., Reeskamp L.F., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P., Rubba P., Ali S., Banerjee P., Chan K.C., Gipe D.A., Khilla N., Pordy R., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Zhang Y., Gaudet D.; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 711–720, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.
35. Gupta R.M., Hadaya J., Trehan A., Zekavat S.M., Roselli C., Klarin D., Emdin C.A., Hilvering C.R.E., Bianchi V., Mueller C., Khera A.V., Ryan R.J.H., Engreitz J.M., Issner R., Shores N., Epstein C.B., de Laat W., Brown J.D., Schnabel R.B., Bernstein B.E., Kathiresan S. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell* 2017; 170(3): 522–533e15, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.049>.
36. Roberts R. Mendelian randomization studies promise to shorten the journey to FDA approval. *JACC Basic Trans Sci* 2018; 3(5): 690–703, <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2018.08.001>.
37. Kawashiri M.A., Tada H., Nomura A., Yamagishi M. Mendelian randomization: its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol* 2018; 72(4): 307–313, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.04.007>.
38. O'Connor L.J., Price A.L. Distinguishing genetic correlation from causation across 52 diseases and complex traits. *Nat Genet* 2018; 50(12): 1728–1734, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0255-0>.
39. Roberts R., Campillo A., Schmitt M. Prediction and management of CAD risk based on genetic stratification. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30(6): 328–334, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.006>.
40. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H., Natarajan P., Lander E.S., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018; 50(9): 1219–1224, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
41. Palomaki G.E., Melillo S., Bradley L.A. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(7): 648–656, <https://doi.org/10.1001/jama.2010.118>.
42. Janssens A.C.J.W. Validity of polygenic risk scores: are we measuring what we think we are? *Human Mol Genet* 2019; 28(R2): R143–R150, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz205>.
43. Mosley J.D., Gupta D.K., Tan J., Yao J., Wells Q.S., Shaffer C.M., Kundu S., Robinson-Cohen C., Psaty B.M., Rich S.S., Post W.S., Guo X., Rotter J.I., Roden D.M., Gerszten R.E., Wang T.J. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA* 2020; 323(7): 627–635, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21782>.
44. Elliott J., Bodinier B., Bond T.A., Chadeau-Hyam M., Evangelou E., Moons K.G.M., Dehghan A., Muller D.C., Elliott P., Tzoulaki I. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020; 323(7): 636–645, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22241>.
45. Damask A., Gabriel S.P., Schwartz G.G., Szarek M., Hagström E., Badimon L., Chapman M.J., Boileau C., Tsimikas S., Ginsberg H.N., Banerjee P., Manvelian G., Pordy R., Hess S., Overton J.D., Lotta L.A., Yancopoulos G.D., Abecasis G.R., Baras A., Paulding C.; Regeneron Genetics Center and the ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2020; 141(8): 624–636, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434>.
46. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., Harris L.W., Hayhurst J., Malangone C., McMahon A., Morales J., Mountjoy E., Sollis E., Suveges D., Vrousseau O., Whetzel P.L., Amodè R., Guillen J.A., Riat H.S., Trevanion S.J., Hall P., Junkins H., Flicek P., Burdett T., Hindorf L.A., Cunningham F., Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(D1): D1005–D1012, <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>.
47. Scott R.A., Scott L.J., Mägi R., Marullo L., Gaulton K.J., Kaakinen M., Pervjakova N., Pers T.H., Johnson A.D., Eicher J.D., Jackson A.U., Ferreira T., Lee Y., Ma C., Steinthorsdottir V., Thorleifsson G., Qi L., van Zuydam N.R., Mahajan A., Chen H., Almgren P., Voight B.F., Grallert H., Müller-Nurasyid M., Ried J.S., Rayner N.W., Robertson N., Karssen L.C., van Leeuwen E.M., Willems S.M., Fuchsberger C., Kwan P., Teslovich T.M., Chanda P., Li M., Lu Y., Dina C., Thuillier D., Yengo L., Jiang L., Sparso T., Kestler H.A., Chheda H., Eisele L., Gustafsson S., Franberg M., Strawbridge R.J., Benediktsson R., Hreidarsson A.B., Kong A., Sigurdsson G., Kerrison N.D., Luan J., Liang L., Meitinger T., Roden M., Thorand B., Esko T., Mihailov E., Fox C., Liu C.T., Rybin D., Isomaa B., Lyssenko V., Tuomi T., Couper D.J., Pankow J.S., Grarup N., Have C.T., Jorgensen M.E., Jorgensen T., Linneberg A., Cornelis M.C., van Dam R.M., Hunter D.J., Kraft P., Sun Q., Edkins S., Owen K.R., Perry J.R.B., Wood A.R., Zeggini E., Tajer-Fernandes J., Abecasis G.R., Bonnycastle L.L., Chines P.S., Stringham H.M., Koistinen H.A., Kinnunen L., Sennblad B., Mühleisen T.W., Nöthen M.M., Pechlivanis S., Baldassarre D., Gertow K., Humphries S.E., Tremoli E., Klopp N., Meyer J., Steinbach G., Wennauer R., Eriksson J.G., Männistö S., Peltonen L., Tikkanen E., Charpentier G., Eury E., Lobbens S., Gigante B., Leander K., McLeod O., Bottinger E.P., Gottesman O., Ruderfer D., Blüher M., Kovacs P., Tonjes A., Maruthur N.M., Scapoli C., Erbel R., Jöckel K.H., Moebus S., de Faire U., Hamsten A., Stumvoll M., Deloukas P., Donnelly P.J., Frayling T.M., Hattersley A.T., Ripatti S., Salomaa V., Pedersen N.L., Boehm B.O., Bergman R.N., Collins F.S., Mohlke K.L., Tuomilehto J., Hansen T., Pedersen O., Barroso I., Lannfelt L., Ingelsson E., Lind L., Lindgren C.M., Cauchi S., Froguel P., Loos R.J.F., Balkau B., Boeing H., Franks P.W., Barricarte Gurrea A., Palli D., van der Schouw Y.T., Altshuler D., Groop L.C., Langenberg C., Wareham N.J., Sijbrands E., van Duijn C.M., Florez J.C., Meigs J.B., Boerwinkle E., Gieger C., Strauch K., Metspalu A., Morris A.D., Palmer C.N.A., Hu F.B., Thorsteinsdottir U., Stefansson K., Dupuis J.

- Morris A.P., Boehnke M., McCarthy M.I., Prokopenko I.; Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes* 2017; 66(11): 2888–2902, <https://doi.org/10.2337/db16-1253>.
48. Paternoster L., Tilling K., Davey Smith G. Genetic epidemiology and Mendelian randomization for informing disease therapeutics: conceptual and methodological challenges. *PLoS Genet* 2017; 13(10): e1006944, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006944>.
49. Wheeler E., Leong A., Liu C.-T., Hivert M.F., Strawbridge R.J., Podmore C., Li M., Yao J., Sim X., Hong J., Chu A.Y., Zhang W., Wang X., Chen P., Maruthur N.M., Porneala B.C., Sharp S.J., Jia Y., Kaba-gambe E.K., Chang L.C., Chen W.M., Elks C.E., Evans D.S., Fan Q., Giulianini F., Go M.J., Hottenga J.J., Hu Y., Jackson A.U., Kanoni S., Kim Y.J., Kleber M.E., Ladenvall C., Lecoeur C., Lim S.H., Lu Y., Mahajan A., Marzi C., Nalls M.A., Navarro P., Nolte I.M., Rose L.M., Rybin D.V., Sanna S., Shi Y., Stram D.O., Takeuchi F., Tan S.P., van der Most P.J., van Vliet-Ostaptchouk J.V., Wong A., Yengo L., Zhao W., Goel A., Martinez Larrad M.T., Radke D., Salo P., Tanaka T., van Iperen E.P.A., Abecasis G., Afaq S., Alizadeh B.Z., Bertoni A.G., Bonnefond A., Böttcher Y., Bottinger E.P., Campbell H., Carlson O.D., Chen C.H., Cho Y.S., Garvey W.T., Gieger C., Goodarzi M.O., Grallert H., Hamsten A., Hartman C.A., Herder C., Hsiung C.A., Huang J., Igase M., Isono M., Katsuya T., Khor C.C., Kiess W., Kohara K., Kovacs P., Lee J., Lee W.J., Lehne B., Li H., Liu J., Lobbens S., Luan J., Lyssenko V., Meitinger T., Miki T., Miljkovic I., Moon S., Mulas A., Müller G., Müller-Nurasyid M., Nagaraja R., Nauck M., Pankow J.S., Polasek O., Prokopenko I., Ramos P.S., Rasmussen-Torvik L., Rathmann W., Rich S.S., Robertson N.R., Roden M., Roussel R., Rudan I., Scott R.A., Scott W.R., Sennblad B., Siscovick D.S., Strauch K., Sun L., Swertz M., Tajuddin S.M., Taylor K.D., Teo Y.Y., Tham Y.C., Tönjes A., Wareham N.J., Willemssen G., Wilsgaard T., Hingorani A.D.; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study; Egan J., Ferrucci L., Hovingh G.K., Jula A., Kivimäki M., Kumari M., Njolstad I., Palmer C.N.A., Serrano Rios M., Stumvoll M., Watkins H., Aung T., Blüher M., Boehnke M., Boomsma D.I., Bornstein S.R., Chambers J.C., Chasman D.I., Chen Y.I., Chen Y.T., Cheng C.Y., Cucca F., de Geus E.J.C., Deloukas P., Evans M.K., Fornage M., Friedlander Y., Froguel P., Groop L., Gross M.D., Harris T.B., Hayward C., Heng C.K., Ingelsson E., Kato N., Kim B.J., Koh W.P., Kooner J.S., Körner A., Kuh D., Kuusisto J., Laakso M., Lin X., Liu Y., Loos R.J.F., Magnusson P.K.E., März W., McCarthy M.I., Oldehinkel A.J., Ong K.K., Pedersen N.L., Pereira M.A., Peters A., Ridker P.M., Sabanayagam C., Sale M., Saleheen D., Saltevo J., Schwarz P.E., Sheu W.H.H., Snieder H., Spector T.D., Tabara Y., Tuomilehto J., van Dam R.M., Wilson J.G., Wilson J.F., Wolfenbuttel B.H.R., Wong T.Y., Wu J.Y., Yuan J.M., Zonderman A.B., Soranzo N., Guo X., Roberts D.J., Florez J.C., Sladek R., Dupuis J., Morris A.P., Tai E.S., Selvin E., Rotter J.I., Langenberg C., Barroso I., Meigs J.B. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14(9): e1002383, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002383>.
50. Folsom A.R., Yao L., Alonso A. et al. Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm incidence: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. The personal and clinical utility of polygenic riskscores. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 581–590, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016537>.
51. Hou H., Ge S., Zhao L., Wang C., Wang W., Zhao X., Sun Z. An updated systematic review and meta-analysis of association between adiponectin gene polymorphisms and coronary artery disease. *OMICS* 2017; 21(6): 340–351, <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0007>.
52. Kanu J.S., Qiu S., Cheng Y., Li R., Kou C., Gu Y., Bai Y., Shi J., Li Y., Liu Y., Yu Y., Liu Y. Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of ADIPOQ and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 126, <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0767-8>.
53. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circ Res* 2017; 121(2): 162–180, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.306458>.
54. Kanu J.S., Gu Y., Zhi S., Yu M., Lu Y., Cong Y., Liu Y., Li Y., Yu Y., Cheng Y., Liu Y. Single nucleotide polymorphism rs3774261 in the AdipoQ gene is associated with the risk of coronary heart disease (CHD) in northeast Han Chinese population: a case-control study. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 6, <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0173-4>.
55. Kaftan A.N., Hussain M.K. Association of adiponectin gene polymorphism rs266729 with type two diabetes mellitus in Iraqi population. A pilot study. *Gene* 2015; 570(1): 95–99, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.004>.
56. Gumanova N.G., Gavrilova N.E., Chernushevich O.I., Kots A.Y., Metelskaya V.A. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. *Biomarkers* 2017; 22(3–4): 239–245, <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1201539>.
57. Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L., Pemberton C.J., Doughty R.N., Ellis C.J., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLoS One* 2021; 16(7): e0254206, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254206>.
58. Marks E.C.A., Wilkinson T.M., Frampton C.M., Skelton L., Pilbrow A.P., Yandle T.G., Pemberton C.J., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Troughton R.W., Owen M.C., Pattinson N.R., Cameron V.A., Richards A.M., Gieseg S.P., Palmer B.R. Plasma levels of soluble VEGF receptor isoforms, circulating pterins and VEGF system SNPs as prognostic biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 169, <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0894-1>.
59. Ma W.-Q., Wang Y., Han X.-Q., Zhu Y., Liu N.-F. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 108, <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3>.
60. Mani C., Kochhar P., Ravikumar G., Dwarkanath P., Sheela C.N., George S., Thomas A., Crasta J., Thomas T., Kurpad A.V., Mukhopadhyay A. Placental expression of ENG, VEGF, and FLT: gender-specific associations with maternal vitamin B12 status. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(1): 176–182, <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0449-2>.
61. Gala-Bladzinska A., Czech J., Braun M., Skrzypa M., Gargas K., Mazur A., Zawlik I. Association of 18bp insertion/deletion

polymorphism, at-2549 position of VEGF gene, with diabetic vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Adv Med Sci* 2019; 64(1): 137–143, <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.08.011>.

62. Nagao M., Lyu Q., Zhao Q., Wirka R.C., Bagga J., Nguyen T., Cheng P., Kim J.B., Pjanic M., Miano J.M., Quertermous T. Coronary disease-associated gene TCF21 inhibits smooth muscle cell differentiation by blocking the myocardin-serum response factor pathway. *Circ Res* 2020; 126(4): 517–529, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315968>.

63. Misra A., Feng Z., Chandran R.R., Kabir I., Rotllan N., Aryal B., Sheikh A.Q., Ding L., Qin L., Fernandez-Hernando C., Tellides G., Greif D.M. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun* 2018; 9(1): 2073, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04447-7>.

64. Döring Y., Noels H., van der Vorst E.P.C., Neideck C., Egea V., Drechsler M., Mandl M., Pawig L., Jansen Y., Schröder K., Bidzhekov K., Megens R.T.A., Theelen W., Klinkhammer B.M., Boor P., Schurgers L., van Gorp R., Ries C., Kusters P.J.H., van der Wal A., Hackeng T.M., Gäbel G., Brandes R.P., Soehnlein O., Lutgens E., Vestweber D., Teupser D., Holdt L.M., Rader D.J., Saleheen D., Weber C. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: evidence from mouse and human studies. *Circulation* 2017; 136(4): 388–403, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027646>.

65. De Castro-Oros I., Perez-Lopez J., Mateo-Gallego R., Rebollar S., Ledesma M., Leon M., Cofan M., Casasnovas J.A., Ros E., Rodriguez-Rey J.C., Civeira F., Pocovi M. A genetic variant in the LDLR promoter is responsible for part of the LDL-cholesterol variability in primary hypercholesterolemia. *BMC Med Genomics* 2014; 7: 17, <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-17>.

66. Heo S.H., Lee E.H., Park H.H., Kim B.J., Youn H.C., Kim Y.S., Kim H.Y., Koh S.H., Chang D.I. Differences between the molecular mechanisms underlying ruptured and non-ruptured carotid plaques, and the significance of ABCA1. *J Stroke* 2018; 20(1): 80–91, <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02390>.

67. Prasongsukarn K., Dechkhajorn W., Benjathummarak S., Maneerat Y. TRPM2, PDLIM5, BCL3, CD14, GBA genes as feasible markers for premature coronary heart disease risk. *Front Genet* 2021; 12: 598296, <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.598296>.

68. Bai H.L., Lu Z.F., Zhao J.J., Ma X., Li X.H., Xu H., Wu S.G., Kang C.M., Lu J.B., Xu Y.J., Xiao L., Wu Q., Ye S., Wang Q., Zheng L., Hu Y.W. Microarray profiling analysis and validation of novel long noncoding RNAs and mRNAs as potential biomarkers and their functions in atherosclerosis. *Physiol Genomics* 2019; 51(12): 644–656, <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00077.2019>.

69. Corbera-Bellalta M., Planas-Rigol E., Lozano E., Terrades-Garcia N., Alba M.A., Prieto-Gonzalez S., Garcia-Martinez A., Albero R., Enjuanes A., Espigol-Frigole G., Hernandez-Rodriguez J., Roux-Lombard P., Ferlin W.G., Dayer J.M., Kosco-Vilbois M.H., Cid M.C. Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1177–1186, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208371>.

70. Lin R., Wang Y., Chen Q., Liu Z., Xiao S., Wang B., Shi B. TRPM2 promotes the proliferation and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Med Rep* 2018; 17(6): 7537–7544, <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8816>.

71. Maneerat Y., Prasongsukarn K., Benjathummarak S., Dechkhajorn W. PPBP and DEFA1/DEFA3 genes in hyperlipidaemia as feasible synergistic inflammatory biomarkers for coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 80, <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0471-0>.

72. Saucerman J.J., Tan P.M., Buchholz K.S., McCulloch A.D., Omens J.H. Mechanical regulation of gene expression in cardiac myocytes and fibroblasts. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(6): 361–378, <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0155-8>.

73. Xu C., Zhang C., Ji J., Wang C., Yang J., Geng B., Zhao T., Zhou H., Mu X., Pan J., Hu S., Lv Y., Chen X., Wen H., You Q. CD36 deficiency attenuates immune-mediated hepatitis in mice by modulating the proapoptotic effects of CXC chemokine ligand 10. *Hepatology* 2018; 67(5): 1943–1955, <https://doi.org/10.1002/hep.29716>.

74. Cohain A.T., Barrington W.T., Jordan D.M., Beckmann N.D., Arghmann C.A., Houten S.M., Charney A.W., Ermel R., Sukhvasi K., Franzen O., Koplev S., Whatling C., Belbin G.M., Yang J., Hao K., Kenny E.E., Tu Z., Zhu J., Gan L.M., Do R., Giannarelli C., Kovacic J.C., Ruusalepp A., Lusis A.J., Björkegren J.L.M., Schadt E.E. An integrative multiomic network model links lipid metabolism to glucose regulation in coronary artery disease. *Nat Commun* 2021; 12(1): 547, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20750-8>.

75. Lees J.A., Messa M., Sun E.W., Wheeler H., Torta F., Wenk M.R., De Camilli P., Reinisch K.M. Lipid transport by TMEM24 at ER-plasma membrane contacts regulates pulsatile insulin secretion. *Science* 2017; 355(6326): eaah6171, <https://doi.org/10.1126/science.aah6171>.

76. Klarin D., Zhu Q.M., Emdin C.A., Chaffin M., Horner S., McMillan B.J., Leed A., Weale M.E., Spencer C.C.A., Aguet F., Segre A.V., Ardlie K.G., Khera A.V., Kaushik V.K., Natarajan P.; CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Kathiresan S. Genetic analysis in UK biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet* 2017; 49(9): 1392–1397, <https://doi.org/10.1038/ng.3914>.

77. Lotta L.A., Gulati P., Day F.R., Payne F., Ongen H., van de Bunt M., Gaulton K.J., Eicher J.D., Sharp S.J., Luan J., De Lucia Rolfe E., Stewart I.D., Wheeler E., Willems S.M., Adams C., Yaghootkar H.; EPIC-InterAct Consortium; Cambridge FPLD1 Consortium; Forouhi N.G., Khaw K.T., Johnson A.D., Semple R.K., Frayling T., Perry J.R., Dermitzakis E., McCarthy M.I., Barroso I., Wareham N.J., Savage D.B., Langenberg C., O'Rahilly S., Scott R.A. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017; 49(1): 17–26, <https://doi.org/10.1038/ng.3714>.

78. Franzen O., Ermel R., Cohain A., Akers N.K., Di Narzo A., Talukdar H.A., Foroughi-Asl H., Giambartolomei C., Fullard J.F., Sukhvasi K., Köks S., Gan L.M., Giannarelli C., Kovacic J.C., Betsholtz C., Losic B., Michael T., Hao K., Roussos P., Skogsberg J., Ruusalepp A., Schadt E.E., Björkegren J.L. Cardiometabolic risk loci share downstream cis- and trans-gene regulation across tissues and diseases. *Science* 2016; 353(6301): 827–830, <https://doi.org/10.1126/science.aad6970>.

79. Peters L.A., Perrigoue J., Mortha A., Iuga A., Song W.M., Neiman E.M., Llewellyn S.R., Di Narzo A., Kidd B.A., Telesco S.E., Zhao Y., Stojmirovic A., Sendecki J., Shameer K., Miotto R., Losic B., Shah H., Lee E., Wang M., Faith J.J., Kasarskis A., Brodmerkel C., Curran M., Das A., Friedman J.R., Fukui Y., Humphrey M.B.,

- Iritani B.M., Sibinga N., Tarrant T.K., Arghmann C., Hao K., Roussos P., Zhu J., Zhang B., Dobrin R., Mayer L.F., Schadt E.E. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49(10): 1437–1449, <https://doi.org/10.1038/ng.3947>.
80. Miller C.L., Pjanic M., Wang T., Nguyen T., Cohain A., Lee J.D., Perisic L., Hedin U., Kundu R.K., Majmudar D., Kim J.B., Wang O., Betsholtz C., Ruusalepp A., Franzen O., Assimes T.L., Montgomery S.B., Schadt E.E., Björkregren J.L.M., Quertermous T. Integrative functional genomics identifies regulatory mechanisms at coronary artery disease loci. *Nat Commun* 2016; 7: 12092, <https://doi.org/10.1038/ncomms12092>.
81. Burke A.C., Huff M.W. ATP-citrate lyase: genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(2): 193–200, <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000390>.
82. Carcamo-Orive I., Hoffman G.E., Cundiff P., Beckmann N.D., D'Souza S.L., Knowles J.W., Patel A., Papatsenko D., Abbasi F., Reaven G.M., Whalen S., Lee P., Shahbazi M., Henrion M.Y.R., Zhu K., Wang S., Roussos P., Schadt E.E., Pandey G., Chang R., Quertermous T., Lemischka I. Analysis of transcriptional variability in a large human iPSC library reveals genetic and non-genetic determinants of heterogeneity. *Cell Stem Cell* 2017; 20(4): 518–532. e9, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.11.005>.
83. Barbeira A.N., Dickinson S.P., Bonazzola R., Zheng J., Wheeler H.E., Torres J.M., Torstenson E.S., Shah K.P., Garcia T., Edwards T.L., Stahl E.A., Huckins L.M.; GTEx Consortium; Nicolae D.L., Cox N.J., Im H.K. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1825, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03621-1>.
84. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y., Zhang J.Z., Liu F., Yang Y.N., Li X.M., Ma Y.T., Xie X. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(50): 83437–83450, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13118>.
85. Wang X., Meng H., Ruan J., Chen W., Meng F. Low G0S2 gene expression levels in peripheral blood may be a genetic marker of acute myocardial infarction in patients with stable coronary atherosclerotic disease: a retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(3): e23468, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023468>.
86. Wang Y.F., Hou Y.L., Zhang W.W., Alvarez A.A., Bai Y., Hu B., Cheng S.Y., Yang K., Li Y., Feng H. Lipolytic inhibitor G0S2 modulates glioma stem-like cell radiation response. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38(1): 147, <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1151-x>.
87. Zhong Y., Chen L., Li J., Yao Y., Liu Q., Niu K., Ma Y., Xu Y. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies identified novel risk genes for coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(11): e24769, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024769>.
88. Li L., Wang L., Li H., Han X., Chen S., Yang B., Hu Z., Zhu H., Cai C., Chen J., Li X., Huang J., Gu D. Characterization of lncRNA expression profile and identification of novel lncRNA biomarkers to diagnose coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2018; 275: 359–367, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.866>.
89. Clarke S.L., Assimes T.L. Genome-wide association studies of coronary artery disease: recent progress and challenges ahead. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 20(9): 47, <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0748-4>.
90. Chen L., Yao Y., Jin C., Wu S., Liu Q., Li J., Ma Y., Xu Y., Zhong Y. Integrative genomic analysis identified common regulatory networks underlying the correlation between coronary artery disease and plasma lipid levels. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19(1): 310, <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01271-9>.
91. Ma Y., Li M.D. Establishment of a strong link between smoking and cancer pathogenesis through DNA methylation analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1811, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01856-4>.
92. MacArthur J., Bowler E., Cerezo M., Gil L., Hall P., Hastings E., Junkins H., McMahon A., Milano A., Morales J., Pendlington Z.M., Welter D., Burdett T., Hindorf L., Flicek P., Cunningham F., Parkinson H. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res* 2017; 45(D1): D896–D901, <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1133>.
93. Zhao Q., Wang J., Miao Z., Zhang N.R., Hennessy S., Small D.S., Rader D.J. A Mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease. *Elife* 2021; 10: e58361, <https://doi.org/10.7554/eLife.58361>.
94. Meng H., Ruan J., Chen Y., Yan Z., Shi K., Li X., Yang P., Meng F. Investigation of specific proteins related to different types of coronary atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 758035, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.758035>.
95. Zhang Q.-H., Yin R.-X., Chen W.-X., Cao X.-L., Chen Y.-M. Association between the TIMD4-HAVCR1 variants and serum lipid levels, coronary heart disease and ischemic stroke risk and atorvastatin lipid-lowering efficacy. *Biosci Rep* 2018; 38(1): BSR20171058, <https://doi.org/10.1042/BSR20171058>.
96. Zamarron-Licona E., Rodriguez-Perez J.M., Posadas-Sanchez R., Vargas-Alarcon G., Banos-Gonzalez M.A., Borgonio-Cuadra V.M., Perez-Hernandez N. Variants of PCSK9 gene are associated with subclinical atherosclerosis and cardiometabolic parameters in mexicans. The GEA project. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(5): 774, <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050774>.
97. Gorabi A.M., Penson P.E., Banach M., Motallebnezhad M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Epigenetic control of atherosclerosis via DNA methylation: a new therapeutic target? *Life Sci* 2020; 253: 117682, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117682>.
98. Duan L., Liu C., Hu J., Liu Y., Wang J., Chen G., Li Z., Chen H. Epigenetic mechanisms in coronary artery disease: the current state and prospects. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(5): 311–319, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.012>.
99. Tbaei S., Tabaee S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1): 2031–2041, <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1617724>.
100. Kondo T., Takahashi M., Yamasaki G., Sugimoto M., Kuse A., Morichika M., Nakagawa K., Sakurada M., Asano M., Ueno Y. Immunohistochemical analysis of vimentin expression in myocardial tissue from autopsy cases of ischemic heart disease. *Leg Med (Tokyo)* 2022; 54: 102003, <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2021.102003>.
101. Zhang X., Xiang Y., He D., Liang B., Wang C., Luo J., Zheng F. Identification of potential biomarkers for CAD using

integrated expression and methylation data. *Front Genet* 2020; 11: 778, <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00778>.

102. Rafiei A., Ahmadi R., Kazemian S., Rahimzadeh-Fallah T., Mohammad-Rezaei M., Azadegan-Dehkordi F., Sanami S., Mirzaei Y., Aghaei F., Bagheri N. Serum levels of IL-37 and correlation with inflammatory cytokines and clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *J Investig Med* 2022; jim-2021-002134, <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002134>.

103. Liu S., Wang C., Guo J., Yang Y., Huang M., Li L., Wang Y., Qin Y., Zhang M. Serum cytokines predict the severity of coronary artery disease without acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 896810, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896810>.

104. Hasselbach L., Weidner J., Elsässer A., Theilmeier G. Heart failure relapses in response to acute stresses — role of Immunological and inflammatory pathways. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 809935, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.809935>.

105. Li X., Guo D., Hu Y., Chen Y. Oxidative stress and inflammation are associated with coexistent severe multivessel coronary artery stenosis and right carotid artery severe stenosis in elderly patients. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 2976447, <https://doi.org/10.1155/2021/2976447>.

106. Larsson S.C., Michaëlsson K., Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020; 63(9): 1775–1782, <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05190-9>.

107. Parma L., Peters H.A.B., Sluiter T.J., Simons K.H., Lazari P., de Vries M.R., Quax P.H.A. bFGF blockade reduces intra-plaque angiogenesis and macrophage infiltration in atherosclerotic vein graft lesions in ApoE3*Leiden mice. *Sci Rep* 2020; 10(1): 15968, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72992-7>.

108. Varricchi G., Loffredo S., Bencivenga L., Ferrara A.L., Gambino G., Ferrara N., de Paulis A., Marone G., Rengo G. Angiopoietins, vascular endothelial growth factors and secretory phospholipase A₂ in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1928, <https://doi.org/10.3390/jcm9061928>.

109. Ueland T., Akerblom A., Ghukasyan T., Michelsen A.E., Becker R.C., Bertilsson M., Budaj A., Cornel J.H., Himmelmann A., James S.K., Siegbahn A., Storey R.F., Kontny F., Aukrust P., Wallentin L.; PLATO Investigators. ALCAM predicts future cardiovascular death in acute coronary syndromes: insights from the PLATO trial. *Atherosclerosis* 2020; 293: 35–41, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.031>.

110. Komici K., Gnemmi I., Sangiorgi C., Ricciardolo F.L.M., Rinaldi M., Di Stefano A., Eleuteri E. Indexes of angiogenic activation in myocardial samples of patients with advanced chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(12): 766, <https://doi.org/10.3390/medicina55120766>.

111. Marcadet L., Bouredji Z., Argaw A., Frenette J. The roles of

RANK/RANKL/OPG in cardiac, skeletal, and smooth muscles in health and disease. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 903657, <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.903657>.

112. Patel M., Rodriguez D., Yousefi K., John-Williams K., Mendez A.J., Goldberg R.B., Lympopoulos A., Tamariz L.J., Goldberger J.J., Myerburg R.J., Junttila J., Shehadeh L.A. Osteopontin and LDLR are upregulated in hearts of sudden cardiac death victims with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 610282, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.610282>.

113. Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Kuruzov A.V., Sadovski E.V., Maslatov N.A., Stakhneva E.M., Chernyavskii A.M., Ragino Y.I. The influence of calcification factors and endothelial-dysfunction factors on the development of unstable atherosclerotic plaques. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12): 1074, <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121074>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.Ю. Григорьева, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

М.О. Петрова, к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

О.Е. Вилкова, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

К.С. Колосова, к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Д.В. Соловьева, ассистент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Д.С. Кузнецова, к.б.н., заведующий НИЛ молекулярно-генетических исследований университетской клиники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород.

Для контактов: Петрова Марина Олеговна,
e-mail: petrovamarina25@yandex.ru



ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОБЛЕМА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

УДК 614.8

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 13.07.2022

Д.А. Изуткин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

На основании аналитического обзора зарубежных публикаций за период с 2014 по 2021 г. приводятся данные о значимости поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (несбалансированное питание, недостаточная степень двигательной активности, табакокурение, злоупотребление алкоголем). В результате выявлены три основных направления этих исследований: 1) распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди определенных групп населения на определенной географической территории; 2) влияние психоэмоционального состояния индивида на наличие у него тех или иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; 3) социально-психологические и социально-экономические факторы, влияющие на формирование тех или иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом вышеизложенного определяются дальнейшие перспективные тенденции исследования данной проблемы.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; психоэмоциональное состояние; социально-психологические факторы; социально-экономические факторы.

BEHAVIORAL RISK FACTORS AND THE PROBLEM OF CARDIO-VASCULAR DISEASES (REVIEW)

D.A. Izutkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Being based on an analytical review of foreign papers published between 2014 and 2021, the data are presented on the significance of behavioral risk factors for cardiovascular diseases (unbalanced diet, insufficient degree of physical activity, smoking, alcohol abuse). As a result, three main research directions were identified: 1) prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases among certain population groups in a certain geographical area; 2) influence of the psycho-emotional state of the individual on the presence of certain risk factors for cardiovascular diseases; 3) socio-psychological and socio-economic factors influencing the formation of certain risk factors for cardiovascular diseases. Taking into account the foregoing, future promising trends in the study of this problem are determined.

Key words: behavioral risk factors; cardio-vascular diseases; psycho-emotional condition; social and psychological factors; social and economic factors.

ВВЕДЕНИЕ

К факторам риска развития заболеваний принято относить те аспекты поведения человека, его образа жизни, условий окружающей среды (социальных, экологических, культурных), особенностей генетического профиля, которые на основании эпидемиологических доказательств связываются с вероятностью возникновения и развития определенных болезней, предотвращение и коррекция которых признаются важными с медицинской и социально-экономической точек зрения. Отмечается, что «предотвращение рисков, связанных с индивидуальным поведением в сфере здоровья, представляется сегодня одной из важнейших глобальных задач в сфере здравоохранения» [1, 2].

Цель работы — обобщить и проанализировать опубликованные в зарубежной литературе с 2014 по 2021 г. результаты исследований по проблеме поведенческих факторов риска (ПФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди определенных групп населения в различных географических регионах мира.

Анализировались статьи, опубликованные в журналах, входящих в науко-метрические базы данных Web of Science, Scopus, Springer и Pubmed. Выполнен мета-анализ данных зарубежной литературы [2–53] по вопросам значимости и распространенности поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В результате выявлены три основных направления исследований по вышеуказанной проблеме.

1. Распространенность ПФР и проблема ССЗ среди определенных групп населения на определенной географической территории.
2. Влияние психоэмоционального состояния человека на наличие у него тех или иных ПФР ССЗ.
3. Социально-психологические и социально-экономические факторы, влияющие на формирование тех или иных ПФР ССЗ.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В 2019 г. в истории эпидемиологии хронических заболеваний отмечалась важная дата — 70 лет начала проспективных исследований, внесших существенный вклад в понимание социальной этиологии ССЗ; особое внимание было уделено роли образа жизни и конкретных поведенческих факторов — Framingham Heart Study (Фрамингемское исследование) [3–5]. Это позволило:

- 1) идентифицировать факторы, предрасполагающие к ССЗ (в частности, характер питания и степень двигательной активности);
- 2) сформировать новый концептуальный подход к лечению и профилактике ССЗ;

3) инициировать многочисленные эпидемиологические исследования по данной проблеме в различных регионах мира на основе стратификации населения по конкретным половозрастным, профессиональным, этническим, социальным, культурным и другим признакам.

В целом, эти исследования отразили так называемый «эпидемиологический переход» — существенное снижение доли инфекционных заболеваний и увеличение доли хронических заболеваний в структуре причин смертности населения. Это касалось в первую очередь индустриально развитых стран. Однако результаты исследований в последние десятилетия в странах Юго-Восточной Азии отразили аналогичную тенденцию [6].

Изучение тенденций формирования главных поведенческих факторов риска ССЗ (2001–2010) среди трудоспособного населения США [7] показало темпы роста в частности таких ПФР, как табакокурение, избыточный вес и низкий уровень физической активности (НУФА). При этом среди афроамериканского населения преобладал избыточный вес и связанное с ним ожирение; среди белого населения — увеличение распространенности ожирения и НУФА при существенном снижении табакокурения. Таким образом, отмечаются расовые различия распространенности ПФР ССЗ.

Сравнительная оценка распространенности ПФР среди лиц с ССЗ и не имеющих ССЗ была проведена в ряде европейских стран (26 743 респондента в возрастной группе 50 лет и старше). В результате среди лиц с ССЗ выявлена высокая (по сравнению с людьми без ССЗ) доля имеющих избыточную массу тела — 64,3%, ожирение — 21,6% и НУФА — 69,5%, но в то же время в данной группе было незначительное количество курящих и злоупотребляющих алкоголем (в большинстве стран). Тем не менее более половины населения без ССЗ имеет по меньшей мере два ПФР в своем образе жизни. Проблема ПФР ССЗ остается значимой как среди больных ССЗ, так и у здоровых, что требует проведения комплекса профилактических мероприятий среди указанных контингентов населения [8].

Выборочные исследования, проведенные в 2018 г. под патронажем ВОЗ в Китае, Гане, Индии, Мексике, Южной Африке и Российской Федерации, также отразили ПФР ССЗ как серьезную медицинскую и социальную проблему [9].

Изучение распространенности неинфекционных хронических заболеваний и сопутствующих им факторов риска в странах Азиатско-Тихоокеанского региона показало значение четырех основных ПФР: курение, злоупотребление алкоголем, НУФА и нездоровое питание. Негативное влияние указанных факторов усиливается под воздействием таких процессов, как урбанизация, глобализация, малоподвижный образ жизни, ожирение и гипертония [10].

Избыточное потребление сахара и его влияние на смертность от ССЗ изучалось среди взрослого населения США (объем выборки — 11 733) с поправкой на социо-демографические, поведенческие и медицинские характеристики [2]. Также была проведена стратификация с учетом пола, возраста, этничности, уровня образования, уровня физической активности и индекса массы тела. Наблюдение показало существенную взаимосвязь между избыточным потреблением сахара и увеличением риска смертности от ССЗ.

Аналогичные ПФР были идентифицированы как ведущие среди студентов одного из американских колледжей [11].

Регулярная физическая активность снижает вероятность возникновения и развития ССЗ как среди курящих, так и среди некурящих. Тем не менее достаточная степень физической активности среди некурящих должна рассматриваться как наиболее оптимальное условие профилактики ССЗ [12].

Пятилетний период наблюдений за динамикой ПФР среди выборочной группы (3205 респондентов) в Джакарте (Индонезия) показал возрастание распространенности табакокурения, несбалансированного питания и недостаточной степени двигательной активности. Однако этот рост был более характерен для мужского населения. Предсказуемый риск возникновения ССЗ за указанный период времени повысился с 8,4 до 11,3% [13].

Многофакторный (окружающая среда, социальные, поведенческие и генетические факторы) анализ причин острого инфаркта миокарда (ОИМ) в штате Висконсин (США) среди 6198 респондентов (2938 мужчин, 3260 женщин) позволил установить, что в обеих группах совокупность указанных факторов в существенной степени увеличивает вероятность развития ОИМ; соотношение этих факторов меняется в зависимости от возраста; их взаимосвязи снижаются после 65 лет; «вес» генетических факторов был вторичным по сравнению со средовыми, социальными и поведенческими факторами риска [14].

Наблюдение за 491 773 лицами с недостаточным весом в США установило, что они имеют почти на 20% больший риск развития ССЗ по сравнению с теми, у кого вес в пределах нормы. В то же время у лиц с избыточным весом и ожирением риск ССЗ возрастает на 50 и 96% соответственно. В целом, недостаточный вес также может рассматриваться как ФР развития ССЗ [15].

Исследование распространенности ПФР и ряда других условий формирования ССЗ среди группы женщин (12 153 респондента) выявило значение таких характеристик, как пожилой возраст, отягощенная семейная наследственность, недостаточное покрытие медицинских расходов, депрессия, ожирение и низкокалорийное питание. В то же время была установлена корреляция между повышенной степе-

нью двигательной активности женщин пожилого возраста и риском развития ССЗ [16].

Сравнительная оценка факторов окружающей среды, ПФР, образа жизни и социально-экономического статуса в их влиянии на уровень смертности от ССЗ была проведена в США. Анализ показал больший удельный вес факторов образа жизни, ПФР и социально-экономического статуса по сравнению с факторами окружающей среды [17].

Исследовалась вероятность развития определенных ССЗ и связанных с ними неспецифических хронических заболеваний в группе женщин с высокой степенью двигательной активности с диагнозом «ожирение» и в группе женщин с низкой степенью двигательной активности, имеющих нормальный вес. Первая группа в большей степени показала наличие таких соматических ФР ССЗ, как гипертония, высокое содержание холестерина в крови и диабет, однако их присутствие не повышало частоту ССЗ. Авторы исследования делают вывод, что необходимо последующее изучение с целью более достоверного выяснения значения высокой двигательной активности в группе женщин с ожирением и вероятности развития тех или иных неинфекционных хронических заболеваний [18].

В целом, несмотря на некоторые расхождения в оценке влияния характера питания и степени двигательной активности на вероятность развития ССЗ, признается важная роль этих поведенческих факторов как предикторов и факторов риска ССЗ [19–27].

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НА НАЛИЧИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ряд исследований отразил значимость психоэмоционального состояния как фактора, влияющего на формирование ПФР ССЗ. Так, были изучены взаимосвязи хронического стресса, воспринятого стресса и травматического стресса и распространенности ПФР ССЗ в латиноамериканской общине среди женщин 18–74 лет [28]. В качестве объективных предикторов внимание уделялось социодемографическим показателям и биологическим ФР. Результаты показали наличие тесной связи между воспринятым стрессом, травматическим стрессом и высокой распространенностью табакокурения, в то время как хронический стресс более коррелировал с высоким риском ССЗ в исследуемой возрастной группе.

Данные о распространенности кардиометаболического синдрома среди лиц с посттравматическим стрессовым синдромом (ПТСС) были представлены в систематическом обзоре [29]. Прежде всего, обращалось внимание на то, что среди лиц с ПТСС наблюдается более высокий уровень смертности от ССЗ, чем среди остального населения. Кроме этого, кардиометаболический синдром имеет высокую распространенность среди лиц с ПТСС.

Другое исследование по аналогичной проблематике поставило под сомнение существенное влияние ПТСС на частоту кардиометаболического синдрома [30]. Авторы постулируют, что а) ПТСС не является универсальным фактором риска ССЗ; б) ПТСС связано со специфическими образцами поведения и биологическими процессами в организме; в) необходимо новое «поле» исследований, в частности верификация того, что лечение ПТСС действительно способствует ослаблению или предупреждению кардиометаболического синдрома.

Исследования о роли поведенческих образцов во взаимосвязи депрессии, враждебности, частоты ССЗ и смертности [31] показали, что в целом поведенческие факторы оказывают существенное влияние на частоту различных заболеваний и уровень смертности от ССЗ и могут служить объяснением ассоциаций между уровнем смертности, различными психологическими факторами и состояниями человеческого организма. В заключении данного исследования его авторы делают вывод о существенном сочетанном влиянии депрессии и враждебности на смертельные исходы. Среди ПФР была выявлена значительная роль табакокурения и характера питания. Результаты подтвердили ассоциацию между депрессией, враждебностью в их влиянии на уровень смертности от ССЗ и предполагают потенциальную важность поведенческих факторов в объяснении этих взаимосвязей.

Анализ ПФР ССЗ среди больных с ПТСС показал связь между риском развития ССЗ и ПТСС [32]. Изучались три группы основных факторов риска у лиц с ПТСС: биологические (в частности, наличие в анамнезе гипертонии), психологические (невротические состояния, импульсивность, враждебность) и поведенческие (высокая частота табакокурения, НУФА, нездоровое питание, злоупотребление химиопрепаратами). Авторы пришли к выводу, что взаимоотношения между этими группами факторов достаточно сложные и требуют дополнительного изучения. Также указывается на высокую степень распространенности ССЗ среди лиц с ПТСС.

Изучение состояния повышенного беспокойства среди курящих как индикатор развития ССЗ явилось предметом другого исследования [33]. Выяснилось, что состояние повышенного беспокойства, проявляющееся в определенных соматических изменениях, имеет когнитивно-аффективную основу и способствует развитию различных ПФР ССЗ. Результаты показали, что лица с различными ССЗ имеют умеренный или высокий уровень беспокойства, чем без ССЗ. Данное состояние среди курящих усиливается тревогами относительно своего физического благополучия и социального статуса. Ментальный дистресс также способствует снижению общего уровня двигательной активности [34].

Гипотеза о снижении риска развития ССЗ среди лиц, способных выражать позитивные эмоции, на-

шла свое подтверждение [35]. Это изучалось в комплексе биологических, демографических и поведенческих ФР в группах мужчин и женщин. Экспрессивные навыки ассоциируются с меньшим риском развития ССЗ. Связи между экспрессивными навыками и риском развития ССЗ были более выражены в группе мужчин.

В другом наблюдении по изучению комбинированного лечения ожирения (биологический ФР ССЗ) и депрессии отмечается, что эти два состояния часто сопутствуют друг другу и тем самым усиливают риск развития ССЗ [36]. Проверялась гипотеза о более продолжительных положительных исходах комбинированного лечения этих заболеваний одновременно. Было сделано заключение, что комбинированное лечение дает более положительные отдаленные результаты, чем обособленный подход.

ССЗ и депрессия являются наиболее распространенными заболеваниями в современном мире, приводящими к преждевременной смерти и потере социальной дееспособности [37]. При этом отмечается повышенный риск развития ССЗ среди лиц с диагнозом «депрессия» [38]. В свою очередь стресс, беспокойство и депрессия имеют высокую частоту встречаемости среди больных ССЗ [39].

Психосоциальные риски и психосоциальный стресс коррелируют с различными ССЗ [40, 41]. В другом исследовании [42] отмечается, что психосоциальные стрессовые риск-факторы выступают предикторами развития ССЗ независимо от наличия соматических факторов риска. В этом исследовании психосоциальные стрессовые риск-факторы в зависимости от времени их действия и персональной значимости для исследуемых подразделялись на острые, эпизодические и хронические. Состояния пролонгированного переживания психосоциальных стрессовых риск-факторов и склонности к вспышкам необузданного гнева были более характерны для острых психосоциальных стрессовых риск-факторов, в то время как различные формы деструктивного поведения в семьях и на рабочих местах более относились к эпизодическим психосоциальным стрессовым риск-факторам, так же как и устойчивое депрессивное настроение. Стабильные психологические персонифицированные характеристики, такие как, например, паттерн поведения типа «Д» (являющийся одним из ПФР ССЗ), более соотносились с хроническими психосоциальными стрессовыми риск-факторами.

Изучение ассоциации между совокупностью курения, депрессивным синдромом и кальцификацией коронарной артерии [43] позволило установить: 1) сочетание курения и депрессивного синдрома синергически усиливает вероятность развития ССЗ; 2) различные соматические симптомы являются, в первую очередь, следствием депрессивного синдрома.

Качество сна человека (как одно из проявлений

его психосоматического статуса) в совокупности с другими психологическими факторами в контексте проблемы распространенности ССЗ рассматривается как возможность междисциплинарных исследований в этой области [44].

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исследование по вопросам отношения ПФР ССЗ к социально-экономическим, средовым и факторам оздоровительного поведения (проводившееся под патронажем ВОЗ и Мирового банка реконструкции и развития) проходило в 47 странах с низким и средним уровнями социально-экономического развития [45]. В женской популяции ассоциации между безработицей, уровнем грамотности, артериальным давлением, потреблением алкоголя и питанием по европейскому образцу были признаны существенными. В мужской популяции безработица, проживание в урбанизированной среде и потребление алкоголя были идентифицированы как факторы риска ССЗ. Авторы пришли к выводу, что эффективность превентивных программ по профилактике ССЗ в развивающихся странах будет достигнута в случае их реализации в первую очередь среди женского населения.

Изучение связи между социально-экономическим статусом (уровень образования, подушевой доход, доступность различных видов медицинской помощи) и встречаемостью острого инфаркта миокарда среди финского мужского населения позволило установить, что длительные попытки адаптации к неблагоприятной социально-экономической среде повышают вероятность развития острого инфаркта миокарда [46], а социальные и медицинские детерминанты кардиометаболического синдрома будут более достоверно идентифицированы при учете локальных особенностей (социальных, экономических, медицинских), присущих конкретной общине на конкретной географической территории [47].

Социально-экономическое состояние имеет измеримый и выраженный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы. Биологические, поведенческие и психосоциальные факторы риска акцентируют связь между социально-экономическим состоянием и сердечно-сосудистой патологией. Были выделены четыре основных фактора, устойчиво ассоциированных с риском развития ССЗ в развитых странах: уровень подушевого дохода, уровень образования, профессиональный статус и локальные социально-экономические факторы. Интеграция социально-экономических влияний как одного из объективных индикаторов психосоматического благополучия в традиционные риск-прогно-

стические модели с учетом культурных и региональных различий относительно экономического состояния будет способствовать улучшению мониторинга за лицами с высоким социально-экономическим риском [48].

Гипотетическая корреляция между неравенством в доходах и риском развития ССЗ показала, что связанный с этим хронический стресс усиливает значимость других негативных социально-экономических факторов. Тем не менее исследование не подтвердило наличие сильной и устойчивой связи между уровнем доходов и последствиями в виде ССЗ, что требует более многофакторного анализа по изучению данного явления [49].

Различные ФР могут усиливать роль и значимость социально-экономического неравенства среди больных ССЗ. Предположили, что различная подверженность неблагоприятным социально-экономическим условиям и социальной среде, а также такие медицинские ФР, как диабет и гипертония, усиливают социально-экономическое неравенство и способствуют развитию ССЗ [50]. Социальная изоляция в целом также усугубляет как риск развития ССЗ, так и формирования ПФР ССЗ [51].

Изучение распространенности ПФР и социально-экономических предикторов среди беременных сельского населения Южного Непала показало их устойчивую корреляцию. Совокупность низкого образовательного уровня и подушевого дохода ассоциируется с более чем одним ПФР в исследуемой выборке по сравнению с группами, имеющими более высокий прожиточный индекс [52].

Результаты мета-анализа о значимости социально-экономического статуса в развитии ССЗ [53] позволили сделать ряд обобщающих выводов: 1) большинство исследований доказательно подтверждают сильную связь между социально-экономическим статусом и риском ССЗ в развитых странах; 2) имеется необходимость в дополнительных исследованиях, более достоверно подтверждающих связь между социально-экономическими обстоятельствами, формирующимися в начале жизни различных групп населения, их трансформацией в течение всего жизненного цикла трудоспособного населения и более поздней жизни, когда они начинают играть роль в возникновении ССЗ; 3) имеется необходимость в долгосрочных исследованиях по изучению социально-экономических индикаторов, особенно в тех странах, где проблема ССЗ с социальных и медицинских позиций является наиболее значимой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает оставаться актуальной и требует дальнейших исследований. Психоземotionalные факторы

играют существенную роль как специфические модуляторы в усилении или ослаблении негативных поведенческих факторов сердечно-сосудистых заболеваний. Социально-экономический статус индивида/группы выступает объективным фактором в формировании установок в отношении тех или иных образцов поведения касательно собственного здоровья.

В целом, вышеприведенные данные еще раз акцентируют внимание на необходимости выявления «...основных контингентов риска и разработке социальных и профилактических программ, направленных на предотвращение ущербов, связанных с низким уровнем самосохранительного поведения граждан» [1, 11].

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лебедева-Несевря Н.А. Методические вопросы оценки риска, связанного с воздействием поведенческих факторов на здоровье населения. *Анализ риска здоровью* 2016; 2: 10–18. Lebedeva-Nesevrya N.A. Methodical questions on assessment of risk associated with behavioral factors' impact on population health. *Analiz riska zdorov'yu* 2016; 2: 10–18.
2. Yang Q., Zhang Z., Gregg E.W., Flanders W.D., Merritt R., Hu F.B. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174(4): 516–524, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13563>.
3. Andersson C., Johnson A.D., Benjamin E.J., Levy D., Vasan R.S. 70-year legacy of the Framingham heart study. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(11): 687–698, <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0202-5>.
4. Cybulska B., Klosiewicz-Lataszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham heart study after 70 years and the seven countries study after 60 years. *Kardiologia Pol* 2019; 77(2): 173–180, <https://doi.org/10.5603/kp.a2019.0017>.
5. Andersson C., Naylor M., Tsao C.W., Levy D., Vasan R.S. Framingham heart study: IACC focus seminar, 1/8. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(21): 2680–2692, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.059>.
6. Verma M., Kalra S. Epidemiological transition in South-East Asia and its public health implications. *J Pak Med Assoc* 2020; 70(9): 1661–1663.
7. Mendy V., Vargas R. Trends in major risk factors for cardiovascular disease among adults in the Mississippi delta region: Mississippi behavioral risk factor surveillance system, 2001–2010. *Prev Chronic Dis* 2015; 12: E21, <https://doi.org/10.5888/pcd12.140481>.
8. Vassilaki M., Linardakis M., Polk D.M., Philalithis A. The burden of behavioral risk factors for cardiovascular disease in Europe: a significant prevention deficit. *Prev Med* 2015; 81: 326–332, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.09.024>.
9. Ruan Y., Guo Y., Zheng Y., Huang Z., Sun S., Kowal P., Shi Y., Wu F. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 778, <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5653-9>.
10. Low W.-Y., Lee Y.-K., Samy A.L. Non-communicable diseases in the Asia-Pacific region: prevalence, risk factors and community based prevention. *Int J Occup Med Environ Health* 2015; 28(1): 20–26, <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0326-0>.
11. Goldstein C., Xie S., Hawkins M., Hughes J. Reducing risk factors for cardiovascular disease: negative health behaviors in college students. *Emerg Adulthood* 2015; 3(1): 24–36, <https://doi.org/10.1177/2167696814536894>.
12. Teramoto M., Moonie S., Cross C.L., Chino M., Alpert P.T. Association of leisure-time physical activity to cardiovascular disease prevalence in relation to smoking among adult Nevadans. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128424, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128424>.
13. Dewi F., Stenlund H., Hakimi M., Weinehall L. An increase in risk factors for cardiovascular disease in Yogyakarta, Indonesia: a comparison of two cross-sectional surveys. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46(4): 775–785.
14. Gonzales T.K., Yonker J.A., Chang V., Roan C.L., Herd P., Atwood C.S. Myocardial infarction in the Wisconsin longitudinal study: the interaction among environmental, health, social, behavioral and genetic factors. *BMJ Open* 2017; 7(1): e011529.
15. Park D., Lee J., Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease? A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(48): e8769, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008769>.
16. Zhang X.-E., Cheng B., Wang Q., Wan J.J. Association of gender-specific risk factors in metabolic and cardiovascular diseases: an NHANES based cross-sectional study. *J Investig Med* 2018; 66(1): 22–31, <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000434>.
17. Al-Hamdan A.Z., Preetha P.P., Al-Hamdan M.Z., Crosson W.L., Albashaireh R.N. Reconnoitering the linkage between cardiovascular disease mortality and long-term exposure to outdoor environmental factors in the USA using remotely-sensed data. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2018; 53(9): 809–818, <https://doi.org/10.1080/10934529.2018.1445083>.
18. Pharr J.R., Coughenour C.A., Bungum T.J. An assessment of the relationship of physical activity and chronic diseases/conditions between active/obese and sedentary/normal weight American women in a national sample. *Public Health* 2018; 156: 117–123, <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.12.013>.
19. Chan Y.Y., Sooryanarayana R., Mohamad Kasim N., Lim K.K., Cheong S.M., Kee C.C., Lim K.H., Omar M.A., Ahmad N.A., Mohd Hairi N.N. Prevalence and correlates of physical inactivity among older adults in Malaysia: findings from the National Health and Morbidity Survey (NHMS) 2015. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 81: 74–83, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.11.012>.
20. Arocha Rodulfo J.I. Sedentary lifestyle: a disease from XXI century. *Clin Invest Arterioscler* 2019; 31(5): 233–240.
21. Lavie C.J., Ozemek C., Carbone S., Katzmarzyk P.T., Blair S.N. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res* 2019; 124(5): 799–815, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>.
22. Khoury S.R., Evans N.S., Ratchford E.V. Exercise as medicine. *Vasc Med* 2019; 24(4): 371–374, <https://doi.org/10.1177/1358863X19850316>.

23. Zhang J., Xu L., Li J., Sun L., Qin W. Association between obesity-related anthropometric indices and multimorbidity among older adults in Shandong, China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10(5): e036664, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036664>.
24. Shariff Ghazali S., Seman Z., Zainuddin N.H., Omar M.A., Sooryanarayana R., Ariaratnam S., Mohd Tohit N., Ho B.K., Krishnapillai A.D., Zainal Abidin S.I. Prevalence and factors associated with multimorbidity among older adults in Malaysia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2021; 11(10): e052126, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052126>.
25. Banerjee S., Kumar P., Srivastava S., Banerjee A. Association of anthropometric measures of obesity and physical activity with cardiovascular diseases among older adults: evidence from a cross-sectional survey, 2017–18. *PLoS One* 2021; 16(12): e0260148, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260148>.
26. Srivastava S., Joseph K.J.V., Dristhi D., Muhammad T. Interaction of physical activity on the association of obesity-related measures with multimorbidity among older adults: a population-based cross-sectional study in India. *BMJ Open* 2021; 11(5): e050245, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050245>.
27. Wojda A., Janczy A., Malgorzewicz S. Mediterranean, vegetarian and vegan diets as practical outtakes of EAS and ACC/AHA recommendations for lowering lipid profile. *Acta Biochim Pol* 2021; 68(1): 41–48, https://doi.org/10.18388/abp.2020_5515.
28. Gallo L.C., Roesch S.C., Fortmann A.L., Carnethon M.R., Penedo F.J., Perreira K., Birnbaum-Weitzman O., Wassertheil-Smoller S., Castañeda S.F., Talavera G.A., Sotres-Alvarez D., Daviglus M.L., Schneiderman N., Isasi C.R. Associations of chronic stress burden, perceived stress, and traumatic stress with cardiovascular disease prevalence and risk factor in the Hispanic community health study/study Latinos sociocultural ancillary study. *Psychosom Med* 2014; 76(6): 468–475, <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000069>.
29. Rosenbaum S., Stubbs B., Ward P.B., Steel Z., Lederman O., Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2015; 64(8): 926–933, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.04.009>.
30. Koenen K.C., Sumner J.A., Gilsanz P., Glymour M.M., Ratanatharathorn A., Rimm E.B., Roberts A.L., Winning A., Kubzansky L.D. Post-traumatic stress disorder and cardio-metabolic disease: improving causal inference to inform practice. *Psychol Med* 2017; 47(2): 209–225, <https://doi.org/10.1017/S0033291716002294>.
31. Appleton K.M., Woodside J.V., Arveiler D., Haas B., Amouyel P., Montaye M., Ferrieres J., Ruidavets J.B., Yarnell J.W., Kee F., Evans A., Bingham A., Ducimetiere P., Patterson C.C.; PRIME study group. A role for behavior in the relationship between depression and hostility and cardiovascular disease incidence, mortality and all-cause mortality: the prime study. *Ann Behav Med* 2016; 50(4): 582–591, <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9784-x>.
32. Sagud M., Jaksic N., Vuksan-Cusa B., Loncar M., Loncar I., Peles A.M., Milicic D., Jakovljevic M. Cardiovascular disease risk factors in patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): a narrative review. *Psychiatr Danub* 2017; 29(4): 421–430.
33. Farris S.G., Abrantes A.M. Anxiety sensitivity in smokers with indicators of cardiovascular disease. *Psychol Health Med* 2017; 22(8): 961–968, <https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1300672>.
34. Sciamanna C.N., Smyth J.M., Doerksen S.E., Richard B.R., Kraschewski J.L., Mowen A.J., Hickerson B.D., Rovniak L.S., Lehman E.B., Yang C. Physical activity mode and mental distress in adulthood. *Am J Prev Med* 2017; 52(1): 85–93.
35. Tuck N.L., Adams K.S., Pressman S.D., Consedine N.S. Greater ability to express positive emotion is associated with lower projected cardiovascular disease risk. *J Behav Med* 2017; 40(6): 855–863, <https://doi.org/10.1007/s10865-017-9852-0>.
36. Faulconbridge L.F., Driscoll C.F.B., Hopkins C.M., Bailer Benforado B., Bishop-Gilyard C., Carvajal R., Berkowitz R.I., DeRu-beis R., Wadden T.A. Combined treatment for obesity and depression: a pilot study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26(7): 1144–1152, <https://doi.org/10.1002/oby.22209>.
37. Baghai C.T., Varallo-Bedarida G., Born C., Häfner S., Schüle C., Eser D., Zill P., Manook A., Weigl J., Jooyandeh S., Nothdurfter C., von Schacky C., Bondy B., Rupprecht R. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6): 1740, <https://doi.org/10.3390/ijms19061740>.
38. Piworiski J., Piworiska A., Jelrusic P., Stokwiszewski J., Rutkowski M., Bandosz P., Drygas W., Zdrojewski T. Depressive symptoms and cardiovascular diseases in the adult Polish population. Results of the NATPOL2011 study. *Kardiologia Pol* 2019; 77(1): 18–23, <https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0213>.
39. Chauvet-Gelinier J.C., Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: a major challenge for cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med* 2017; 60(1): 6–12.
40. Frasure-Smith N., Lesperance F. Psychosocial risks and CVD. *Can J Cardiol* 2017; 6(15).
41. Hagstrom E., Norlund F., Stebbins A., Armstrong P.W., Chiswell K., Granger C.B., Lopez-Sendon J., Pella D., Soffer J., Sy R., Wallentin L., White H.D., Stewart R.A.H., Held C. Psychosocial stress and major cardio-vascular events in patients with stable cardio-heart disease. *J Intern Med* 2018; 283(1): 83–92.
42. Ludwig K., Lukaschek K., Kuhn B. Psychosocial risk factors for myocardial infarction. *Actuelle Kardiologie* 2015; 4(6): 362–365.
43. Carroll A.J. Ms., Auer R., Colangelo L.A., Carnethon M.R., Jacobs D.R. Jr., Stewart J.C., Widome R., Carr J.J., Liu K., Hitsman B. Association of the interaction between smoking and depressive symptom clusters with coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Dual Diagn* 2017; 13(1): 43–51, <https://doi.org/10.1080/15504263.2017.1287455>.
44. Hall M., Brindle R.C., Buysse D.J. Sleep and cardiovascular disease: emerging opportunities for psychology. *Am Psychol* 2018; 73(8): 994–1006, <https://doi.org/10.1037/amp0000362>.
45. Sun L.-Y., Lee E.-W., Zahra A., Park J.H. Risk factors of cardiovascular disease and their related socio-economical, environmental and health behavioral factors: focused on low-middle income countries. *Iran J Public Health* 2015; 44(4): 435–444.
46. Mujahid M.S., James S.A., Kaplan G.A., Salonen J.T. Socioeconomic position, John Henryism and incidence of acute myocardial infarction in Finnish men. *Soc Sci Med* 2017; 173: 54–62, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.11.034>.
47. Puckrein G.A., Egan B.M., Howard G. Social and medical determinants of cardio-metabolic health: the big picture. *Ethn Dis* 2015; 25(4): 521–524.
48. Schultz W.M., Kelli H.M., Lisko J.C., Varghese T., Shen J.,

Sandesara P., Quyyumi A.A., Taylor H.A., Gulati M., Harold J.G., Mieres J.H., Ferdinand K.C., Mensah G.A., Sperling L.S. Socio-economic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation* 2018; 137(20): 2166–2178, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652>.

49. Adjaye-Gbewonyo K., Kawachi I., Subramanian S.V., Avendaño M. Income inequality and cardiovascular disease risk factors in a highly unequal country: a fixed effects analysis from South Africa. *Int J Equity Health* 2018; 17(1): 31, <https://doi.org/10.1186/s12939-018-0741-0>.

50. Hussein M., Diez Roux A.V., Mujahid M.S., Hastert T.A., Kershaw K.N., Bertoni A.G., Baylin A. Unequal exposure or unequal vulnerability? Contributions of neighborhood conditions and cardiovascular risk factors to socioeconomic inequality in incident cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2018; 187(7): 1424–1437, <https://doi.org/10.1093/aje/kwx363>.

51. Grippo A.J., Scotti M.L., Wardwell J., McNeal N., Bates S.L., Chandler D.L., Ihm E., Jadia N. Cardiac and behavioral effects of so-

cial isolation and experimental manipulation of autonomic balance. *Auton Neurosci* 2018; 214: 1–8.

52. Paudel R., Lee K., Singh J.K., Yoo S.J., Acharya D., Kadel R., Adhikari S., Paudel M., Mahotra N. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases and associated socio-economic factors among pregnant women in a rural area in Southern Nepal. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1): 484, <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2122-5>.

53. De Mestral C., Stringhini S. Socioeconomic status and cardiovascular disease: an update. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(11): 115, <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0917-z>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Д.А. Изуткин, д. филос. н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Изуткин Дмитрий Анатольевич,
e-mail: dan55@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ «РАСПАДАЕМОСТЬ» И «ПРОЧНОСТЬ НА РАЗДАВЛИВАНИЕ» (НА ПРИМЕРЕ ТАБЛЕТОК БИСОПРОЛОЛА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ)

УДК 615.1

3.4.3. — организация фармацевтического дела

**О. В. Жукова, Е. В. Грубова, М. А. Будникова, Е. Е. Галкина, Д. С. Малыгина, Н. А. Дубовская,
Н. Н. Чеснокова, М. А. Коннова**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель работы — оценить фармакопейные требования к контролю качества таблеток бисопролола, 5 мг, различных производителей по показателям «Распадаемость» и «Прочность на раздавливание».

Материалы и методы. Исследовали таблетированные формы бисопролола в дозировке 5 мг, представленные на российском фармацевтическом рынке (19 наименований).

Испытания таблеток проводили в соответствии с общими фармакопейными статьями «Распадаемость таблеток и капсул», «Прочность таблеток на раздавливание» и «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Показатели прочности и диаметра таблеток представляли как среднее, стандартное отклонение, медиана, максимальное значение, минимальное значение. Для оценки масштабов вариации использовали относительные показатели вариации, которые измеряют изменчивость значений признака в относительном выражении по сравнению со средним уровнем. Для оценки относительных размеров вариации определяли коэффициент вариации и коэффициент осцилляции.

Результаты. Наименьшую прочность на сжатие имели таблетки Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), — $38,60 \pm 5,32$ Н, а наибольшую — таблетки Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия), — $136,80 \pm 5,67$ Н. Диаметр исследуемых таблеток находился в интервале 5–9 мм. Наименьшим диаметром обладали таблетки Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия), $5,39 \pm 0,04$ мм, а наибольшим — таблетки Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия), $8,29 \pm 0,13$ мм. Статистический анализ показателя прочности на сжатие для исследуемых таблеток, заключающийся в расчете коэффициента вариации и коэффициента осцилляции, показал, что значения коэффициента вариации для всех лекарственных препаратов составили менее 33%. Это позволяет утверждать, что совокупность данных является однородной. Наименьший показатель C_v соответствует таблеткам Бисопролол, ООО «Озон фарм» (Россия), — 2,94%. Наименьший коэффициент осцилляции (V_R), демонстрирующий процентное отношение размаха большего значения и меньшего к среднему значению выборки, соответствует также таблеткам Бисопролол, ООО «Озон фарм» (Россия), — 9,17%.

Заключение. Тесты распадаемости и прочности на раздавливание для таблеток бисопролола различных производителей в дозировке 5 мг показали соответствие фармакопейным требованиям.

Ключевые слова: бисопролола фумарат; прочность на раздавливание; распадаемость; вспомогательные вещества.

EFFECT OF EXCIPIENTS ON "DECOMPOSITION" AND "CRUSH STRENGTH" (AS EXEMPLIFIED BY BISOPROLOL TABLETS FROM DIFFERENT MANUFACTURERS)

O. V. Zhukova, E. V. Grubova, M. A. Budnikova, E. E. Galkina, D. S. Malygina, N. A. Dubovskaya, N. N. Chesnokova, M. A. Konnova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The purpose of the study is to evaluate the pharmacopoeial requirements for quality control of bisoprolol tablets, 5 mg, of various manufacturers in terms of "Disintegration" and "Crushing strength".

Materials and methods. We studied the tablet forms of bisoprolol at a dosage of 5 mg, presented on the Russian pharmaceutical market (19 items). The tablets were tested in accordance with the General Pharmacopoeia articles "Disintegration of tablets and capsules", "Crushing strength of tablets" and "Dissolution for solid dosage forms". The strength and diameter of the tablets were presented as the mean, standard deviation, median, maximum value, minimum value. To assess the scale of variation, relative variation indicators were used, they measure the variability of trait values in relative terms compared to an average level. To assess the relative size of the variation, the coefficient of variation and the coefficient of oscillation were determined.

Results. Bisogamma tablets, Verwag Pharma GmbH and Co.KG (Germany) had the lowest compressive strength — 38.60 ± 5.32 N, and the highest one — Bisoprolol Avexima tablets, OAO Irbit'sky Chemical Pharmaceutical Plant (Russia) — 136.80 ± 5.67 N. The diameter of the studied tablets was in the range of 5–9 mm. Bisoprolol-Teva tablets, Teva LLC (Russia), 5.39 ± 0.04 mm, had the smallest diameter, and Biol tablets, Salyutas Pharma GmbH (Germany), 8.29 ± 0.13 mm, had the largest diameter. Statistical analysis of the compressive strength index for the studied tablets, consisting in calculating the coefficient of variation and the coefficient of oscillation, showed that the values of the coefficient of variation for all drugs were less than 33%. This can allow us to state that the data set is homogeneous. The lowest C_v value corresponds to Bisoprolol tablets, Ozon Pharm LLC (Russia), — 2.94%. The smallest oscillation coefficient (V_R), showing the percentage of the range of a larger value and a smaller one to the average value of the sample, also corresponds to Bisoprolol tablets, Ozon Pharm LLC (Russia), — 9.17%.

Conclusion. Disintegration and crushing strength tests for Bisoprolol tablets of various manufacturers at a dosage of 5 mg showed compliance with the pharmacopoeial requirements.

Key words: bisoprolol fumarate; crushing strength; disintegration; excipients.

ВВЕДЕНИЕ

Для таблеток как твердой лекарственной формы первым этапом на пути к растворению является их распад на гранулы или первичные частицы порошка — дезинтеграция. Непосредственные фармакопейные требования к контролю качества лекарственной формы «Таблетки» приведены в ОФС.1.4.1.0015.15 [1]. Среди прочих указаны «Прочность на раздавливание» и «Распадаемость».

В числе испытаний в ОФС «Таблетки» показатель «Прочность на раздавливание» указан в Государственной фармакопее 14-го издания (ГФ XIV) впервые, что означает, что данный показатель обязателен для включения в общую фармакопейную статью (ОФС) или нормативную документацию. В ГФ XIII содержится ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» (была введена впервые), где данный показатель отнесен к показателям, которые контролируются при производстве. Определение и нормирование механической прочности необходимо как в условиях промышленного производства, так и для обеспечения потребительских свойств. Испытание

позволяет определить устойчивость таблеток к давлению при заданных условиях путем измерения силы, необходимой для их разрушения.

Все таблетки должны пройти тест на распадаемость, который проводится *in vitro* с использованием аппарата для испытания на дезинтеграцию.

Таблетки считаются распавшимися, если на сите не остается фрагментов (кроме фрагментов оболочки) или если частицы остаются, то они мягкие, без твердой сердцевины.

Факторы, влияющие на дезинтеграцию таблеток: используемая среда, температура тестовой среды, природа препарата, наполнитель, используемый в рецептуре препарата, тип и концентрация связующего вещества, тип и количество дезинтегранта, включая способ введения, наличие избыточного количества веществ, способствующих скольжению.

Поскольку растворение препарата из фрагментированной таблетки частично или полностью контролирует появление препарата в системной циркуляции, дезинтеграция используется как руководство для составителя рецептуры при подготовке оптимальной формулы таблеток и как тест внутрипро-

цессного контроля для обеспечения однородности от партии к партии.

Цель данной работы заключалась в оценке фармакопейных требований к контролю качества таблеток бисопролола, 5 мг, различных производителей по показателям «Распадаемость» и «Прочность на раздавливание».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования являлись таблетированные формы бисопролола, 5 мг, представленные на российском фармацевтическом рынке различными производителями (табл. 1).

Испытание на распадаемость таблеток проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» [1]. Тест выполнялся с использованием ручного тестера распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия). В качестве среды была использована вода очищенная. Время проведения анализа: 30 мин

для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Температура $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Частота 28–32 цикла в минуту. Образец считался полностью распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки, находящихся на сетке, не было никакого остатка или остаток представлял собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. При этом наличие такого остатка должно быть оговорено в фармакопейной статье или нормативной документации.

Прочность таблеток на раздавливание испытывали с использованием тестера прочности ТВН30 MD Tablet Hardness Tester (Erweka, Германия) в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание». Количество таблеток в тесте — 10 штук [2].

Таблетки круглой формы, в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15, должны иметь прочность не ниже значений, приведенных в таблице 2, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Таблица 1

Торговые наименования таблеток бисопролола, 5 мг, используемых в сравнительном анализе

№	Торговое наименование, производитель	Серия	Срок годности
1	Конкор, Мерк КГАА (Германия)	A15431	05.2026
2	Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия)	KK0469	12.2023
3	Бипрол, ООО «Хемофарм» (Россия)	0151120	11.2023
4	Бисопролол-Акрихин, «Юником Лабораториз Лтд» (Индия)	BBFM20003	11.2023
5	Бисопролол, ООО «Озон фарм» (Россия)	010621	11.2023
6	Бисопролол Алкалоид, Алкалоид АД Скопье (Республика Северная Македония)	1070272	10.2023
7	Нипертен, ООО «КРКА-РУС» (Россия)	53600920	09.2022
8	Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия)	20121	01.2023
9	Коронал, Санека Фармасьютикалс (Словацкая Республика)	3100521	04.2024
10	Бисопролол Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия)	050421	05.2024
11	Бисопролол, ЗАО «Биоком» (Россия)	0451220	12.2023
12	Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)	20L082	11.2023
13	Бисопролол, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь)	41620821	08.2023
14	Бисопролол-Вертекс, АО «Вертекс» (Россия)	49052	05.2023
15	Бисопролол-Прана, ООО «Пранафарм» (Россия)	520721	07.2024
16	Бидоп, АО «Гедеон Рихтер-РУС» (Россия)	1141220	12.2023
17	Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия)	180221	02.2023
18	Бисопролол, АО «Рафарма» (Россия)	200221	02.2023
19	Бисопролол, ООО «Изварино Фарма» (Россия)	040521	04.2023

Таблица 2

Минимально допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток (данные носят рекомендательный характер)

Диаметр, мм	6	7	8	9	10	11	12	13
Прочность, Н	30	30	30	30	40	40	50	50

Испытание для оценки кинетики растворимости таблеток проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [3, 4]. Тест растворения выполнялся на установке для растворения ERWEKA DT60 (Германия). В качестве среды использовалась дистиллированная вода. Таблетки помещали в установку для растворения, в предварительно подогретую среду для растворения (37–40°C) объемом 500 мл при скорости вращения корзинки 50 об/мин. Через 5, 10, 15, 20, 30, 40 мин после начала анализа пипеткой (шприцом) отбирали пробу раствора (5 мл).

Значение адсорбции каждого раствора определяли на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Japan), исследовали пик при длине волны 224 нм. В качестве раствора сравнения брали среду растворения.

Статистические расчеты были произведены с применением MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA). Показатели прочности (Н) и диаметра (мм) таблеток представляли как среднее стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение), медиану (Me), максимальное значение, минимальное значение.

Для оценки масштабов вариации использовали относительные показатели вариации, которые измеряют изменчивость значений признака в относительном выражении по сравнению со средним уровнем. Для оценки относительных размеров вариации использовали коэффициент вариации и коэффициент осцилляции. Коэффициент осцилляции (V_R) — процентное отношение размаха вариации к среднему значению выборки:

$$V_R = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{\bar{x}},$$

где $x_{\max}$ — максимальное значение признака в анализируемой выборке;

$x_{\min}$ — минимальное значение признака в анализируемой выборке;

$\bar{x}$ — среднее значение анализируемой выборки.

Коэффициент вариации (C_V) определяется через соотношение среднего квадратического отклонения (σ) и среднего значения выборки ($\bar{X}$):

$$C_V = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100\%.$$

Величина коэффициента вариации характеризует степень однородности признаков совокупности. Чем больше данный коэффициент, тем больше разброс значений признаков вокруг среднего значения, тем менее однородна совокупность по своему составу. Под однородными данными понимается некоторый уровень их рассеяния, при котором рассчитываемые статистические показатели (среднее, дисперсия) будут давать надежную и качественную характеристику анализируемой совокупности. В статистике принято считать, что если значение коэффициента вариации

менее 33%, то совокупность данных является однородной, если более 33%, то неоднородной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тест распадаемости для таблеток бисопролола в дозировке 5 мг, представленных на российском фармацевтическом рынке различными производителями, показал соответствие фармакопейным требованиям. Большинство таблеток полностью распадались в диапазоне от 2 до 7 мин (табл. 3).

Таблетки Бисопролола Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия) распадались в течение 12 мин. Таблетки Бисопролола ООО «Озон фарм» (Россия) распадались за 10 мин, но оставалась липкая оболочка, которая полностью растворялась в течение 20 мин. Данные обстоятельства связаны с качественным и количественным составом вспомогательных веществ.

На следующем этапе была оценена прочность таблеток бисопролола, 5 мг, на сжатие (табл. 4).

Наименьшую прочность на сжатие имели таблетки Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия) — 38,60±5,32 Н, а наибольшую — таблетки Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия) — 136,80±5,67 Н.

При этом диаметр исследуемых таблеток находился в интервале от 5 до 9 мм. Наименьший диаметр был у таблеток Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия) — 5,39±0,04 мм, а наибольший — у таблеток Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия) — 8,29±0,13 мм. Согласно рекомендуемым требованиям ГФ XIV по показателю «Допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток», все исследуемые таблетки соответствуют требованиям.

Анализ состава вспомогательных веществ таблеток бисопролола, 5 мг, различных производителей показал, что наибольшее количество вспомогательных веществ, выполняющих роль наполнителя, представлено в таблетках Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия): целлюлоза микрокристаллическая — 51,53% от массы таблетки, лактозы моногидрат — 28,76%, крахмал кукурузный — 10,16%. В данных таблетках в качестве дезинтегранта представлен кросповидон в количестве 3,05% от массы. Также дезинтегрантом является кукурузный крахмал.

В таблетках Бисопролол ООО «Озон фарм» (Россия) наполнители представлены лактозой моногидратом — 69,67%, целлюлозой микрокристаллической (МКЦ-101) — 17,54%. Кроме того, в составе представлен прежелатинизированный крахмал в количестве 1,22%, выполняющий роль дезинтегранта и связывающего вещества.

Высокое количественное содержание наполнителей (87,21% в сумме) в таблетках Бисопролол ООО «Озон фарм» (Россия). Присутствие прежелатинизированного крахмала объясняет более длительный распад табле-

Таблица 3

Результаты теста распадаемости для таблеток бисопролола, 5 мг, различных производителей

№	Торговое наименование, производитель	Результат
1	Конкор, Мерк КГА (Германия)	Соответствует (4 мин)
2	Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия)	Соответствует (4 мин)
3	Бипрол, ООО «Хемофарм» (Россия)	Соответствует (4 мин)
4	Бисопролол-Акрихин, «Юником Лабораториз Лтд» (Индия)	Соответствует (6 мин)
5	Бисопролол, ООО «Озон фарм» (Россия)	Соответствует (20 мин)
6	Бисопролол Алкалоид, Алкалоид АД Скопье (Республика Северная Македония)	Соответствует (3 мин)
7	Нипертен, ООО «КРКА-РУС» (Россия)	Соответствует (2 мин)
8	Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия)	Соответствует (12 мин)
9	Коронал, Санека Фармасьютикалс (Словацкая Республика)	Соответствует (5 мин)
10	Бисопролол Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия)	Соответствует (7 мин)
11	Бисопролол, ЗАО «Биоком» (Россия)	Соответствует (4 мин)
12	Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия)	Соответствует (3 мин)
13	Бисопролол, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь)	Соответствует (2 мин)
14	Бисопролол-Вертекс, АО «Вертекс» (Россия)	Соответствует (2 мин)
15	Бисопролол-Прана, ООО «Пранафарм» (Россия)	Соответствует (3 мин)
16	Бидоп, АО «Гедеон Рихтер-РУС» (Россия)	Соответствует (2 мин)
17	Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия)	Соответствует (3 мин)
18	Бисопролол, АО «Рафарма» (Россия)	Соответствует (2 мин)
19	Бисопролол, ООО «Изварино Фарма» (Россия)	Соответствует (3 мин)

ток (в течение 10 мин) и наличие липкой массы, которая полностью растворялась в последующие 20 мин. Распад за 12 мин и самый высокий показатель прочности на сжатие у Бисопролола Авексима ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия) объясняются содержанием наполнителей в количестве 90,47% от массы таблетки.

Механическая прочность таблетки позволяет определить потенциал сцепления соответствующего материала, и эта информация полезна при выборе вспомогательных веществ. Слишком сильная связь может препятствовать быстрой дезинтеграции и последую-

щему растворению лекарственного средства. Слабые характеристики связи ограничивают выбор и/или долю вспомогательных веществ, таких как улучшающих скольжение, которые используются в рецептуре.

Также в ходе исследования были оценены степень разброса (дисперсии) и асимметрия данных прочности для исследуемых таблеток. Графически результаты анализа представлены в виде диаграммы размаха (рис. 1).

Такой вид диаграммы в удобной форме показывает медиану, среднее значение, нижний и верхний квар-

Таблица 4

Результаты оценки прочности таблеток бисопролола, 5 мг, на сжатие

№ п/п	Торговое наименование	$\bar{x}$	σ	$x_{\max}$	$x_{\min}$	Me	$C_v, \%$	$V_R, \%$
1	Конкор, Мерк КГаА (Германия)	72,87	3,40	78,00	68,00	72,50	4,66	13,70
2	Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия)	62,80	5,18	71,00	58,00	62,00	8,25	20,70
3	Бисопролол-Акрихин, «Юником Лабораториз Лтд» (Индия)	114,20	4,94	124,00	108,00	113,00	4,32	14,01
4	Бипрол, ООО «Хемофарм» (Россия)	81,40	3,37	88,00	78,00	80,00	4,14	12,29
5	Бисопролол, ООО «Озон фарм» (Россия)	109,00	3,21	115,00	105,00	108,00	2,94	9,17
6	Бисопролол Алкалоид, Алкалоид АД Скопье (Республика Северная Македония)	94,50	7,17	103,00	84,00	95,00	7,59	20,11
7	Нипертен, ООО «КРКА-РУС» (Россия)	78,70	3,20	82,00	73,00	80,00	4,06	11,40
8	Коронал, Санек Фармасьютикалс (Словацкая Республика)	72,50	4,35	78,00	65,00	74,00	6,00	17,93
9	Бисопролол Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия)	86,80	5,69	99,00	81,00	85,00	6,56	20,74
10	Бисопролол, ЗАО «Биоком» (Россия)	106,40	6,04	112,00	94,00	109,00	5,68	16,92
11	Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия)	136,80	5,67	144,00	126,00	137,50	4,15	13,16
12	Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)	38,60	5,32	52,00	32,00	38,00	13,77	51,81
13	Бисопролол, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь)	55,20	7,63	67,00	43,00	53,00	13,82	43,48
14	Бисопролол-Вертекс, АО «Вертекс» (Россия)	79,70	4,00	85,00	70,00	80,00	5,02	18,82
15	Бисопролол-Прана, ООО «Пранафарм» (Россия)	107,11	13,30	121,00	78,00	109,00	12,42	40,15
16	Бидоп, АО «Гедеон Рихтер-РУС» (Россия)	93,90	6,33	109,00	85,00	94,00	6,74	25,56
17	Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия)	109,25	10,77	125,00	96,00	104,50	9,86	26,54
18	Бисопролол, АО «Рафарма» (Россия)	105,00	9,17	122,00	93,00	102,00	8,73	24,62
19	Бисопролол, ООО «Изварино Фарма» (Россия)	55,40	6,87	64,00	46,00	57,00	12,40	32,49

Примечания: $\bar{x}$ — среднее значение; σ — стандартное отклонение; $x_{\max}$ — максимальное значение; $x_{\min}$ — минимальное значение; Me — медиана; C_v — коэффициент вариации; V_R — коэффициент осцилляции.

тили, минимальное и максимальное значение выборки и выбросы. Диаграмма позволяет визуально сравнивать одно распределение с другим.

Оригинальный препарат бисопролола, Конкор, Мерк КГаА (Германия) характеризовался прочностью на раздавливание в размере $72,87 \pm 3,40$ Н (см. рис. 1). Наименьшей прочностью на раздавливание обладали таблетки Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), их среднее значение прочности на сжатие было в 1,89 раза ниже в сравнении со средним значением для таблеток Конкор, Мерк КГаА (Германия). Данное различие было статистически значи-

мым. Наибольшей прочностью на раздавливание обладали таблетки Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия).

Статистический анализ показателя прочности на сжатие для исследуемых таблеток, заключающийся в расчете коэффициента вариации и коэффициента осцилляции, показал, что значения коэффициента вариации для всех лекарственных препаратов составили менее 33% (см. табл. 4), что позволяет утверждать, что совокупность данных является однородной. При этом наименьший показатель C_v соответствует таблеткам Бисопролол,

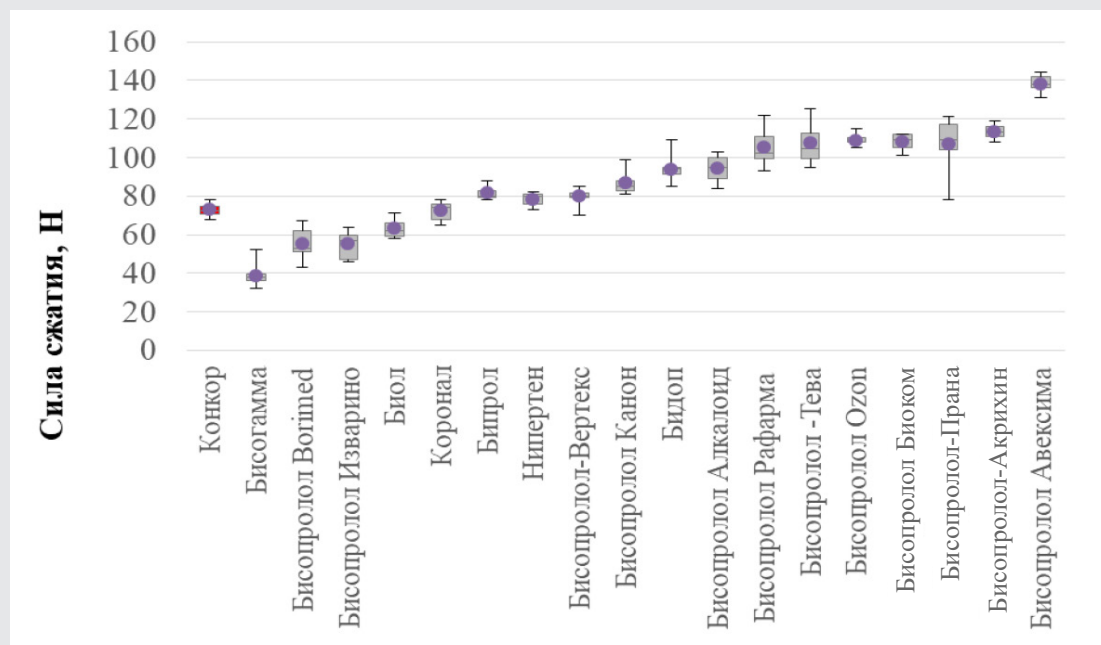


Рис. 1. Диаграмма размаха показателя прочности для таблеток бисопролола, 5 мг, различных производителей

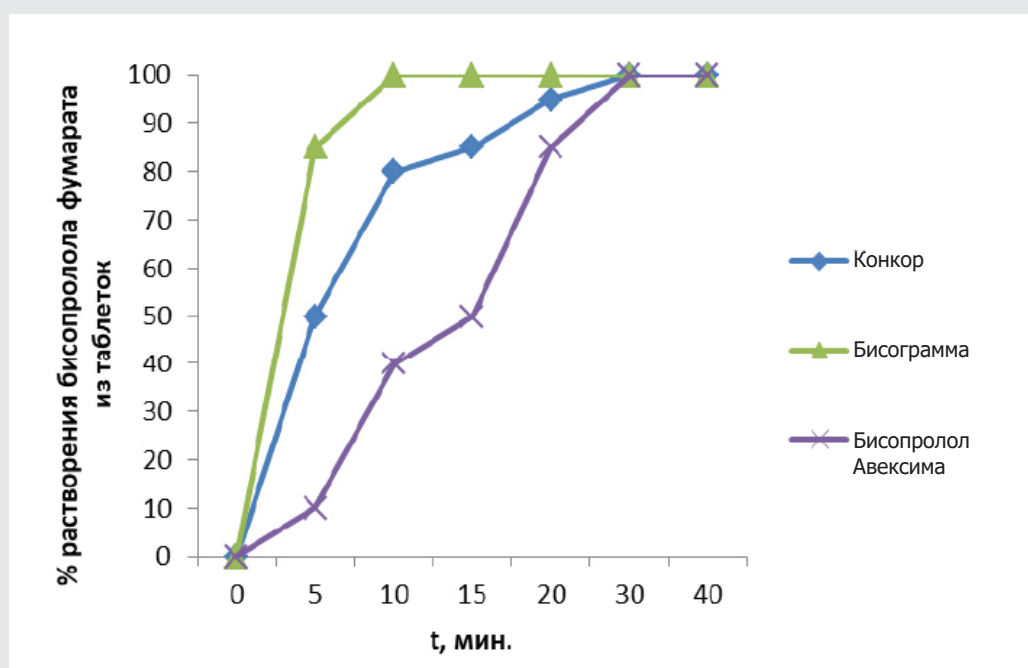


Рис. 2. Профили высвобождения бисопролола из таблеток в водной среде (рН 4,55)

ООО «Озон фарм» (Россия), — 2,94%, а наибольший — таблеткам Бисопролол, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь), — 13,82%. Наименьший коэффициент осцилляции V_R (демонстрирующий процентное отношение размаха большего значения и меньшего к среднему значению выборки) соответствует также таблеткам Бисопролол ООО «Озон фарм» (Россия), — 9,17%, а наибольший — таблеткам Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), — 51,81%.

На следующем этапе исследования провели тест сравнительной кинетики растворения для препаратов бисопролола, наиболее отличающихся по показателю прочности от референтного препарата (Конкор, 5 мг).

Сравнивали скорость высвобождения активного вещества из препаратов Конкор (Мерк КГаА, Германия), Бисогамма, Бисопролол Авексима (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия), содержащих 5 мг бисопролола фумарата.

Концентрация высвободившегося действующего вещества из референтного препарата (Конкор) составила 0,0225 мг/мл на 30-й минуте исследования, что было принято за полное (100%) высвобождение препарата. Время высвобождения заявленного количества бисопролола из исследуемых препаратов (Бисогамма, Бисопролол Авексима) составило 10 и 30 мин соответственно.

85% от заявленного количества действующего вещества высвободилось для референтного препарата (Конкор) в течение 15 мин, для Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), — в течение 5 мин, для Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия), — в течение 20 мин.

Поскольку бисопролол вследствие высокой растворимости относится к I классу согласно биофармацевтической классификационной системе, то растворение 85% и более от номинального количества действующего вещества для сравниваемых лекарственных препаратов позволяет утверждать о сопоставимости профилей их растворения без дальнейшей математической обработки данных [5]. Таким образом, можно говорить, что для Бисогаммы, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), и референтного препарата Конкор, Мерк КГаА (Германия), профили растворения сопоставимы, а для Бисопрола Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия), — отличаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ таблеток бисопролола в дозировке 5 мг, представленных на российском фармацевтическом рынке различными производителями, показал, что результаты теста распадаемости соответствуют фармакопейным требованиям для всех анализиру-

емых лекарственных препаратов. Согласно рекомендуемым требованиям Государственной фармакопеи XIV издания, по показателю «Допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток» все исследуемые таблетки соответствуют требованиям. Наименьшую прочность на сжатие имели таблетки Бисогамма, Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), — $38,60 \pm 5,32$ Н, а наибольшую — таблетки Бисопролол Авексима, ОАО «Ирбитский химфармзавод» (Россия), — $136,80 \pm 5,67$ Н. При этом диаметр исследуемых таблеток находился в интервале от 5 до 9 мм. Наименьшим диаметром обладали таблетки Бисопролол-Тева, ООО «Тева» (Россия), — $5,39 \pm 0,04$ мм, а наибольшим — таблетки Биол, Салютас Фарма ГмбХ (Германия), — $8,29 \pm 0,13$ мм.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таблетки (ОФС.1.4.1.0015.15). В кн.: *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М.; 2018. Tabletki (OFS.1.4.1.0015.15). V kn.: *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. XIV izd. T. 2 [Tablets (OFS.1.4.1.0015.15). In: State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2]. Moscow; 2018.
2. Распадаемость таблеток и капсул (ОФС.1.4.2.0013.15). В кн.: *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М.; 2018. Raspadaemost' tabletok i kapsul (OFS.1.4.2.0013.15). V kn.: *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. XIV izd. T. 2 [Disintegration of tablets and capsules (OFS.1.4.2.0013.15). In: State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2]. Moscow; 2018.
3. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.2.0011.15). В кн.: *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М.; 2018. Prochnost' tabletok na razdavlivanie (OFS.1.4.2.0011.15). V kn.: *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. XIV izd. T. 2 [Crush strength of tablets (OFS.1.4.2.0011.15). In: State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2]. Moscow; 2018.
4. Растворение для твердых дозируемых лекарственных форм (ОФС.1.4.2.0014.15). В кн.: *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М.; 2018. Rastvorenie dlya tverdykh doziruemykh lekarstvennykh form (OFS.1.4.2.0014.15). V kn.: *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. XIV izd. T. 2 [Dissolution for solid dosage forms (OFS.1.4.2.0014.15). In: State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2]. Moscow; 2018.
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. No.85. Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza [Decision of the Council of the Eurasian economic commission dated November 3, 2016 No.85. On approval of

the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О. В. Жукова, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. В. Грубова, инженер и младший научный сотрудник кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М. А. Будникова, лаборант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. Е. Галкина, лаборант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Д. С. Малыгина, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н. А. Дубовская, лаборант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н. Н. Чеснокова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М. А. Коннова, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Жукова Ольга Вячеславовна,
e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СИНТЕЗИРУЕМОГО НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ И МЕКСИДОЛА, НА РАЗВИВШИЙСЯ ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

УДК 615.1

3.4.3. — организация фармацевтического дела

Поступила 30.08.2022

И. М. Багиров, С. В. Гулиева

Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета, Баку

Цель работы — изучить влияние комплексного соединения на основе палладия и мексидола (КСПМ) на окислительный стресс, развившийся в печени белых крыс на модели лекарственного гепатита.

Материалы и методы. Опыты проведены на 30 белых крысах, разделенных на 6 групп по 5 голов в каждой. Изучено состояние окислительного стресса в печени интактных белых крыс 1-й группы. У остальных подопытных животных модель гепатита создавали введением парацетамола. Во 2-й группе наблюдали за патологическим процессом в течение 3 дней, в 3-й — в течение 10 дней. В 4-й группе вводили в брюшную полость 0,02 мг/кг КСПМ 1 раз в сутки в течение 3 сут, в 5-й группе — в течение 7 сут. В 6-й группе вводили КСПМ в брюшную полость в течение 7 сут, а концентрацию пероксида водорода, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в ткани печени определяли через 3 сут после последней инъекции.

Результаты. Установлено, что окислительный стресс развивается в печени у 100% животных, у которых создана модель лекарственного гепатита, и сохраняется в течение 7 дней. В этот период введение в организм КСПМ гасит окислительный стресс.

Заключение. Таким образом, КСПМ является достаточно сильным антиоксидантным препаратом и малотоксичен. Действие препарата зависит от времени его введения в организм.

Ключевые слова: КСПМ; лекарственный гепатит; антиоксидант; свободное перекисное окисление липидов.

THE INFLUENCE OF A COMPLEX COMPOUND SYNTHESIZED ON THE BASIS OF PALLADIUM AND MEXIDOL ON THE DEVELOPED OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF WHITE RATS ON A MODEL OF DRUG-INDUCED HEPATITIS

I. M. Baghirov, S. V. Guliyeva

Scientific Research Center of the Azerbaijan Medical University, Baku

The aim of work is to study the effect of a complex compound based on palladium and mexidol (CMPM) on oxidative stress that developed in liver of white rats on a model of drug-induced hepatitis.

Materials and methods. The experiments were carried out on 30 white rats, divided into 6 groups of 5 samples. The state of oxidative stress in liver of intact white rats of the 1st group was studied. An animal model of hepatitis was created by administration of paracetamol for the rest of the test subjects. The pathological process was observed for 3 days in the 2nd group, in the 3rd — for 10 days. In the 4th group, 0.02 mg/kg of CMPM was injected into the abdominal cavity 1 time per day for 3 days, in the 5th group — for 7 days. In the 6th group, CMPM into the abdominal cavity for 7 days, and the concentration of peroxide hydrogen, diene conjugates and malondialdehyde in liver tissue determined 3 days after the last injection.

Results. It has been established that oxidative stress develops in the liver in 100% of animals in which a model of drug-induced hepatitis has been created, and was being kept for 7 days. During this period, the introduction of CMPM into the body relieves oxidative stress.

Conclusion. Thus, CMPM is strong enough antioxidant and low toxicity. The effect of the drug depends on the time of its introduction into the body.

Key words: CMPM; medicinal hepatitis; antioxidant; free lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжает расти число больных гепатитом, развивающимся в результате токсического действия на печень лекарственных средств различного происхождения. Причиной этого является, с одной стороны, повышение числа случаев отпуска лекарственных средств из аптек без рецепта врача, а с другой — увеличение количества лекарственных средств, оказывающих токсическое действие [1–3]. В связи с этим одним из приоритетных направлений фармацевтических и химических наук является синтез гепатотропного биологически активного вещества, обладающего широким спектром действия и минимальной токсичностью.

В последнее время многие химики и фармацевты отдают предпочтение координационным соединениям при синтезе лекарственных препаратов [4–6]. Одним из таких соединений является комплексное соединение $(C_8H_{12}ON)_2 [PdCl_4]$ на основе палладия и мексидола (КСПМ), синтезированное профессором Х.И. Гасановым в Научно-исследовательском центре Азербайджанского медицинского университета [7, 8].

Цель исследования — изучить влияние КСПМ на интенсивность оксидативного стресса, развивающегося в печени белых крыс на модели лекарственного гепатита с использованием парацетамола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 30 белых крысах весом 140–260 г, животные были разделены на 6 групп по 5 голов в каждой. В печени интактных крыс 1-й группы изучали состояние окислительного стресса.

У остальных подопытных животных создавали модель гепатита путем введения парацетамола. Во 2-й группе наблюдали за патологическим процессом в течение 3 дней, а в 3-й группе — в течение 10 дней.

Белым крысам, входящим в 4-ю группу, вводили КСПМ один раз в сутки в дозе 0,02 мг/кг в брюшную полость в течение 3 сут, а в 5-й группе — в течение 7 сут. В 6-й группе вводили КСПМ в брюшную полость в течение 7 сут, а через 3 сут после последней инъекции в гомогенат из ткани печени определяли концентрацию свободных продуктов перекисного окисления липидов.

При проведении экспериментов строго соблюдались правила Европейской комиссии по биоэтике (Страсбург, 1986 г.). Для этого каждую манипуляцию проводили под наркозом (введение 0,5 мл раствора калипсола в брюшную полость). По окончании опытов белых крыс декапитировали под наркозом, извлекали из них печень и гомогенизировали. Для этого мелкие кусочки, полученные при измельчении печени, с помощью гомогенизатора доводили до

состояния однородной массы. Полученный гомогенат заливали физиологическим раствором в соотношении 1:2, промывали, собирали в пробирку и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Концентрацию маркеров оксидативного стресса определяли, собирая жидкую часть пипеткой.

Модель лекарственного гепатита была создана с использованием препарата парацетамола. С этой целью белым крысам в течение 2 нед давали корм с добавлением растворенной в воде суспензии парацетамола в дозе 500 мг/кг и 1 мл 40% спирта. На основании повышения уровня биохимических маркеров (АСТ, АЛТ, ферментов глутаминтрансферазы, КФК, ЛДГ и щелочной фосфатазы) в крови подтверждено возникновение модели лекарственного гепатита. Для оценки оксидативного стресса в гомогенате печени были определены концентрации перекиси водорода (H_2O_2) по методу Т. Askawa, S. Matusushita [8], диеновых конъюгатов (ДК) по методу И.Д. Стальной [9], малонового диальдегида (МДА) по методу М. Учияма, М. Мичара [10].

Статистическую значимость различий, полученных в результате экспериментов, рассчитывали на персональном компьютере с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel — ПО, применением t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни на основе современных рекомендаций [11–14]. Статистическое различие считалось достоверным при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Минимальные и максимальные пределы значений маркеров перекисного окисления липидов (табл. 1) у экспериментальных животных на модели лекарственного гепатита (2-я группа) резко возросли по сравнению с уровнем интактных крыс (1-я группа). Так, по сравнению с интактным состоянием в гомогенате печени белых крыс 2-й группы средняя концентрация H_2O_2 составила 79% ($p < 0,001$), средняя концентрация ДК — 40% ($p < 0,01$), средняя концентрация МДА повысилась до 133% ($p < 0,001$).

Основной целью экспериментов, проведенных на белых крысах 3-й группы, было изучение продолжительности окислительного стресса в печени на модели лекарственного гепатита. Для выяснения этого вопроса через 10 дней после создания модели лекарственного гепатита животные были выведены из эксперимента и изучен процесс свободного окисления липидов в печеночном гомогенате.

Результаты показали, что интенсивность перекисного окисления свободных липидов в гомогенате печени сохранялась. Так, все три показателя (H_2O_2 , ДК и МДА) по сравнению с интактным состоянием увеличились: концентрация H_2O_2 составила 82,5% ($p < 0,001$), концентрация диеновых конъюгатов — 41% ($p < 0,05$), концентрация МДА — более

Таблица 1

Изменения маркеров интенсивности процесса свободного окисления липидов в печени экспериментальных животных на модели лекарственного гепатита

Группы	Статистические показатели	H ₂ O ₂ (у.е.)	ДК (D232/мл)	МДА (нмоль/мг)
1-я	Min	1,6	1,1	0,9
	Max	2,3	1,8	1,4
	M±δ	2,00±0,29	1,42±0,26	1,14±0,21
	M	0,13	0,12	0,09
	δ	0,29	0,26	0,21
2-я	Min	3,0	1,6	2,2
	Max	4,1	2,3	3,0
	M±δ	3,58±0,48	2,00±0,29	2,66±0,30
	m	0,22	0,13	0,13
	δ	0,48	0,29	0,30
	p<	0,001	0,010	0,001

Таблица 2

Изменения маркеров интенсивности процесса свободного окисления липидов в печени экспериментальных животных на модели лекарственного гепатита в течение 10 сут

Группы	Статистические показатели	H ₂ O ₂ (у.е.)	ДК (D232/мл)	МДА (нмоль/мг)
2-я	Min	3,0	1,6	2,2
	Max	4,1	2,3	3,0
	M±δ	3,58±0,48	2,00±0,29	2,66±0,30
	m	0,22	0,13	0,13
	δ	0,48	0,29	0,30
	p<	0,001	0,010	0,001
3-я	Min	1,8	1,1	1,3
	Max	3,3	2,1	2,2
	M±δ	2,46±0,65	1,72±0,41	1,80±0,34
	m	0,29	0,19	0,15
	δ	0,65	0,41	0,34
	p<	0,05	0,05	0,01

139,5% ($p<0,001$). Концентрация перекисей липидов была зафиксирована как высокая не только по сравнению с уровнем в интактном состоянии, но даже по сравнению с моделью лекарственного гепатита (табл. 2). Концентрация H₂O₂ в печени подопытных животных, входящих в 3-ю группу, повысилась на 2%, а концентрация МДА — на 3%. Рост концентрации ДК был очень незначительным и составил 0,5%.

Итак, концентрация ДК в печени подопытных животных, входящих в 3-ю группу, только у 1 крысы (20%) была на нормальном уровне. Концентрации

H₂O₂ и МДА оказались выше нормы у 100% белых крыс.

Нижеуказанные результаты были получены на экспериментальных животных, включенных в группу 4. В результате введения в организм КСПМ значительно снизилась интенсивность процесса свободнорадикального окисления липидов (табл. 3). Концентрация H₂O₂ в печени уменьшилась на 31% ($p<0,05$), содержание ДК — на 14% ($p=0,05$), МДА — на 32% ($p<0,01$) по сравнению с результатами 2-й группы.

Таким образом, итоги наших экспериментов показали, что благодаря введению в организм КСПМ блоки-

Таблица 3

Влияние КПСМ в дозе 0,02 мг/кг на свободное перекисное окисление липидов в печени в течение 3 и 7 сут

Группы	Статистические показатели	H ₂ O ₂ (у.е.)	ДК (D232/мл)	МДА (нмоль/мг)
2-я	Min	3,0	1,6	2,2
	Max	4,1	2,3	3,0
	M±δ	3,58±0,48	2,00±0,29	2,66±0,30
	m	0,22	0,13	0,13
	δ	0,48	0,29	0,30
	P<	0,001	0,010	0,001
4-я	Min	1,1	1,1	1,3
	Max	2,2	2,1	2,2
	M±δ	1,76±0,42	1,72±0,41	1,80±0,34
	m	0,19	0,19	0,15
	δ	0,42	0,41	0,34
	p<	н/д	н/д	0,01
5-я	Min	1,6	1,2	1,0
	Max	2,7	2,0	2,1
	M±δ	2,12±0,47	1,64±0,30	1,54±0,46
	m	0,21	0,14	0,21
	δ	0,47	0,30	0,46
	p<	0,05	0,05	0,05

ровалась высокая интенсивность перекисного окисления липидов в печени, резко снижалась концентрация ее продуктов. Однако уровни H₂O₂, ДК и МДА в гомогенате интактной печени были выше на 23, 21 и 58% соответственно. Концентрация H₂O₂ была в пределах нормы у 60% животных, содержание ДК — у 40%. Концентрация МДА снизилась до нормального уровня только у 20% подопытных крыс.

Таким образом, наши результаты доказали, что новое соединение, синтезированное на основе палладия и мексидола, значительно ослабляет интенсивность процесса свободнорадикального окисления липидов.

У экспериментальных животных, включенных в 5-ю группу, определяли зависимость антиоксидантного действия КПСМ от времени его введения в организм. Для этого белым крысам в течение 7 дней в брюшную полость вводили КПСМ в дозе 0,02 мг/кг. Установлено, что интенсивность свободного окисления липидов в печени животных 5-й группы резко снизилась. Так, концентрация H₂O₂ в гомогенате уменьшилась на 41% (p<0,001) по сравнению со 2-й группой и на 14% по сравнению с 3-й группой.

Под действием КПСМ концентрация ДК в печеночном гомогенате динамично снижалась (табл. 3). Эта разница по сравнению со 2-й группой составила 5%.

По сравнению с интактным состоянием средняя концентрация ДК в гомогенате продолжала оставаться на высоком уровне. Данная разница составила 15%. Наблюдалось уменьшение на 42% по сравнению со 2-й группой и на 14% по сравнению с 3-й группой. Это следует объяснить действием биологически активного вещества, введенного в брюшную полость. Однако интраабдоминальное введение КПСМ ни в течение 3, ни в течение 7 дней не могло снизить повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов до нормального уровня, а концентрация МДА в гомогенате печени превышала норму на 35%.

У животных 6-й группы определяли продолжительность действия КПСМ в организме. КПСМ в дозе 0,02 мг/кг вводили в брюшную полость крыс в течение 7 сут, а подопытных животных выводили из эксперимента через 3 сут после последней инъекции. Концентрация H₂O₂ в гомогенате печени (табл. 4) снизилась на 40% по сравнению со 2-й группой (p<0,01). Средняя концентрация пероксида водорода вновь увеличилась на 2% по сравнению с 4-й группой. Естественно, средняя концентрация пероксида водорода не достигла уровня крыс в интактном состоянии и была выше на 8%.

Таким образом, результаты наших экспериментов показали, что концентрация H₂O₂ в ткани печени вновь возрастала через 3 дня после прекращения введения

Таблица 4

Изменения свободнорадикального окисления липидов в печени через 3 дня после прекращения введения КПСМ у экспериментальных животных с моделью лекарственного гепатита

Группы	Статистические показатели	H ₂ O ₂ (у.е.)	ДК (D232/мл)	МДА (нмоль/мг)
2-я	Min	3,0	1,6	2,2
	Max	4,1	2,3	3,0
	M±δ	3,58±0,48	2,00±0,29	2,66±0,29
	m	0,22	0,13	0,13
	δ	0,48	0,29	0,30
	p<	0,001	0,010	0,001
5-я	Min	1,6	1,2	1,0
	Max	2,7	2,0	2,1
	M±δ	2,12±0,47	1,64±0,30	1,54±0,46
	m	0,21	0,14	0,21
	δ	0,47	0,30	0,46
6-я	Min	1,5	1,2	0,8
	Max	2,9	1,9	2,1
	M±δ	2,16±0,58	1,58±0,26	1,52±0,51
	m	0,26	0,12	0,23
	δ	0,58	0,26	0,51

в организм КСПМ. В отличие от пероксида водорода, концентрация ДК, являющегося промежуточным продуктом свободного перекисного окисления липидов, продолжала снижаться, несмотря на прекращение введения комплексного соединения. По сравнению со 2-й группой концентрация ДК в печени животных 6-й группы снизилась на 21% ($p<0,05$), по сравнению с 5-й группой — на 4%.

Таким образом, через 3 дня после прекращения введения в организм КСПМ концентрация МДА, конечного продукта свободного перекисного окисления липидов, на 33% превышала уровень в интактном состоянии. Однако по сравнению с экспериментальными животными на модели лекарственного гепатита уровень МДА в печени был снижен на 43% ($p<0,01$). Несмотря на прекращение введения в организм КСПМ, сохранялась пониженная концентрация МДА в печени. По сравнению с 5-й группой эта разница составила 1%. Таким образом, комплексное соединение, синтезированное на основе палладия и мексидола, фармакологическое действие которого мы изучали, обладает антиоксидантными свойствами, и даже после прекращения его введения в организм продолжается восстановление промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в печени (см. табл. 4).

Это представление подтверждается и количеством подопытных животных 6-й группы, у которых концен-

трация маркеров перекисного окисления липидов в печени достигала нормального уровня. Так, в 6-й группе нормализовалось содержание МДА у 40% подопытных крыс, концентрация H₂O₂ — у 60% животных и уровень ДК — у 80%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших экспериментов показывают, что модель лекарственного гепатита, созданная путем введения парацетамола подопытным животным, порождает окислительный стресс в печени, повреждает гепатоциты. По мере усиления свободного перекисного окисления липидов образующиеся из него промежуточные продукты дополнительно повреждают гепатоциты и патологический процесс становится более интенсивным. Окислительный стресс сохраняется до 10 дней после создания модели лекарственного гепатита. Так как КПСМ, вводимый в организм, содержит мексидол, то применение данного препарата укрепляет систему антиоксидантной защиты организма и снижает интенсивность окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревякин А.О., Капаназде Г.Д., Касинская Н.В., Степанова О.И., Баранова О.В., Киселев А.Г. Моделирование лекарственного токсического гепатита на крысах. *Биомедицина* 2014; 1(1): 52–53. Revyakin A.O.,

Kapanadze G.D., Kasinskaya N.V., Stepanova O.I., Baranova O.V., Kiselyov A.G. Modeling of medicinal toxic hepatitis on rats. *Biomeditsina* 2014; 1(1): 52–53.

2. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019; 29(1): 101–131. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiiskij zurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2019; 29(1): 101–131.

3. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. под ред. Мухина Н.А., Абдурахманова Д.Т., Бурневича Э.З., Лопаткиной Т.Н., Танащук Е.Л. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 480 с. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrey U.S. *Alkohol'nye, lekarstvennyye, geneticheskie i metabolicheskie zabollevaniya* [Alcoholic, drug, genetic and metabolic diseases]. Translation from English. Mukhin N.A., Abdurakhmanov D.T., Burnevich E.Z., Lopatkina T.N., Tanashchuk E.L. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2011; 480 p.

4. Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.L. *Sherlock's disease of the liver and biliary system*. 12th ed. New Delhi: Wiley-Blackwell; 2011; 771 p.

5. Ефименко И.А., Чураков А.В., Иванова Н.А., Ерофеева О.С. Некоторые аспекты биологической активности координационных соединений палладия. В кн.: Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексобразования". М: Российский университет дружбы народов (РУДН); 2014; с. 17. Efimenko I.A., Churakov A.V., Ivanova N.A., Erofeeva O.S. Nekotoryye aspekty biologicheskoy aktivnosti koordinatsionnykh soedineniy palladiya. V kn.: *Tret'ya Vserossiyskaya nauchnaya konferentsiya (s mezhdunarodnym uchastiem) "Uspekhi sinteza i kompleksobrazovaniya"* [Some aspects of the biological activity of palladium coordination compounds. In: Third All-Russian scientific conference (with international participation) "Successes in synthesis and complex formation"]. Moscow: Rossiyskiy universitet druzhby narodov (RUDN); 2014; p. 17.

6. Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е. Прогнозирование биологической активности лигандов каппа-опиоидного рецептора. *Auditorium* 2015; 4: 8–18. Kuznetsova N.B., Kuznetsov P.E. Prediction of the biological activity of kappa-opioid receptor ligands. *Auditorium* 2015; 4: 8–18.

7. Гасанов Х.И., Мирзай Дж.И., Мамедова И.И., Касумов Ш.Г. Координационные соединения платины (II) и палладия (II) с серо-кислородсодержащими биологически активными лигандами. Баку; 2012; 143 с. Gasanov Kh.I., Mirzai Dzh.I., Mamedova I.I., Kasumov Sh.G. *Koordinatsionnye soedineniya platiny (II) i palladiya (II) s sero-kislorodsoderzhashchimi biologicheski aktivnymi ligandami*. Baku; 2012; 143 p.

Kasumov Sh.G. *Koordinatsionnye soedineniya platiny (II) i palladiya (II) s sero-kislorodsoderzhashchimi biologicheski aktivnymi ligandami* [Coordination compounds of platinum (II) and palladium (II) with sulfur-oxygen-containing biologically active ligands]. Baku; 2012; 143 p.

8. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids* 1980; 15(3): 137–140.

9. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В кн.: *Современные методы в биохимии*. Под ред. Ореховича М. М: Медицина; 1977; с. 63–64. Stal'naya I.D. Metod opredeleniya dienovoy kon'yugatsii nenasasyshchennykh vysshikh zhirnykh kislot. V kn.: *Sovremennyye metody v biokhimii* [Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. In: Modern methods in biochemistry]. Orekhovich M. (editor). Moscow: Meditsina; 1977; p. 63–64.

10. Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursors in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86(1): 271–278.

11. Соколов И.Д., Соколова Е.И., Трошин Л.П., Медведь О.М., Колтаков О.М., Наумов С.Ю. *Биометрия*. Под ред. Трошина Л.П. Краснодар: КубГАУ; 2018; 161 с. Sokolov I.D., Sokolova E.I., Troshin L.P., Medved' O.M., Koltakov O.M., Naumov S.Yu. *Biometriya* [Biometrics]. Troshin L.P. (editor). Krasnodar: KubGAU; 2018; 161 p.

12. Кузенко М.С. Статистика в медико-биологических исследованиях. *Научный журнал* 2017; 7: 6–10. Kuzenko M.S. Statistics in biomedical research. *Nauchnyy zhurnal* 2017; 7: 6–10.

13. Цорин И.Б. Статистическая обработка качественных (категориальных) данных в фармакологических исследованиях. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2019; 2: 3–18. Tsorin I.B. Statistical processing of qualitative (nominal) data in pharmacological research. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2019; 2: 3–18.

14. Мюррей А. Эффективная работа в Microsoft Excel. М: ДМК Пресс; 2021; 276 с. Murrey A. *Effektivnaya rabota v Microsoft Excel* [Work effectively in Microsoft Excel]. Moscow: DMK Press; 2021; 276 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.М. Багиров, к. фарм. н., очный докторант Азербайджанского медицинского университета, Баку;

С.В. Гулиева, к.б.н., доцент, заведующая отделом биохимии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета, Баку.

Для контактов: Гулиева Севда Вагиф кызы,
e-mail: sevda.azmu@bk.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РИГИДНОСТЬ АРТЕРИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У МУЖЧИН, ВДЫХАЮЩИХ АЭРОПОЛЛЮТАНТЫ

УДК 616.1:613.63

З.1.18 — внутренние болезни

Поступила 25.07.2022

М. Ю. Милютин^{1,2}, Е. В. Макарова^{1,2}, М. Д. Рудой^{1,2}, Н. А. Любавина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород

Цель исследования — оценить особенности показателей сосудистой ригидности и иммунного воспалительного ответа у лиц, работающих в условиях вдыхания промышленных аэрополлютантов.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы работников АО «ВМЗ»: основная — 120 мужчин, работающих в условиях вдыхания промышленного аэрозоля, группа сравнения — 70 мужчин, не имеющих контакта с промышленными поллютантами. Инструментально определены индекс CAVI и другие параметры жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии, лабораторно — уровни иммуноглобулинов А и G, интерлейкинов, TNF α и С-реактивного белка.

Результаты. Группа работников, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами, характеризовалась значимо более высокими показателями сосудистой ригидности относительно группы сравнения. Анализ лабораторных показателей выявил относительную гипериммуноглобулинемию Е и G, более высокий уровень интерлейкина-8 и сниженный уровень интерлейкина-4 в основной группе обследуемых. Определены корреляционные взаимосвязи индекса CAVI с некоторыми показателями системного воспаления: индекс CAVI был положительно связан с уровнем TNF α и отрицательно — с противовоспалительным IL-10.

Заключение. Повышенные показатели жесткости сосудистой стенки, выявленные у мужчин, вдыхающих промышленные аэрозоли, — маркер высокого кардиоваскулярного риска. Установленные корреляционные зависимости между уровнями цитокинов, С-реактивного белка и показателями объемной сфигмографии свидетельствуют о патогенетической роли цитокинов и белков острой фазы в нарушении упруго-эластических свойств сосудистого русла у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты. Полученные результаты могут быть использованы в создании новых подходов к стратификации кардиоваскулярного риска работников металлургических предприятий.

Ключевые слова: жесткость артерий; объемная сфигмография; сердечно-сосудистый риск.

ARTERIAL STIFFNESS AND INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AS MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN MEN EXPOSED TO INDUSTRIAL AIR POLLUTANTS

M. Yu. Milyutina^{1,2}, E. V. Makarova^{1,2}, M. D. Rudoy^{1,2}, N. A. Lyubavina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, Nizhny Novgorod

The purpose of the study was to evaluate the characteristics of indicators of vascular stiffness and immune inflammatory response in individuals working under conditions of inhalation of industrial air pollutants.

Materials and methods. The study included 2 groups of "VMZ" employees: the main group consisted of 120 men working in conditions of inhalation of industrial aerosols, the comparison group included 70 men who had no contact with industrial pollutants. The CAVI index and other parameters of vascular wall stiffness were instrumentally determined by volumetric sphygmography, laboratory levels of immunoglobulins A and G, interleukins, TNF α , and C-reactive protein were determined.

Results. The group of workers who had respiratory contact with industrial air pollutants was characterized by significantly higher rates of vascular stiffness compared to the comparison group. Analysis of laboratory parameters revealed relative hyperimmunoglobulinemia E and G, higher levels of interleukin-8 and reduced levels of interleukin-4 in the main group of subjects. Correlation relationship between the CAVI index and some indicators of systemic inflammation were determined: the CAVI index was positively associated with the level of TNF α and negatively with anti-inflammatory IL-10.

Conclusion. Elevated vascular wall stiffness, found in men who inhale industrial aerosols, is a marker of high cardiovascular risk. The established correlations between the levels of cytokines, C-reactive protein and volumetric sphygmography indicate the pathogenetic role of cytokines and acute phase proteins in the violation of the elastic properties of the vascular bed in men who inhale air pollutants. The results obtained can be used in the creation of new approaches to the stratification of the cardiovascular risk of workers in metallurgical enterprises.

Key words: arterial stiffness; volumetric sphygmography; cardiovascular risk.

ВВЕДЕНИЕ

Среди перспективных направлений борьбы с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии можно выделить усовершенствование подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и раннюю, в том числе донозологическую, диагностику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Наиболее внедренной в клиническую практику является оценка сердечно-сосудистого риска при помощи стандартизированных шкал, из которых чаще всего используется шкала SCORE [2]. Однако балльная оценка ССР не принимает во внимание индивидуальные особенности исследуемых, оставляя неучтенными множество аспектов, и не обладает достаточной информативностью у лиц с невысоким риском [3]. С другой стороны, продолжают набирать популярность альтернативные методы определения ССР, предполагающие использование неинвазивных визуализирующих методик, позволяющих значительно повысить точность диагностики атеросклеротического поражения и прогноза его течения [4].

Одним из перспективных показателей ССР является жесткость сосудистой стенки [5]. Показатели эластичности артерий как результат визуализации структуры и функции сосудов, отражающие их по-

вреждение и объединяющие эффект длительного накопления традиционных и нераспознанных факторов риска ССЗ, могут рассматриваться как конечные точки поражения органов-мишеней до наступления клинических событий [6].

Помимо этого, перспективным направлением является использование дополнительных лабораторных маркеров сердечно-сосудистого риска, которые могут иметь самостоятельную диагностическую значимость или дополнять комплексные оценочные шкалы [7]. К настоящему моменту показана роль про- и противовоспалительных цитокинов в формировании ССЗ. Выявлено, что фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкины, иммуноглобулины, С-реактивный белок (СРБ) оказывают моделирующее действие в развитии сердечно-сосудистой патологии и могут использоваться при стратификации ССР [8, 9].

Среди агрессивных факторов внешнего воздействия, способных существенно повысить сердечно-сосудистый риск, можно выделить аэрополлютанты окружающей среды и рабочей зоны. Известно, что длительное воздействие поллютантов ведет к нарушению иммунной защиты, способствует развитию не только бронхолегочной и онкологической патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Согласно крупным исследованиям, люди, ра-

ботающие в условиях респираторного контакта с производственными аэрозолями, имеют более высокие показатели распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и фатальных сосудистых событий [11, 12].

Учитывая необходимость более тщательной стратификации кардиоваскулярного риска у работников, вдыхающих производственные аэрозоли, и актуальность внедрения новых маркеров ССР, была сформулирована **цель исследования** — оценить особенности показателей сосудистой ригидности и иммунного воспалительного ответа у лиц, работающих в условиях вдыхания промышленных аэрополлютантов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 190 работников АО «Выксунский металлургический завод», проходивших периодический медицинский осмотр на базе консультативной поликлиники ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. Основную группу составили 120 мужчин, работающих в условиях вдыхания производственного аэрозоля (содержащего компоненты сварочного аэрозоля, кремнеземсодержащей пыли и белого корунда). Концентрации компонентов аэрозоля в воздухе рабочей зоны, по материалам специальной оценки, находились в пределах третьего класса 1-й степени вредности. Группу сравнения составили 70 мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с промышленными поллютантами.

Средний возраст группы наблюдения и группы сравнения был сопоставим и составил $39,7 \pm 9,5$ и $38,0 \pm 8,2$ года соответственно ($p=0,1$). В исследование не включались лица старше 65 лет, а также имеющие гипертоническую болезнь 2–3-й стадии, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение III степени, хронические воспалительные заболевания, острые заболевания в течение предыдущих 3 мес.

У всех респондентов проведено исследование эластических свойств сосудистой стенки методом объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Corp., Токио, Япония), с оценкой сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) справа и слева (R-CAVI и L-CAVI), отражающего жесткость артериальной стенки, и другие показатели сфигмографии.

Лабораторное исследование включало определение уровней иммуноглобулинов классов A и G (IgA, IgG), интерлейкинов (IL) — IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и С-реактивного белка (СРБ).

Статистический анализ произведен при помощи статистических пакетов программы «Statistica 10.0». Описание количественных данных, имеющих нор-

мальное распределение, представлено в виде $M \pm Sd$ (где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — первый (25%) и третий (75%) квартили, соответственно. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы — t -критерий Стьюдента. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы — критерий Манна–Уитни для двух независимых групп. Различия между изучаемыми параметрами признавались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ Спирмена.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа соответствует требованиям, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и приказом Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе лиц, вдыхающих промышленные аэрозоли, индекс CAVI превышал уровень группы сравнения на 9% как справа, так и слева, что обусловлено значимыми различиями между группами практически по всем показателям сфигмограммы, на основе которых он рассчитывается (табл. 1).

Подъем пульсовой волны на верхних конечностях у лиц основной группы в большинстве случаев был более отлогим, что привело к значимому увеличению времени подъема пульсовой волны UT на левом и правом плечах, разрыв с группой сравнения составил более 10 мс. В основной группе UT , превышающее норму хотя бы на одной конечности, фиксировалось у каждого третьего обследуемого (43 человека, 35,8%), в то время как в группе сравнения — только у каждого пятого (15 человек, 21,4%). Снижение эластичности магистральных сосудов у мужчин основной группы проявлялось статистически значимым снижением времени передачи пульсовой волны от области аортального клапана до середины манжеты на плече (tb) и времени прохождения пульсовой волны от сердца до лодыжки (tba). Разница между группами по показателю $R/L-tb$ составила в среднем 6–7 мс, а по показателю $R/L-tba$ — 3–4 мс. Увеличение индекса аугментации (AI) в группе наблюдения составило 8% относительно группы сравнения (см. табл. 1). В основной группе относительно группы сравнения зафиксированы тенденция к уменьшению времени изгнания ET , увеличение среднего значения времени напряжения PER на 4 мс и коэффициента Вайсслера PER/ET (см. табл. 1). Наличие индекса CAVI выше возраст-

Таблица 1

Средние значения показателей объемной сфигмографии в исследуемых группах, $M \pm Sd$ или $Me [Q25; Q75]$

Показатель	Основная группа, n=120	Группа сравнения, n=70	p
R-CAVI	7,200±1,400	6,600±0,950	0,0002
L-CAVI	7,100±1,100	6,500±0,950	0,0002
R-tb, мс	90,000±12,000	97,000±12,000	0,0001
L-tb, мс	88,000±13,000	94,000±10,000	0,0180
R-tba, мс	98 [90;106]	102 [92;110]	0,0110
L-tba, мс	97 [90;105]	102 [93;110]	0,0170
RB-UT, мс	142 [102;189]	127 [101;138]	0,0460
LB-UT, мс	146 [106;188]	134 [105;156]	0,1200
RA-UT, мс	146 [133;157]	146 [134;157]	0,9700
LA-UT, мс	145 [135;154]	146 [136;156]	0,6600
AI	0,920±0,180	0,845±0,160	0,0130
PEP, мс	94,000±17,400	90,000±12,900	0,0110
ET, мс	299,000±23,000	302,000±21,000	0,0700
PEP/ET	0,330±0,060	0,300±0,040	0,0002

Примечания: tb — время передачи пульсовой волны от области аортального клапана до середины манжеты на плече (R — справа, L — слева); tba — время прохождения пульсовой волны от сердца до лодыжки (R — справа, L — слева); UT — время подъема пульсовой волны (RB — правое плечо, LB — левое плечо, RA — правая голень, LA — левая голень); AI — индекс аугментации; PEP — время напряжения; ET — время изгнания.

ной нормы было выявлено у 39,2% обследуемых основной группы (47 человек) и более чем в 2,5 раза превышало показатель группы сравнения, где частота обнаружения высокого CAVI составила 14,3% (10 человек) и соответствовала средним популяционным показателям.

Выявленные изменения параметров объемной сфигмографии в группе наблюдения свидетельствуют о развитии донозологических структурных изменений сосудистой стенки у работников, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами.

Что касается иммунных показателей, то у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей наблюдалось увеличение медианного значения сывороточного уровня IgG относительно группы сравнения (табл. 2). Содержание IgG, превышающее границу нормы, выявлялось у 44,6% лиц основной группы, что в 7 раз чаще, чем в группе сравнения. Группа контактных обследуемых характеризовалась значимым повышением уровня IgE относительно группы сравнения, при этом срединное значение IgE в 2,5 раза превышало уровень группы сравнения.

Анализ показателей цитокинового профиля выявил значимое повышение уровня провоспалительного цитокина IL-8 на фоне снижения продукции противовоспалительного IL-4 в основной группе (см.

табл. 2). Срединное значение TNFα в группе контактных было в 1,5 раза выше уровня группы сравнения. Длительный контакт с промышленными аэрозолями ассоциировался с относительным увеличением уровня СРБ. В группе наблюдения медиана уровня СРБ в 1,93 раза превышала значение группы сравнения и выходила за пределы верхнего референсного значения (5,0 МЕ/л). Базовый уровень СРБ менее 1 МЕ/л, соответствующий низкому ССР, имели только 10,0% (12 человек) в основной группе и 22,9% (16 человек) в группе сравнения ($p=0,012$). Доля лиц в группе сравнения, имевших уровень СРБ от 1,1 до 3,0 МЕ/л, соответствующий умеренному ССР, также была в два раза больше, чем в основной группе (31 человек, 44,3%, и 26 человек, 21,6% соответственно, $p=0,016$). Большинство обследованных в основной группе имели уровень СРБ более 3 МЕ/л и были отнесены к категории высокого кардиоваскулярного риска. Среди лиц, вдыхающих аэрополлютанты, количество мужчин с высоким ССР по СРБ составило 80 человек (68,4%), что в два раза превышало показатель группы сравнения (23 человека, 32,8%), $p=0,007$.

Иммунологические изменения в виде относительной гипериммуноглобулинемии G и E, сопровождающейся усилением провоспалительного статуса, в основной группе исследуемых могут расцениваться как следствие раздражающего и общетокси-

Таблица 2

Сравнительная оценка иммунных показателей у работников в условиях воздействия промышленных аэрозолей, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа, n=120	Группа сравнения, n=70	p
IgA, мг/мл	2,80 [1,70;3,70]	2,70 [1,90;3,50]	0,200
IgG, мг/мл	16,50 [13,35;20,00]	12,30 [9,00;14,50]	0,001
IgE, МЕ/мл	22,30 [2,00;30,00]	8,50 [2,00;11,00]	0,040
IL-1 β , пг/мл	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	–
IL-4, пг/мл	1,50 [1,33;1,75]	1,80 [1,48;2,11]	0,010
IL-6, пг/мл	1,20 [0,80;1,40]	1,20 [0,90;1,40]	0,460
IL-8, пг/мл	5,60 [2,90;6,60]	3,60 [2,40;5,70]	0,040
IL-10, пг/мл	1,70 [0,00;2,00]	1,30 [0,00;2,00]	0,060
TNF α , пг/мл	2,10 [1,30;2,70]	1,40 [1,00;2,20]	0,030
СРБ, МЕ/л	5,80 [1,90;7,40]	3,00 [1,30;4,60]	0,002

ческого воздействия аэрополлютантов и вносить вклад в формирование ССР.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между медиаторами воспаления и повышением артериальной ригидности. Индекс CAVI был достоверно положительно связан с уровнем TNF α ($p=0,613$; $p=0,009$) и СРБ ($p=0,541$; $p=0,020$) и отрицательно — с противовоспалительным IL-10 ($p=-0,364$; $p=0,040$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что более чем у трети мужчин, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами, повышены показатели жесткости сосудистой стенки, что является маркером высокого кардиоваскулярного риска. Также длительное вдыхание аэрополлютантов ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском при стратификации по уровню С-реактивного белка, показатель которого у 2/3 мужчин основной группы превышал 3 МЕ/л. Установленные корреляционные зависимости между цитокинами (TNF α , IL-10), С-реактивным белком и показателями объемной сфигмографии свидетельствуют о патогенетической роли цитокинов и белков острой фазы в нарушении упруго-эластических свойств сосудистого русла у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты. Ввиду медико-социальной значимости кардиоваскулярной патологии среди работающего населения комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы с использованием объемной сфигмометрии и лабораторных тестов у работников крупных металлургических предприятий, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, может быть внедрена в клиническую практику. Раннее выявление донозологических изменений сердца и со-

судов у данной категории лиц позволит не только повысить эффективность ранней диагностики, в том числе скрининговыми методами, но и улучшить меры ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23(6): 7–122. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilo-va N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Kukharchuk V.V., Luk'yanov M.M., Maslennikova G.Ya., Martsevich S.Yu., Metel'skaya V.A., Meshkov A. N., Oganov R.G., Popov-ich M.V., Sokolova O. Yu., Sukhareva O. Yu., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A., Shestakova M.V., Yufereva Yu.M., Yavelov I.S. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2018; 23(6): 7–122.
2. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987–1003, [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).
3. Wohlfahrt P., Bruthans J., Krajcoviechova A., Sulc P., Linhart A., Filipovsky J., Mayer O.Jr., Widimsky J.Jr., Blaha M., Abrahamova J., Cifkova R. Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) and 20-year risk of cardiovascular mortality

ty and cancer. *Eur J Intern Med* 2020; 79: 63–69, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.034>.

4. Соловей С.П. Проблемы стратификации сердечно-сосудистого риска и его снижения в рамках первичной профилактики. *Медицинские новости* 2018; 6: 4–11. Solovey S.P. Problems of stratification of cardiovascular risk and its reduction in the framework of primary prevention. *Meditinskije novosti* 2018; 6: 4–11.

5. Гомонова В.В., Сайганов С.А., Гумерова В.Е. Параметры эластичности артерий в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапия* 2019; 5(6): 50–56. Gomonova V.V., Sayganov S.A., Gumerova V.E. Parameters of arterial stiffness in the stratification of the risk of cardiovascular diseases. *Terapiya* 2019; 5(6): 50–56.

6. Liu H., Wang H. Early detection system of vascular disease and its application prospect. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1723485, <https://doi.org/10.1155/2016/1723485>.

7. Драпкина О.М., Концевая А.В. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(9): 129–134. Drapkina O.M., Kontsevaia A.V. New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(9): 129–134.

8. Цой Л.Г., Залова Т.Б., Сатиева Н.С., Рысмазова Ф.Т., Полупанов А.Г., Сабиров И.С. Ассоциация цитокинов с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Вестник КРСУ* 2017; 17(7): 76–79. Tsoi L.G., Zalova T.B., Satieva N.S., Rysmatova F.T., Polupanov A.G., Sabirov I.S. Association of cytokine hemodynamic and metabolic factors in individuals at high risk of cardiovascular complications. *Vestnik KRSU* 2017; 17(7): 76–79.

9. Moutachakkir M., Lamrani Hanchi A., Baraou A., Boukhira A., Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017; 75(2): 225–229, <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1232>.

10. Kim J.B., Prunicki M., Haddad F., Dant C., Sampath V., Patel R., Smith E., Akdis C., Balmes J., Snyder M.P., Wu J.C., Nadeau K.C. Cumulative lifetime burden of cardiovascular disease from early exposure to air pollution. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(6): e014944, <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014944>.

11. Wiebert P., Plato N., Feychting M., Sjögren B., Gustavsson A., Andersson T., Gustavsson P. A population-based case-control study of myocardial infarction and occupational exposure to particles in Swedish men and women. *Occup Environ Med* 2016; 73(Suppl 1): A159, <https://doi.org/10.1136/OEMED-2016-103951.436>.

12. Обухова Т.Ю., Гурвич В.Б., Будкар Л.Н., Устьянцев С.Л., Солодушкин С.И., Шмони́на О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Вероятность развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к фиброгенной пыли, на асбестообогащающем производстве. *Медицина труда и промышленная экология* 2019; 59(2): 68–73. Obukhova T.Yu., Gurvich V.B., Budkar L.N., Ust'yantsev S.L., Solodushkin S.I., Shmonina O.G., Ovchinnikova Y.Y., Talankina A.A., Kudrina K.S. The risk of developing arterial hypertension in workers exposed to fibrogenic dust in asbestos-concentrating industry. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya* 2019; 59(2): 68–73.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

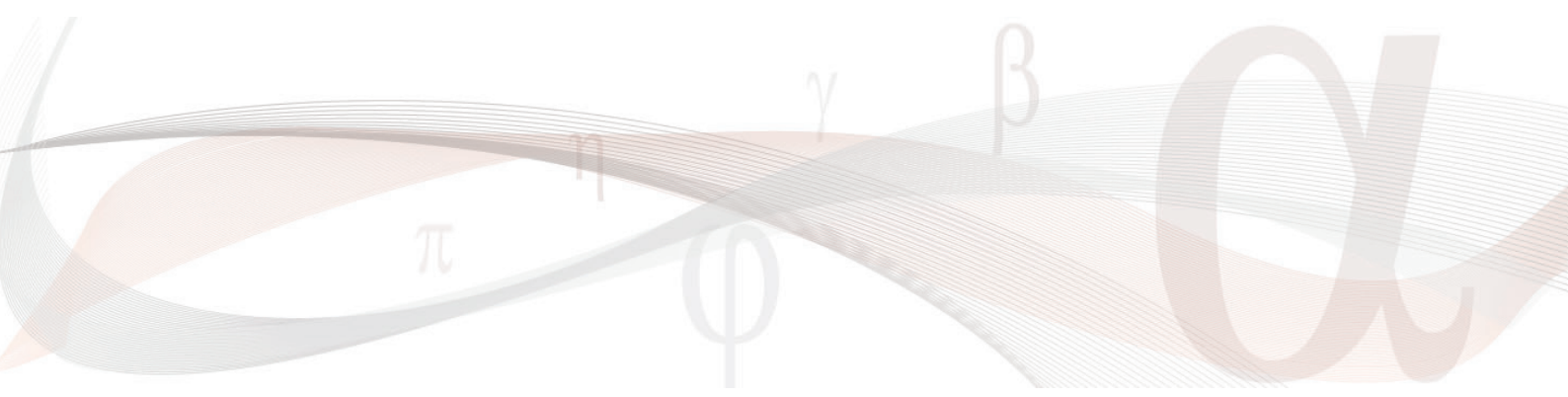
М.Ю. Милютин, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

Е.В. Макарова, д.м.н., зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

М.Д. Рудой, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

Н.А. Любавина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Милютин Марина Юрьевна,
e-mail: marinamilutina@bk.ru



КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

УДК 616–08–07

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 06.06.2022

Н. С. Лапина¹, Н. В. Жданкина², Ю. А. Парамонова³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Цель — многопрофильная оценка эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сопоставление симптоматики и эндоскопической картины с показателями качества жизни.

Материалы и методы. В исследование включены 91 пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (основная группа), контрольная группа из 32 здоровых человек, сопоставимых по возрастно-половому составу с основной группой. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни устанавливали на основании клиники, данных анамнеза, рабепразолового теста, фиброгастродуоденоскопии. Качество жизни оценивалось с помощью русской версии общего опросника Medical Outcomes Study 36-Item. Выраженность гастроэнтерологической симптоматики определяли по русской версии опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Основную группу обследовали до начала терапии и после стандартного курса лечения ингибитором протонной помпы и прокинетиком.

Результаты. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до лечения выявлено значительное снижение показателей качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению со здоровыми. При этом выраженность изменений не зависела от степени тяжести эзофагита. При неэрозивной рефлюксной болезни качество жизни страдает не меньше, чем при эрозивном эзофагите или пищеводе Барретта. Показана прямая зависимость ухудшения качества жизни от выраженности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Использование стандартной терапии ингибитором протонной помпы и прокинетиком у больных привело к устранению симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, значимому улучшению качества жизни пациентов, причем это касалось сферы как физического, так и психологического здоровья.

Заключение. Для определения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни помимо эндоскопического контроля целесообразно использовать оценку качества жизни с помощью опросников.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; качество жизни; контроль эффективности лечения.

MANAGEMENT OF THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

N. S. Lapina¹, N. V. Zhdankina², Yu. A. Paramonova³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod

The aim of the study — multidisciplinary evaluation of the effectiveness of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease, comparison of symptoms and endoscopic picture with indicators of quality of life.

Materials and methods. The study included 91 patients with gastroesophageal reflux disease (main group), a control group of 32 healthy people comparable in age and sex to the main group. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease was established on the basis of the clinic, medical history, rabeprazole test, fibrogastroduodenoscopy. Quality of life was assessed using the Russian version of the Medical Outcomes Study 36-Item questionnaire. The severity of gastroenterological symptoms was assessed according to the Russian version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire. The main group was examined before starting the therapy and after the standard course of treatment with a proton pump inhibitor and prokinetics.

Results. Before the treatment, the patients with gastroesophageal reflux disease showed a significant decrease in quality of life indicators on all scales of the SF-36 questionnaire compared to healthy people. At the same time, the severity of changes did not depend on the severity of esophagitis. With non-erosive reflux disease, the quality of life suffers no less than with erosive esophagitis or Barrett's esophagus. A direct dependence of the deterioration in the quality of life on the severity of symptoms of gastroesophageal reflux disease was shown. The use of standard therapy with a proton pump inhibitor and prokinetics in patients led to the elimination of symptoms of gastroesophageal reflux disease, a significant improvement in the quality of life of patients, and this concerned both physical and psychological health.

Conclusion. To determine the effectiveness of the treatment of gastroesophageal reflux disease, in addition to endoscopic control, it is advisable to use an assessment of the quality of life using questionnaires.

Key words: gastroesophageal reflux disease; the quality of life; monitoring the effectiveness of treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Изжога — один из наиболее частых симптомов. Она ограничивает повседневную деятельность, уменьшает эффективность труда, удовольствие от приема пищи, ухудшает сон. Наряду с регургитацией она относится к ведущим симптомам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1]. ГЭРБ оказывает существенное влияние на самочувствие и качество жизни пациентов (КЖ) [2].

ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, способных резко ухудшить КЖ пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита, а у части больных — цилиндроклеточной кишечной метаплазии, заключающей в себе риск развития аденокарциномы пищевода [3].

Это распространенное заболевание, отвлекающее на себя значительные ресурсы здравоохранения.

Согласно последнему мета-анализу (2018 г.), общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ: 12,0–14,6). Частота заболевания выше у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,54), курильщиков (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), а также у лиц, страдающих ожирением (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) [4]. По результатам многоцентрового исследования распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России (2015–2017 гг.) [5] показано, что распространенность ГЭРБ по критериям клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) составляет 34,2% среди населения России, обращавшегося за амбулаторной медицинской помощью. Это значительно выше, чем выявлено ранее как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях.

Ожирение является одним из основных общепризнанных глобальных факторов риска ГЭРБ, вызывая повышение внутрибрюшного давления и способствуя формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [6, 7]. Более того, на популяционном уровне показано, что рост заболеваемости ГЭРБ прямо ассоциирован с увеличением распространенности ожирения среди населения [8–10].

Согласно фармакоэкономическим исследованиям, прямые расходы на лечение одного пациента с ГЭРБ в США в целом составляют около 15–20 млрд долла-

ров в год. Большинство пациентов получают помощь в системе общей врачебной практики, но эффективное лечение данного заболевания остается сложным вопросом [11, 12].

ГЭРБ — заболевание «всей жизни», при котором очень низок уровень самоизлечения, важна проблема высокого процента рецидивирования, а значит, длительного поддерживающего лечения. Обычная оценка качества лечения ГЭРБ, основывающаяся на сроках заживления эрозий слизистой оболочки пищевода, не может считаться достаточной, так как не учитывает индивидуальные запросы пациентов, для которых решающее значение имеет улучшение КЖ.

В соответствии с новой парадигмой клинической медицины, главной целью лечения заболеваний, не ограничивающих продолжительность жизни, является КЖ пациента [13]. Это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Таким образом, оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния, однако часто не совпадающим с оценкой КЖ, выполненной врачом [14].

Следовательно, оптимизация подходов к оценке эффективности лечения пациентов с ГЭРБ кроме контрольного эндоскопического исследования пищевода должна включать оценку КЖ пациента.

Цель исследования — многопрофильная оценка КЖ больных ГЭРБ до и на фоне лечения, сопоставление симптоматики и эндоскопической картины с показателями качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 91 пациент с ГЭРБ (основная группа) на базе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ НО Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, среди которых было 39 мужчин (42%), 52 женщины (58%) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $44,0 \pm 13,9$ года). Средняя длительность заболевания составила $9,0 \pm 1,7$ лет. Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании клинических данных, анамнеза, также всем больным до лечения была проведена эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭГДС). При ЭГДС состояние слизистой оболочки пищевода оценивали в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией. При отсутствии эрозий для верификации диагноза эндоскопически негативной рефлюксной болезни (НЭРБ) использовали рабепразоловый тест. Преобладали больные со степенью эзофагита А — 41 человек (45%) и эндоскопически негативной ГЭРБ — 33 человека (36%), со степенью В было 13 человек (15%), степенью С — 2 человека (2%), степенью D — 2 человека (2%).

Для сравнения была взята группа практически

здоровых 32 человек, сопоставимых по возрастнополовому составу с основной группой.

КЖ определяли с помощью русской версии общего опросника Short Form-36 Health Survey (SF-36). 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами, где 100 баллов — полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Количественно оценивались следующие показатели:

1) физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (ходьба, подъем по лестнице и т.п.); 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — влияние физического состояния на повседневную деятельность (работу, повседневные обязанности); 3) интенсивность боли; 4) общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; 5) жизненная активность; 6) социальное функционирование; 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Шкала предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; 8) психическое здоровье характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Физический компонент здоровья отражают шкалы с 1-й по 4-ю, а психологический компонент — с 5-й по 8-ю.

Для оценки выраженности гастроэнтерологической симптоматики использовалась русская версия специального опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), содержащего 15 вопросов, сгруппированных в шкалы: интенсивность абдоминальной боли, синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, запора, диареи, диспепсии. Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ.

Исследование КЖ у больных ГЭРБ проводилось до начала лечения и на 28-й день терапии. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно.

ФГДС-контроль после 8 нед лечения проводился у пациентов с множественными эрозиями пищевода (с эзофагитом степени В-D), что составило 18,7% — 17 человек.

Больным с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью назначали омепразол в суточной дозе 20 мг утром натощак 4 нед, далее в режиме по требованию, при эрозивной форме — омепразол 20 мг два раза в день натощак 8 нед. Также все пациенты получали прокинетики домперидон по 10 мг три раза в день до еды 14 дней. При наличии сопутствующей патологии назначалось соответствующее лечение.

В исследование не включались больные, перенесшие хирургические вмешательства на ЖКТ, имеющие

щие язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, онкологическое заболевание пищевода и желудка, тяжелую сопутствующую патологию, не понимающие цели исследования, пациенты, принимавшие ингибиторы протонной помпы в течение предшествующего месяца.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистических пакетов MS Excel for Windows, Statistica 6.0. Характер распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро–Уилка. Если распределение было нормальным, результаты представлены в виде $M \pm s$, где M — среднее, s — стандартное отклонение, в этом случае для сравнения групп по количественному признаку использовался параметрический метод — t -критерий Стьюдента для связанных и независимых групп. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей ($Me [25p; 75p]$), о наличии статистической значимости между группами судили по U -критерию Манна–Уитни, при сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона. Взаимосвязи изучали путем расчета коэффициента корреляции по Спирмену. Для оценки силы корреляционной связи применялась шкала Чеддока. Значение критерия статистической значимости $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущее положение в клинической картине заболевания до начала лечения занимал, по данным опросника GSRS, синдром гастроэзофагеального рефлюкса, включающий жалобы на изжогу, отрыжку (табл. 1). Этот синдром следует рассматривать как основной фактор, снижающий КЖ у пациентов с ГЭРБ. В меньшей степени проявлялись диспепсия и абдоминальная боль, также негативно отражаю-

щиеся на КЖ больных (см. табл. 1). При лечении больных ГЭРБ ингибитором протонной помпы и прокинетиком было выражено их влияние на синдром гастроэзофагеального рефлюкса. Так, после лечения суммарный балл по этой шкале опросника GSRS снизился с 16 до 4, что соответствует невыраженным жалобам, которые больной может оставить без внимания.

Пациенты с ГЭРБ до начала терапии испытывали различные болевые ощущения. Это были одинофазия, загрудинные (некоронарогенные) боли, боли в эпигастриальной области, которые многие оценивали как сильные (важно при этом напомнить, что больных с обострением язвенной болезни не включали в исследование). Влияние омепразола на болевые ощущения было также довольно успешным: суммарный балл по шкале абдоминальной боли на фоне лечения снизился в три раза и к 28-му дню терапии составил 3 балла, что говорит о наличии невыраженных жалоб, которые не нарушают привычный ритм жизни пациента. Следует отметить, что и по остальным шкалам произошли изменения в лучшую сторону, суммарный балл снизился, следовательно, уменьшилась интенсивность симптомов и улучшилось КЖ. Динамика по всем шкалам специфического опросника GSRS статистически значима ($p < 0,001$).

Выявлено, что интенсивность клиники ГЭРБ по шкале GSRS не зависела от степени тяжести рефлюкс-эзофагита (табл. 2).

И действительно, при сопоставлении между собой больных ГЭРБ с различной тяжестью эзофагита не было выявлено статистически значимых отличий в интенсивности синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, абдоминальной боли и диспепсии (табл. 3).

Анализ симптомов у больных ГЭРБ не может слу-

Таблица 1

Выраженность гастроэнтерологической симптоматики в баллах по шкалам опросника GSRS у больных ГЭРБ исходно и на фоне терапии ($Me [25p; 75p]$)

Шкалы специфического опросника GSRS	Больные ГЭРБ		min балл	max балл
	До лечения	На 28-й день лечения		
Абдоминальная боль, в баллах	9[5;11]	3[2;6]*	2	14
Диспептический синдром, в баллах	11[9;14]	9[12;8]*	4	28
Синдром гастро-эзофагеального рефлюкса, в баллах	16[10;18]	4[3;6]*	3	21
Синдром диареи, в баллах	5[3;8]	4[3;6]*	3	21
Обстипационный синдром, в баллах	6[4;11]	5[3;9]*	3	21

Примечания: min — минимальный балл, предусмотренный по каждой из шкал опросника GSRS, соответствующий отсутствию жалоб; max — самый высокий балл, предусмотренный в каждой из шкал опросника GSRS, соответствующий максимально выраженной симптоматике и более низкому качеству жизни; * — $p < 0,001$ при сравнении до и после лечения.

Таблица 2

Корреляции показателей интенсивности клиники ГЭРБ (по GSRS)

	Синдром гастроэзофагеального рефлюкса по GSRS	Синдром диспепсии по GSRS	Синдром абдоминальной боли по GSRS
Степень тяжести эзофагита	$R=-0,095$; $p=0,3$	$R=-0,140$; $p=0,1$	$R=-0,010$; $p=0,9$

Примечание: R — коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 3

Выраженность гастроэнтерологической симптоматики в баллах (Me [25p; 75p]) по шкалам опросника GSRS у больных ГЭРБ в зависимости от тяжести эзофагита

Шкалы опросника GSRS	Степень тяжести эзофагита					p
	0	A	Б	С	D	
	n=33	n=41	n=13	n=2	n=2	
Синдром гастроэзофаг. рефлюкса	3,7 [3,0;4,3]	3,7 [3,0;4,7]	3,0 [2,3;4,3]	2,7 [1,0;4,3]	3,5 [2,3;4,7]	0,70
Синдром абд. боли	3,5 [3,0;5,0]	4,0 [2,5;5,0]	3,5 [2,5;4,5]	3,3 [3,0;3,5]	4,3 [4,0;4,5]	0,87
Синдром диспепсии	4,0 [2,5;4,8]	3,8 [2,6;4,8]	3,3 [2,3;3,8]	4,0 [3,8;4,3]	3,3 [2,0;4,5]	0,37
Синдром запоров	2,3 [1,3;4,0]	2,3 [1,7;3,3]	1,7 [1,3;3,0]	1,3 [1,0;1,7]	2,5 [1,0;4,0]	0,30
Диарея	1,7 [1,0;2,7]	2 [1,3;3,3]	1,7 [1,0;2,3]	2,3 [1,7;3,0]	1,7 [1,0;2,3]	0,62

Таблица 4

Показатели качества жизни в баллах по шкалам опросника SF-36 у больных ГЭРБ (до и на 28-й день лечения) и здоровых (Me [25p; 75p])

Шкалы общего опросника SF-36	Больные ГЭРБ (n=91)		Здоровые (n=32)
	До начала лечения	28-й день лечения	
Физическое функционирование	75 [45;85]*	85 [75;90]**	95 [90;99]
Ролевое физическое функционирование	25 [0;50]*	50 [0;75]**	90 [86;96]
Боль	41 [31;51]*	62 [51;84]**	94 [90;100]
Общее здоровье	45 [30;50]*	55 [40;62]**	89,0 [81,5;98,0]
Жизнеспособность	40 [30;55]*	60 [40;70]**	76 [67;90]
Социальное функционирование	50 [38;63]*	63 [50;88]**	88,0 [79,5;90,0]
Ролевое эмоциональное функционирование	33 [0;67]*	60 [0;100]**	90 [88;94]
Психологическое здоровье	48 [36;60]*	60 [44;72]**	74 [71;78]

Примечания: * — $p<0,001$ при сравнении больных ГЭРБ до лечения и здоровых; ** — $p<0,001$ при сравнении больных ГЭРБ до лечения и на 28-й день лечения.

жить прогностическим показателем развития тяжести эзофагита. Эта особенность делает понятным эквивалентное снижение КЖ пациентов, страдающих эрозивной и неэрозивной ГЭРБ.

По анкете SF-36 выявлено, что КЖ пациентов с ГЭРБ до лечения по сравнению со здоровыми было ниже по всем исследуемым шкалам ($p<0,001$) (табл. 4). Самый низкий показатель отмечен по шкале «роле-

вое физическое функционирование» (25 баллов), т.е. повседневная деятельность пациента значительно ограничивалась его физическим состоянием. КЖ при ГЭРБ снижено как из-за частоты и выраженности симптомов, так и из-за негативной эмоциональной окраски, которую они вызывают, что подтверждается низким баллом по шкале «ролевое эмоциональное функционирование» (33 балла). Низкий балл по шкале

Таблица 5

Корреляционные связи показателей качества жизни (по SF-36) у больных ГЭРБ

Показатель	Физический компонент здоровья по SF-36	Психологический компонент здоровья по SF-36
Степень эзофагита по Savary-Miller	$R=-0,15$; $p=0,130$	$R=0,06$; $p=0,5000$
Синдром гастроэзофаг. рефлюкса по GSRS	$R=-0,24$; $p=0,010$	$R=-0,34$; $p=0,0005$
Синдром диспепсии по GSRS	$R=-0,24$; $p=0,010$	$R=-0,35$; $p=0,0003$
Синдром абдоминальной боли по GSRS	$R=-0,28$; $p=0,005$	$R=-0,31$; $p=0,0010$
Синдром запоров по GSRS	$R=-0,16$; $p=0,100$	$R=-0,10$; $p=0,3200$
Синдром диареи по GSRS	$R=-0,10$; $p=0,200$	$R=-0,13$; $p=0,1800$

Примечание: R — коэффициент корреляции Спирмена.

«жизнеспособность» (40 баллов) свидетельствует о резком упадке сил и энергии, об отсутствии побуждений и достаточного физического потенциала для адекватного выполнения повседневной работы, что связано с наличием заболевания.

Максимальный положительный эффект на фоне лечения получен по следующим шкалам опросника SF-36: «ролевое физическое функционирование», «боль», «жизнеспособность», «ролевое эмоциональное функционирование». По всем шкалам SF-36 динамика статистически значима ($p<0,001$) (см. табл. 4).

Результаты корреляционного анализа выявили прямую зависимость КЖ пациентов от выраженности симптомов ГЭРБ. Также показано, что КЖ не зависит от тяжести эзофагита (табл. 5).

При НЭРБ качество жизни страдает не меньше, чем при эрозивном эзофагите. Так, у пациентов с НЭРБ средний балл, отражающий уровень физического компонента здоровья, соответствовал 48 ± 6 , при его сопоставлении с соответствующим показателем у больных с эрозивной ГЭРБ (46 ± 7 баллов) статистически значимых различий не выявлено ($p=0,1$). При сравнении средних баллов психологического компонента здоровья у больных НЭРБ (36 ± 12) и эрозивной ГЭРБ (37 ± 11) также не обнаружено статистически значимых отличий ($p=0,7$).

При эндоскопическом контроле после лечения у пациентов отмечалась положительная динамика: у 15% (13 человек с исходным эзофагитом степени В) эрозии зажили, у 4% (2 человека с исходным эзофагитом С и 2 человека с исходным эзофагитом D) — уменьшились до степени А. Различий в улучшении КЖ у больных с разной степенью ФГДС-динамики на фоне лечения не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего исследования у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до лечения имелось значительное снижение качества жизни по всем шкалам опросника

SF-36 по сравнению со здоровыми. При этом выраженность изменений статистически значима и не зависит от степени тяжести эзофагита ($p<0,001$). Показана прямая зависимость ухудшения качества жизни от выраженности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Интенсивность клиники заболевания не связана с тяжестью эзофагита.

Стандартная терапия ингибитором протонной помпы и прокинетики обеспечила уменьшение симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, улучшение качества жизни пациентов, причем это касалось сферы как физического, так и психологического здоровья ($p<0,001$). Наиболее выраженная положительная динамика на фоне лечения отмечена при анализе не только шкалы боли, но и шкал жизнеспособности, ролевого физического и эмоционального функционирования. Учитывая вышеизложенное, для определения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни помимо эндоскопического контроля целесообразно использовать оценку качества жизни с помощью опросников.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кнорринг Г.Ю., Седакина Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика. *Consilium medicum* 2021; 23(5): 407–411. Knorring G.Ju., Sediakina Iu.V. Gastroesophageal reflux disease and alginates: diagnosis, treatment, prevention. *Consilium medicum* 2021; 23(5): 407–411.
2. Лапина Н.С. Качество жизни и тревожно-депрессивные состояния у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1999. Lapina N.S. Kachestvo zhizni i trevozhno-depressivnye sostoyaniya bol'nykh gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni'yu. Dis. ... kand. med. nauk [Quality of life and anxiety-depressive states in

patients with gastroesophageal reflux disease. PhD Thesis]. Nizhny Novgorod; 1999.

3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцев Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020; 30(4): 70–97, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavyy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rumyantseva D.E. Recommendations of the Russian gastroenterological association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(4): 70–97, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

4. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67(3): 430–440, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.

5. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П., Бутов М.А., Березина О.И., Валитова Э.Р., Сафина Д.Д., Алиева И.М., Ливзан М.А., Сарсенбаева А.С., Тарасова Г.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мубаракшина И.Р., Хайруллин И.Х., Кононова А.Г., Колбасников С.В., Маев И.В. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив* 2022; 94(1): 48–56, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>. Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., Butov M.A., Berezina O.I., Valitova E.R., Safina D.D., Alieva I.M., Livzan M.A., Sarsenbaeva A.S., Tarasova G.N., Embutnieks Yu.V., Mubarakshina I.R., Khayrullin I.Kh., Kononova A.G., Kolbasnikov S.V., Maev I.V. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(1): 48–56, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>.

6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив* 2019; 91(8): 4–11, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii arkhiv* 2019; 91(8): 4–11, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.

7. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека* 2017; 13: 30–39. Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Farmateka* 2017; 13: 30–39.

8. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Лапина Н.С. Роль ожирения

в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. В кн.: *Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диabetологического конгресса*. М; 2015; с. 268. Yarkova N.A., Boroikov N.N., Lapina N.S. Rol' ozhireniya v razvitie khronicheskoy bolezni pochek u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. V kn.: *Sakharnyy diabet v XXI veke — vremya ob"edineniya usiliy. Sbornik tezisov VII Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa* [The role of obesity in the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus in the 21st century — the time to join forces. Collection of abstracts of the VII All-Russian diabetology congress]. Moscow; 2015; p. 268.

9. Яркова Н.А. Вклад ожирения в развитие хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах* 2014; 5: 128–131. Yarkova N.A. Contribution of obesity into the development of chronic kidney disease in the case of 2nd type diabetes mellitus patients. *Meditsinskiy al'manah* 2014; 5: 128–131.

10. Хрулева Н.С., Лапина Н.С., Хрулев А.Е., Парамонова Ю.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как междисциплинарная проблема. Н. Новгород: КВАРЦ; 2020. Khruleva N.S., Lapina N.S., Khrulev A.E., Paramonova Yu.A. *Gastroeozofageal'naya refluksnaya bolezni kak mezhdistsiplinarnaya problema* [Gastroesophageal reflux disease as an interdisciplinary problem]. Nizhny Novgorod: KVARTs; 2020.

11. Milivojevic V., Milosavljevic T. Burden of gastroduodenal diseases from the global perspective. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2020; 18(1): 148–157, <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00277-z>.

12. Park S., Kwon J.-W., Park J.-M., Park S., Seo K.W. Treatment pattern and economic burden of refractory gastroesophageal reflux disease patients in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26(2): 281–288, <https://doi.org/10.5056/jnm19050>.

13. Daundasekara S.S., Arlinghaus K.R., Johnston C.A. Quality of life: the primary goal of lifestyle intervention. *Am J Lifestyle Med* 2020; 14(3): 267–270, <https://doi.org/10.1177/1559827620907309>.

14. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. М: РАЕН; 2021; 664 с. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for the study of quality of life in medicine]. Moscow: RAEN; 2021; 664 p.

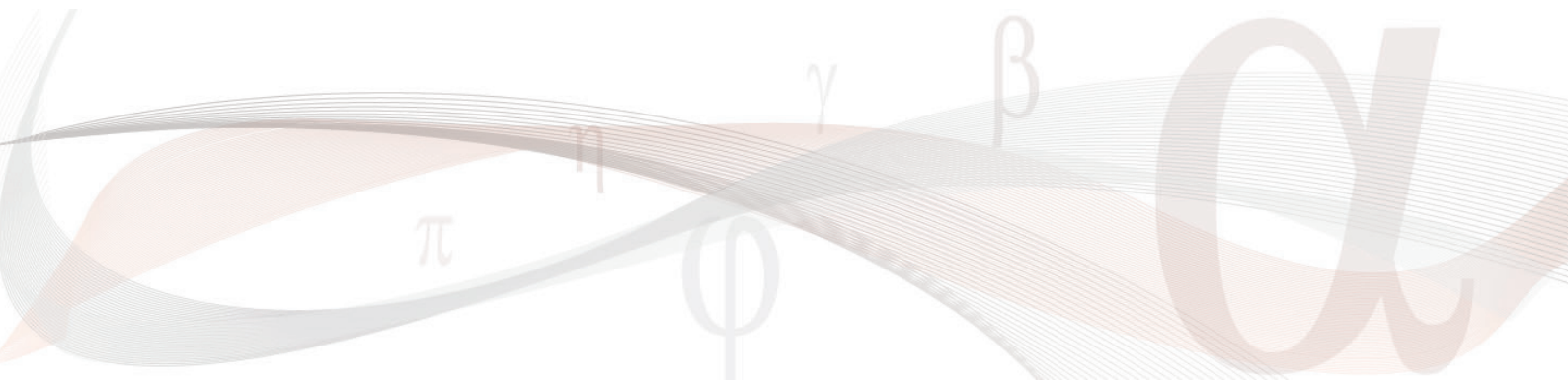
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.С. Лапина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.В. Жданкина, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Ю.А. Парамонова, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

Для контактов: Лапина Наталья Сергеевна, e-mail: nslapina@bk.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 616–005

3.1.20 — кардиология

Поступила 11.07.2022

Н. Д. Кобзева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель — разработка современных подходов к прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Материалы и методы. В исследование было включено 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

В ходе первого этапа работы оценивали жалобы больных, данные их анамнеза, объективного статуса и результаты лабораторно-инструментальной диагностики.

Второй этап (проспективный) включал в себя анализ частоты развития конечных точек, верифицированных у больных в ходе трехлетнего наблюдения.

Результаты. Как итог бинарного логистического регрессионного анализа установлено, что такие комбинации факторов, как «острый инфаркт миокарда в анамнезе + функциональный класс стенокардии» ($p=0,011$), «фракция выброса, % + острый инфаркт миокарда в анамнезе» ($p<0,001$), «толщина задней стенки левого желудочка, мм + значение фракции выброса, %» ($p=0,002$), «наличие поражения правой коронарной артерии + поражение 2 и более коронарных артерий» ($p=0,017$), влияли на риск развития фатальных случаев инфаркта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде.

Заключение. На основании уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные прогнозные таблицы, позволяющие при сопоставлении характеристик признаков оценить риск развития сосудистого события в отдаленном периоде у пациентов высокого сосудистого риска.

Ключевые слова: периферический атеросклероз; ангиография; конечные точки; фатальный инфаркт миокарда; отдаленный прогноз.

MODERN APPROACHES TO PREDICTING ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS

N. D. Kobzeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Aim of the study — to develop modern approaches for predicting adverse cardiovascular events in patients with peripheral atherosclerosis.

Materials and methods. The study included 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds. During the first stage of the work, the patients' complaints, their medical history, objective status, and the results of laboratory and instrumental diagnostics were evaluated. The second stage (prospective) included an analysis of the incidence of endpoints verified in patients during a three-year follow-up.

Results. As a result of binary logistic regression analysis, it was found that such combinations of factors as "acute myocardial infarction in history + functional class of angina pectoris" ($p=0.011$), "ejection fraction, % + acute myocardial infarction in history" ($p<0.001$), "thickness of the posterior wall of the left ventricle, mm + value of the ejection fraction, %" ($p=0.002$), "the presence of damage to the right coronary artery + damage to 2 or more coronary arteries" ($p=0.017$) influenced the risk of developing some fatal cases of myocardial infarction in patients with peripheral atherosclerosis in the long-term.

Conclusion. On the basis of logistic regression equations, the original predictive tables have been developed allowing, when comparing the characteristics of signs, to assess the risk of developing a vascular event in the long-term period in patients with high vascular risk.

Key words: peripheral atherosclerosis; angiography; endpoints; fatal myocardial infarction; distant forecast.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из основных проблем современной медицины является пандемия неинфекционных заболеваний, среди которых наиболее распространена сердечно-сосудистая патология [1].

Не вызывает сомнения тот факт, что заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклеротическим процессом, наиболее распространены среди населения экономически развитых стран, занимая лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности [2].

Атеросклероз является генерализованным процессом, и с достаточно большой долей вероятности можно встретить у пациента атеросклеротические изменения в разных сосудистых бассейнах [3].

Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, по данным некоторых авторов, является предиктором снижения продолжительности жизни на 7,7 года, в то время как у лиц, перенесших инфаркт миокарда, — на 9,2 года [4].

Вместе с тем, даже при активном развитии методов обследования и лечения заболеваний периферических артерий частота инвалидизации и смертность пациентов с обсуждаемой патологией остаются на достаточно высоком уровне [5].

Перспективной задачей всех сообществ, занимающихся заболеваниями сердечно-сосудистой системы, стало формирование персонализированного подхода к пациентам с атеросклерозом любых сосудистых бассейнов. Учитывая доказанную высоко-

кую связанность всех сердечно-сосудистых заболеваний, генерализованность процесса, необходимо адекватно прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Цель данного исследования — разработка современных подходов прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

В ходе первого этапа работы была проведена оценка жалоб пациентов, данных их анамнеза, объективного статуса и результатов лабораторно-инструментальной диагностики.

Больным было выполнено ангиографическое исследование в зависимости от клинических проявлений, указывающих на наличие атеросклеротического поражения в области коронарных, брахиоцефальных, почечных или артерий нижних конечностей.

Согласно полученным результатам пациенты были распределены в группы с поражением одного, двух, трех или четырех сосудистых бассейнов.

Так, атеросклеротический стеноз двух сосудистых регионов верифицирован у 32,9% обследованных больных, атеросклероз трех бассейнов — у 16,5%, четырех — у 1,2% лиц.

Второй этап исследования (проспективный) вклю-

чал в себя анализ частоты развития конечных точек, верифицированных у больных в ходе трехлетнего наблюдения на основании медицинской документации.

Отмечены следующие точки — развитие инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности и хронической болезни почек в отдаленном периоде. Причем каждая из определенных в работе точек была проанализирована и обозначена как фатальная или нефатальная.

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова–Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального.

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального — критерии Манна–Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F . Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR) и определением χ^2 , связь считалась статистически значимой при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ фактического материала показал, что сосудистое событие в течение первого года наблюдения отмечалось у 9,6% больных, в течение двух лет — у 61 больного (48,4%), в течение трех лет — у 53 (42,1%).

Что касается конечной точки — фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ) — установлено, что ОИМ в ходе трехлетнего наблюдения диагностирован у 47 пациентов (10,9%), при этом ОИМ нефатальный верифицирован у 19 (4,8%), а ОИМ фатальный — у 28 (6,1%).

В ходе бинарного логистического регрессионного анализа, основанного на анализе связи между независимыми переменными и зависимой категориальной переменной, было установлено, что такие комбинации факторов, как «острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе + функциональный класс (ФК) стенокардии» ($p=0,011$), «фракция выброса (ФВ), % + ОИМ в анамнезе» ($p<0,001$), «задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ), мм + ФВ, %» ($p=0,002$), «правая коронарная артерия (ПКА) + поражение двух и более коронарных артерий (КА)» ($p=0,017$), оказывали влияние на опасность развития фатальных случаев инфаркта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде (табл. 1).

Для каждого комплекса факторов с помощью уравнений логистической регрессии была составлена таблица оценки риска развития фатальных случаев ОИМ для пациентов исследуемой группы (рис. 1–4).

$$z = \exp(-4,33 + 1,04 \cdot x + 0,58 \cdot y) / (1 + \exp(-4,33 + 1,04 \cdot x + 0,58 \cdot y))$$

Так, при наличии у пациента 2-го ФК стенокардии и ОИМ в анамнезе величина обсуждаемого риска составила 20%, в то время как при отсутствии ОИМ, но при аналогичном ФК — 9% (табл. 2).

$$z = \exp(-0,64 + 1,36 \cdot x - 0,55 \cdot y) / (1 + \exp(-0,64 + 1,36 \cdot x - 0,55 \cdot y))$$

Анализ второй оригинальной прогнозной таблицы наглядно продемонстрировал, что при наличии ОИМ в анамнезе и величине ФВ, например, 50% риск развития фатального сосудистого события равен 15%, при величине ФВ 40% и наличии ОИМ

Таблица 1

Вероятность развития фатальных случаев инфаркта в зависимости от комбинации факторов

Показатель	ВО	Регрессионный коэффициент	ОШ	χ^2	p
ОИМ в анамнезе + ФК стенокардии	-4,33	1,04/0,58	2,82/5,74	8,94	0,011
ФВ, % + ОИМ в анамнезе	-0,64	1,36/-0,05	3,88/0,08	19,50	<0,001
ЗСЛЖ, мм + ФВ, %	-0,96	-0,07/0,17	0,03/16,40	12,40	0,002
ПКА + поражение 2 и более КА	-3,83	1,08/0,54	2,94/1,71	8,20	0,017

Примечания: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ФК — функциональный класс; ФВ — фракция выброса; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ПКА — правая коронарная артерия; КА — коронарная артерия.

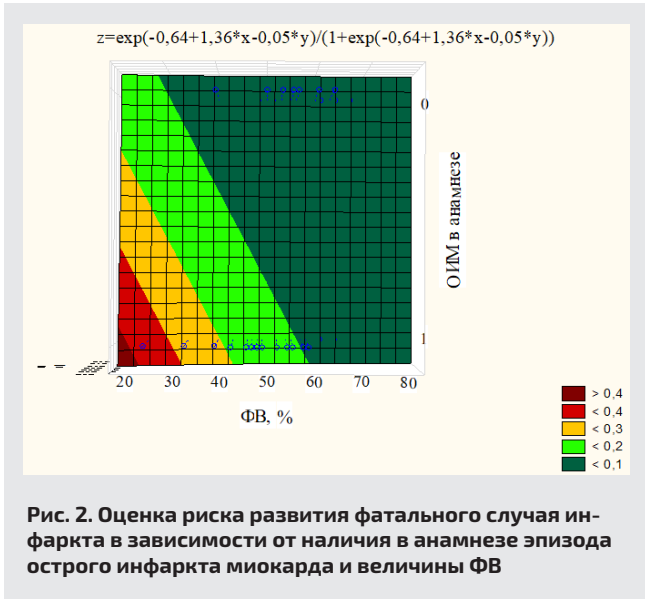


Таблица 2

Таблица оценки риска развития фатальных случаев инфаркта миокарда в зависимости от наличия в анамнезе эпизода острого инфаркта миокарда и ФК стенокардии

ОИМ в анамнезе	ФК стенокардии				
	0	1	2	3	4
Нет	2	7	9	12	16
Есть	8	13	20	27	33

Таблица 3

Таблица оценки риска развития фатальных случаев инфаркта миокарда в зависимости от наличия в анамнезе эпизода острого инфаркта и величины фракции выброса

ОИМ в анамнезе	ФВ, %				
	20	30	40	50	60
Нет	18	16	12	7	3
Есть	44	30	28	15	9

Таблица 4

Таблица оценки риска развития фатальных случаев инфаркта миокарда в зависимости от величины ФВ и толщины ЗСЛЖ

Толщина ЗСЛЖ, мм	ФВ, %				
	20	30	40	50	60
8	25	20	16	10	3
10	32	26	19	12	5
14	47	33	23	15	7
18	59	44	31	18	9
22	68	54	36	20	10
26	84	67	45	28	12

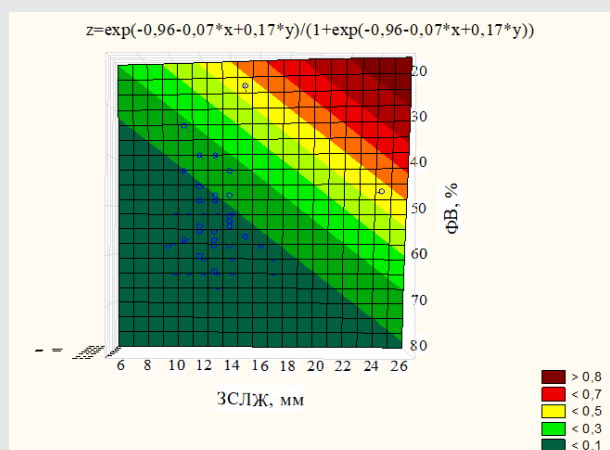


Рис. 3. Оценка риска развития фатального случая инфаркта в зависимости от величины ФВ и толщины ЗСЛЖ

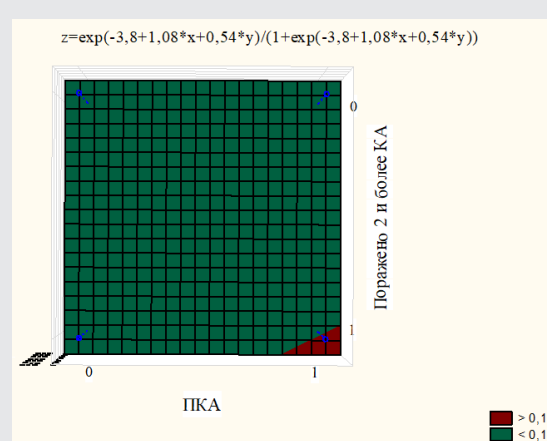


Рис. 4. Оценка риска развития фатального случая инфаркта в зависимости от поражения правой коронарной артерии и поражения двух и более ветвей коронарной артерии

Таблица 5

Таблица оценки риска развития фатальных случаев инфаркта миокарда в зависимости от поражения правой коронарной артерии и поражения двух и более ветвей коронарной артерии

ПКА	Поражение 2 и более ветвей КА	
	нет	есть
Нет	2	5
Есть	4	14

в анамнезе вероятность развития эпизода была существенно выше и составила 28% (табл. 3).

$$z = \exp(-0.96 - 0.07 \cdot x + 0.17 \cdot y) / (1 + \exp(-0.96 - 0.07 \cdot x + 0.17 \cdot y))$$

При обсуждении таблицы, включающей признаки — величина ФВ и толщина ЗСЛЖ (табл. 4), отмечено, что при значении ФВ 50% и толщине ЗСЛЖ 10 мм риск развития фатального ОИМ составил 12%, при толщине ЗСЛЖ, например, 18 мм и ФВ 50% — 18%. Из таблицы видно, что по мере уменьшения величины ФВ риск закономерно увеличивался. И при сопоставлении характеристик статистически значимых факторов можно оценить вероятность неблагоприятного прогноза у пациента из группы высокого сердечно-сосудистого риска.

$$z = \exp(-3.8 + 1.08 \cdot x + 0.54 \cdot y) / (1 + \exp(-3.8 + 1.08 \cdot x + 0.54 \cdot y))$$

Анализ четвертой прогнозной таблицы (табл. 5) продемонстрировал, что при наличии у пациента атеросклеротического поражения ПКА в условиях многососудистого поражения коронарного русла опасность развития фатального ОИМ составила 14%, в то время

как при стенозе ПКА, но в отсутствие многососудистого поражения — 4%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным современной литературы, в крупном популяционном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) период наблюдения составил 1,9 года, атеросклеротический стеноз трех сосудистых бассейнов диагностирован у 3,3% пациентов. Сочетанное поражение двух и более сосудов отмечалось у 26,3% пациентов. При этом комбинированное поражение артерий нижних конечностей и коронарных сосудов составило 11,9%, комбинация стеноза брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей верифицирована в 3,8% случаев, стеноз коронарных и брахиоцефальных артерий — в 7,3%. Многофакторный анализ определил 7 независимых предикторов острого ИМ — возраст старше 65 лет, сахарный диабет, острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, поражение СНК, стенокардия в анамнезе и уровень креатинина выше 1,3 мг/дл [6].

Также установлено, что среди 3,6 миллиона лиц, прошедших систематическое ультразвуковое обследование на предмет патологии сосудов нижних конечностей, ИБС и атеросклероза брахиоцефальных артерий, количество пациентов с патологией двух и более сосудистых регионов увеличивалось с 0,04% в диапазоне от 40 до 50 лет и до 3,60% в диапазоне от 81 до 90 лет [7]. Отмечено, что у 5–9% больных с ИБС верифицирован атеросклероз сонных сосудов более 70%, а при наличии атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей частота патологии почечных артерий находилась в диапазоне 10–23% [8].

Известно, что атеросклеротический стеноз почечных артерий у лиц с ИБС чаще является случайной находкой в ходе ангиографии и варьирует от 11 до 43% [9]. По данным ряда авторов, одновременное поражение коронарных и почечных артерий у лиц с ИБС составляет 35–55%, а при патологии сосудов нижних конечностей — 22–59% [10].

Согласно проведенным ранее исследованиям, установлена прогностически неблагоприятная роль таких факторов, как возраст, выраженная сопутствующая патология, снижение фракции выброса левого желудочка, снижение скорости клубочковой фильтрации, наличие ишемических изменений на электрокардиограмме, а также многососудистое поражение коронарного русла [11]. В настоящее время, несомненно, научный интерес представляет разработка прогностических моделей неблагоприятных исходов, способствующих формированию персонифицированного подхода и улучшению профилактических мер [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы с использованием современных методов статистической обработки данных нами был проведен анализ особенностей развития фатальных случаев инфаркта миокарда в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом.

На основании уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные прогнозные таблицы, позволяющие при сопоставлении характеристик признаков оценить риск развития сосудистого события в отдаленном периоде у пациентов высокого сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(5): 48–57, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3246>.

2. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.

3. Шаповалова А.Г., Раповка В.Г., Соболевская О.А., Негода Т.Н. Реабилитация пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; 3: 25–29. Shapovalova A.G., Rapovka V.G., Sobolevskaya O.A., Negoda T.N. Rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident followed by hemodynamically significant stenoses of the brachiocephalic arteries. *Tihookeanskij medicinskij zurnal* 2020; 3: 25–29.
4. Dykun I., Mahabadi A.A., Rassaf T. A clinical perspective on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: PCSK-9 inhibitors for all? *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2331, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa005>.

5. Mehta A., Rigdon J., Tattersall M.C., German C.A., Barringer T.A. 3rd, Joshi P.H., Sperling L.S., Budoff M.J., Bertoni A., Michos E.D., Blaha M.J., Stein J.H., Shapiro M.D. Association of carotid artery plaque with cardiovascular events and incident coronary artery calcium in individuals with absent coronary calcification: the MESA. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14(4): e011701.
6. Firnhaber J.M., Powell C.S. Lower extremity peripheral artery disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2019; 99(6): 362–369.

7. Gatto L., Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl E): E87–E90, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa068>.

8. Iida O., Takahara M., Mano T. Evidence-experience gap and future perspective on the treatment of peripheral artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28(12): 1251–1259, <https://doi.org/10.5551/jat.RV17058>.

9. Терентьев В.П., Кобзева Н.Д., Батюшин М.М., Малеванный М.В. Особенности атеросклеротического поражения почечных артерий у больных с острым коронарным синдромом. *Нефрология* 2015; 19(5): 86–90. Terent'ev V.P., Kobzeva N.D., Bati-

ushin M.M., Malevannyj M.V. Renal arteries sclerotic disease features in patients with acute coronary syndrome. *Nefrologiya* 2015; 19(5): 86–90.

10. Jiang Y., Zhang M.-H. Atherosclerotic renal artery stenosis: how should we do? *Chin Med J (Engl)* 2021; 134(12): 1402–1404, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001576>.

11. Бернс С.А., Захарова В.А., Шмидт Е.А., Лынев В.С., Зверев К.В. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019; 18(3): 30–34, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-30-34>. Berns S.A., Zakharova V.A., Shmidt E.A., Lynev V.S., Zverev K.V. Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes.

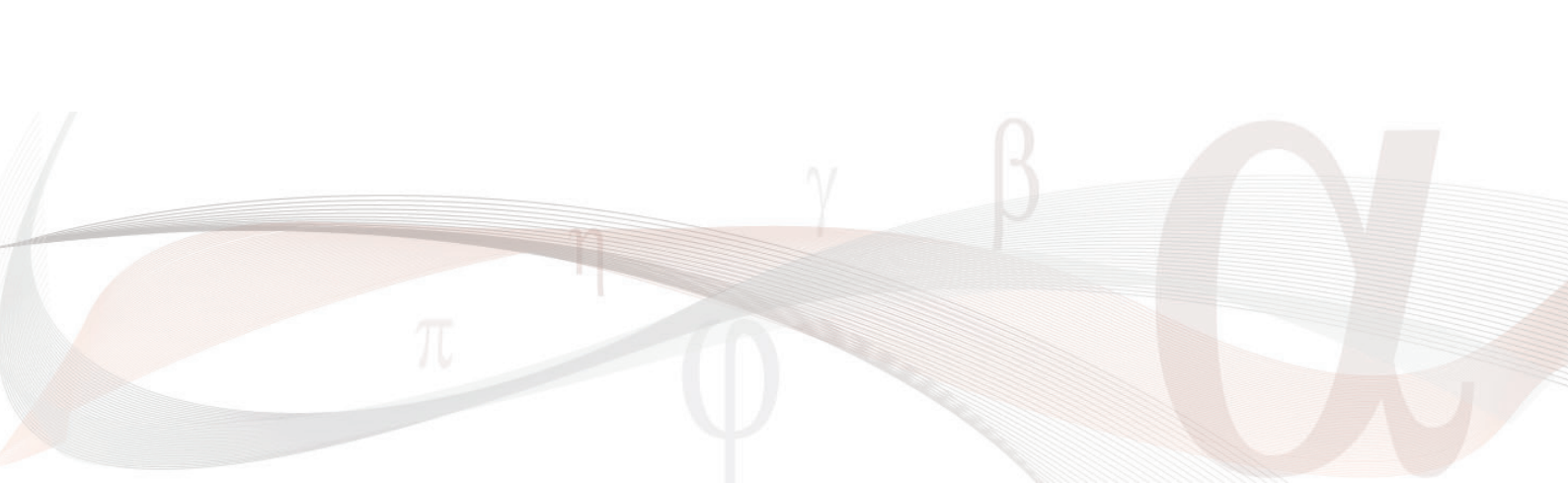
Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2019; 18(3): 30–34, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-30-34>.

12. Кобзева Н.Д. Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде. *Терапия* 2021; 7(8): 70–75. Kobzeva N.D. Features of the influence of atherosclerotic damage of various vascular basins on the risk of development of fatal and non-fatal events in a long period. *Terapiya* 2021; 7(8): 70–75.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Н.Д. Кобзева, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону.

Для контактов: Кобзева Наталия Дмитриевна, e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com



КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 616.13–004.6–055.1

3.1.18 — внутренние болезни; 3.1.20 — кардиология

Поступила: 28.06.2022

Н. В. Жданкина¹, Н. С. Лапина²

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель: выявить основные клинические характеристики, особенности поражения сосудистого русла и лабораторно-инструментальных изменений, характерные для пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Материалы и методы. Обследовано 102 пациента с поражением как минимум двух сосудистых бассейнов, один из которых — коронарный.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование: сбор анамнеза, оценка антропометрических данных, липидного профиля, уровня С-реактивного белка, функционального состояния почек. Для контроля состояния сосудистого русла было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Кроме того, определялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Поражение коронарного русла устанавливалось с помощью селективной коронароангиографии.

Результаты. Среди обследованных с МФА преобладали мужчины, их было 80,4%. Средний возраст пациентов составил 66 [58;75] лет, при этом женщины были статистически значимо старше мужчин. Также индекс массы тела у женщин был выше. У пациентов МФА выявлено преимущественное комбинированное поражение бассейнов коронарных и сонных артерий, при этом максимальный процент стеноза венечных артерий у мужчин был более выраженным. Кроме того, у мужчин значимо чаще регистрировалось поражение артерий нижних конечностей. Средние показатели ЛПИ были существенно ниже у мужской части обследованных.

Заключение. Многососудистые поражения выявляются преимущественно у мужчин и чаще всего проявляются комбинацией стенозов в бассейнах коронарных и брахиоцефальных артерий. Существенное снижение ЛПИ у пациентов мужского пола демонстрирует более высокую распространенность атеросклероза сосудов нижних конечностей в данной группе пациентов и является неблагоприятным признаком при оценке прогноза клинической манифестации коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз; клинические характеристики; гендерные особенности.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POLYVASCULAR DISEASE

N.V. Zhdankina¹, N.S. Lapina²

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of study: to identify the main clinical characteristics, features of the lesion of the vascular bed and laboratory and instrumental changes being characteristic of the patients with multifocal atherosclerosis (MFA).

Materials and methods. 102 patients with lesions of at least two vascular beds, one of which is coronary, were examined. All patients underwent a general clinical examination: history taking, assessment of anthropometric data, lipid profile, C-reactive protein level, and functional state of the kidneys. To control the state of the vascular bed, ultrasound duplex scanning of the brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities was performed. In addition, the ankle-brachial index (ABI) was determined. The lesion of the coronary bed was established using selective coronary angiography.

Results. Among the patients examined with MFA, men predominated, they were 80.4%. The average age of the patients was 66 [58;75] years old, while women were statistically significantly older than men. Also, the body mass index in women was higher. In MFA patients, a predominant combined lesion of the coronary and carotid arteries was revealed, while the maximum percentage of coronary artery stenosis in men was more pronounced. In addition, in men, damage to the arteries of the lower extremities was significantly more common. The average ABI values were significantly lower in the surveyed male patients.

Conclusion. Multivessel lesions are detected predominantly in men and are most often manifested by a combination of stenoses in the coronary and brachiocephalic arteries basins. A significant decrease in ABI in male patients demonstrates a higher prevalence of atherosclerosis of the vessels of the lower extremities in this group of patients and is an unfavorable sign in assessing the prognosis of clinical manifestations of coronary heart disease and heart failure.

Key words: multifocal atherosclerosis; clinical characteristics; gender features.

ВВЕДЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз — системная патология, характеризующаяся поражением двух артериальных бассейнов и более [1].

Атеросклероз — достаточно изученный патологический процесс: известны основные факторы риска, клинические проявления в зависимости от его локализации, а также осложнения [2, 3].

Традиционно основное внимание уделялось атеросклеротическому поражению коронарных и брахиоцефальных артерий, так как именно эти локализации приводят к основным причинам смерти населения [4]. Пациенты с множественным поражением артерий чаще всего исключаются из классических научных исследований, в результате чего особенности клинических проявлений, течения, а также прогноз таких больных остаются недостаточно изученными.

Немногочисленные работы, посвященные этой проблеме, показывают, что МФА — нередкое патологическое состояние. Больных с многососудистыми поражениями насчитывается от 15 до 30% от общего количества пациентов с атеросклерозом [5]. Выявлено, что манифестация поражений сосудов нижних конечностей в 60% случаев сопровождается клинически не проявляющимся атеросклерозом коронарных артерий [3], что указывает на прогностическую ценность выявления пациентов с поражением артерий других бассейнов, кроме коронарного. Кроме того, больные с МФА, даже несмотря на

более интенсивную коррекцию факторов риска, имеют более высокую вероятность возникновения таких кардиоваскулярных событий, как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, чем пациенты с однососудистыми поражениями [6–9]. Все изложенное выше показывает, что необходимо более детальное исследование этой группы пациентов.

Цель — выявить основные клинические характеристики, особенности поражения сосудистого русла и изменений в результатах лабораторно-инструментальных методов исследования, типичные для пациентов с мультифокальным атеросклерозом, и на основании полученных данных определить гендерные особенности этой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с поражением как минимум двух сосудистых бассейнов, один из которых — коронарный.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), липидного профиля (общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов), уровня маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ), а также функционального состояния почек (определение уровня кре-

атинина в сыворотке крови и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ для исключения хронической болезни почек).

С целью определения состояния сосудистого русла всем пациентам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей с цветным доплеровским картированием кровотока. При УЗДС оценивали линейную скорость кровотока, выявляли наличие атеросклеротических бляшек, устанавливали присутствие и протяженность зон окклюзии. Кроме того, определялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) как соотношение систолического артериального давления на тыльной артерии стопы к систолическому АД на плечевой артерии. Поражение коронарного русла выявлялось с помощью селективной коронароангиографии.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Характер распределения полученных результатов оценивался критериями Колмогорова–Смирнова (для выборок с числом наблюдений более 50) и Шапиро–Уилка (для выборок с числом наблюдений менее 50). При распределении результатов, отличных от нормального, данные представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]). Процентные доли даны в виде $p \pm \sigma p\%$, где p — процентная доля, σp — стандартное отклонение процентной доли. Значимость различий между двумя не связанными между собой выборками определялась критерием Манна–Уитни. При оценке нечисловых значений использовался точный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных с МФА преобладали мужчины: их было 82 человека из 102 (80,4%). Женщины составили 19,6% (20 пациентов). Средний возраст

пациентов равнялся 66 [58;75] лет. При этом женщины (73 [67;80] года) были статистически значимо ($p=0,030$) старше мужчин (65 [58;75] лет).

Антропометрические показатели также имели существенные гендерные различия. Мужчины были выше ($p=0,040$): их рост составил 170 [168;176] см, у женщин — 159 [155;166] см. Средний показатель ИМТ оказался больше у женщин (32,1 [26,0;38,2] кг/м² против 29,1 [24,6;34,5] кг/м² у мужчин, $p=0,046$).

Частота встречаемости факторов риска развития атеросклероза обнаружила существенные гендерные различия: в мужской группе чаще регистрировалось курение, в то время как у женщин было больше нарушений углеводного обмена, дислипидемий и хронической болезни почек (табл. 1). Артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня СРБ, наличие ожирения или избыточной массы тела были зарегистрированы в обеих группах без статистически значимой разницы.

Необходимо отметить, что у женщин превалировала ($p=0,001$) АГ третьей степени: у 14 пациенток из 20,00 (70,00 $\pm$ 0,02%) выявлена самая высокая степень повышения артериального давления (АД). У мужчин преимущественно регистрировались первая и вторая степени АГ.

Что касается такого защитного фактора, как уровень липопротеинов высокой плотности, то в целом он был ниже нормы у 38 обследованных из 102 (37,3 $\pm$ 0,6%), однако существенных гендерных различий не выявлено.

Исследование сосудистого русла у пациентов с МФА показало преимущественно комбинированное поражение бассейнов коронарных и сонных артерий (табл. 2), при этом максимальный процент стеноза венечных артерий у мужчин был более выраженным. Кроме того, у обследованных мужского пола значимо чаще регистрировалось поражение артерий нижних конечностей (у 20 из 82 пациентов, что составило 24,0 $\pm$ 0,9%), в то время как у женщин стенозирования сосудов этого бассейна не отмечалось.

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

Фактор риска	Все пациенты		Мужчины		Женщины		p
	n	%	n	%	n	%	
Курение	64/102	62,7 $\pm$ 0,4	62/82	76,0 $\pm$ 0,3	2/20	10 $\pm$ 4	0,00004
Нарушения углеводного обмена	38/102	37,3 $\pm$ 0,6	28/82	34,0 $\pm$ 0,8	10/20	50 $\pm$ 2	0,00300
Артериальная гипертензия	96/102	94,1 $\pm$ 0,1	76/82	93,0 $\pm$ 0,1	20/20	100	0,59000
Ожирение или избыточная масса тела	88/102	86,3 $\pm$ 0,1	68/82	83,0 $\pm$ 0,2	20/20	100	0,62500
Хроническая болезнь почек	23/102	22,5 $\pm$ 0,8	22/82	27,0 $\pm$ 0,9	14/20	70 $\pm$ 1	0,00050
Дислипидемия	67/102	65,7 $\pm$ 0,3	49/82	60,0 $\pm$ 0,5	18/20	90 $\pm$ 1	0,00045
Повышенный уровень СРБ	14/102	13,7 $\pm$ 0,8	10/82	12,0 $\pm$ 1,1	4/20	20 $\pm$ 4	0,26800

Примечание: p — при сравнении мужчин и женщин.

Таблица 2

Выраженность стенозов коронарных и сонных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (Me [25p; 75p])

Сосудистый бассейн	Все пациенты	Мужчины	Женщины	p
Максимальный стеноз коронарных артерий (%)	80[60;90]	80[60;90]	60[50;80]	0,04
Максимальный стеноз сонных артерий (%)	40[30;65]	40[30;60]	45[35;70]	0,09

Примечание: p — при сравнении мужчин и женщин.

Таблица 3

Уровень лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (Me [25p; 75p])

ЛПИ	Все пациенты	Мужчины	Женщины	p
справа	0,93 [0,89;1,01]	0,89 [0,78;0,97]	0,96 [0,90;1,10]	0,03
слева	0,93 [0,85;1,02]	0,88 [0,80;0,96]	0,98 [0,92;1,20]	0,04

Примечание: p — при сравнении мужчин и женщин.

Оценка средних показателей лодыжечно-плечевого индекса (табл. 3) выявила, что небольшое снижение данного индекса типично для всех пациентов с МФА, однако более характерно для мужчин, чем для женщин.

Такое снижение ЛПИ у мужчин подтверждается более частым поражением артерий нижних конечностей по данным УЗДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что МФА чаще встречается у мужчин, хотя частота дислипидемий, нарушений углеводного обмена и хронической болезни почек у женщин была выше. Эта гендерная особенность может быть связана с действием такого значимого фактора риска, как курение, которое существенно реже регистрировалось среди женщин. В целом, для пациентов с МФА характерны те же факторы риска, что и для больных с однососудистыми поражениями.

Основным типом МФА является поражение бассейнов коронарных и сонных артерий. У мужчин при этом значимо чаще регистрировалось поражение артерий нижних конечностей. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5, 6]. Более выраженное стенозирование коронарных артерий у мужчин может свидетельствовать о существенном риске кардиоваскулярных событий в данной группе обследованных.

Статистически значимое снижение ЛПИ с обеих сторон у мужчин с МФА по сравнению с женщинами согласуется с полученными нами данными о большей распространенности атеросклероза сосудов нижних конечностей у мужчин. Такое снижение ЛПИ,

по данным литературы [10, 11], является прогностически неблагоприятным фактором для манифестации ишемической болезни сердца и возникновения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. В связи с этим пациенты со сниженным ЛПИ ($\leq 0,90$) заслуживают особенно пристального внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для мультифокального атеросклероза характерны те же факторы риска, что и при однососудистых атеросклеротических поражениях. Многососудистые стенозы встречаются преимущественно у мужчин и чаще всего проявляются комбинацией стенозов в бассейнах коронарных и брахиоцефальных артерий. Снижение лодыжечно-плечевого индекса у мужской части обследованных демонстрирует более высокую распространенность атеросклероза сосудов нижних конечностей в данной группе пациентов и служит неблагоприятным признаком при оценке прогноза клинической манифестации коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gutierrez A.J., Aday A.W., Patel M.R., Jones W.S. Polyvascular disease: reappraisal of the current clinical landscape. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(12): e007385, <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007385>.

2. Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res* 2021; 128(12): 1818–1832, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>.
3. Rosenblit P.D. Extreme atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk recognition. *Curr Diab Rep* 2019; 19(8): 61, <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1178-6>.
4. Драпкина О.М., Самородская И.В., Семенов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. *Архив патологии* 2020; 82(3): 31–37, <https://doi.org/10.17116/patol20208203131>. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu., Zairat'yants O.V. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. *Arkhirv patologii* 2020; 82(3): 31–37, <https://doi.org/10.17116/patol20208203131>.
5. Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease: recognizing the risks and managing the syndrome. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2631–2641, <https://doi.org/10.1185/03007990903223895>.
6. Criqui M.H., Matsushita K., Aboyans V., Hess C.N., Hicks C.W., Kwan T.W., McDermott M.M., Misra S., Ujueta F.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; Stroke Council. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2021; 144(9): e171–e191, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>.
7. Bonaca M.P., Hamburg N.M., Creager M.A. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res* 2021; 128(12): 1868–1884, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318258>.
8. Campia U., Gerhard-Herman M., Piazza G., Goldhaber S.Z. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am J Med* 2019; 132(10): 1133–1141, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.043>.
9. Bonaca M.P., Nault P., Giugliano R.P., Keech A.C., Pineda A.L.,

Kanevsky E., Kuder J., Murphy S.A., Jukema J.W., Lewis B.S., Tokgozlu L., Somaratne R., Sever P.S., Pedersen T.R., Sabatine M.S. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation* 2018; 137(4): 338–350, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>.

10. Nishimura H., Miura T., Minamisawa M., Ueki Y., Abe N., Hashizume N., Mochidome T., Harada M., Shimizu K., Shoin W., Yoshie K., Oguchi Y., Ebisawa S., Motoki H., Izawa A., Koyama J., Ikeda U. Prognostic value of ankle brachial index for future incident heart failure in patients without previous heart failure: data from the impressive predictive value of ankle brachial index for clinical long-term outcome in patients with cardiovascular disease examined by ABI study. *Heart Vessels* 2017; 32(3): 295–302, <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0873-3>.

11. Prasada S., Shah S.J., Michos E.D., Polak J.F., Greenland P. Ankle-brachial index and incident heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Vasc Med* 2019; 24(6): 501–510, <https://doi.org/10.1177/1358863X19870602>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.В. Жданкина, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Н.С. Лапина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Жданкина Наталья Викторовна, e-mail: zhdankina@list.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

УДК 614.446.3+614.2

3.2.2 — эпидемиология; 3.2.3 — общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
Поступила 20.05.2022

О. А. Пасечник^{1,2}, Л. И. Левахина², Н. И. Магар³, Н. Г. Анпилова¹, И. П. Бурашникова¹, А. И. Блох^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

²ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск;

³БУЗОО Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Омск

Цель исследования — оценка динамики и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Омской области.

Материалы и методы. Анализировали данные форм федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», «Сведения о ВИЧ-инфекции», данные информационных бюллетеней об эпидемиологическом проявлении ВИЧ-инфекции на территории Омской области. Оценка изменений в структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а также характеристика впервые выявленных больных были проведены при сравнении двух групп пациентов в начале и конце анализируемого периода — 2012 и 2021 гг. Использовались дескриптивные и наблюдательные аналитические методы эпидемиологического исследования.

Результаты. За период 2012–2021 гг. наблюдалась разнонаправленная динамика заболеваемости — до 2014 г. происходило ее нарастание в 3,1 раза, затем наблюдалась тенденция к снижению с темпом 5,3% с 2015 г. Динамика смертности населения по причине ВИЧ-инфекции характеризовалась умеренной тенденцией к росту с темпом прироста 4,1%; с прогрессированием заболевания связано 64,2% смертей. В сравниваемых группах впервые выявленных больных в 2012 и 2021 гг. увеличивались доли женщин, возрастных групп 40–49, 50–59, 60 лет и старше. Возрос вклад полового пути передачи ВИЧ. Накопление контингента больных способствовало подъему распространенности ВИЧ-инфекции на территории Омской области, в 8 из 32 муниципальных районов распространенность превышала 1000 случаев на 100 тысяч населения. Стало больше больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, что способствовало повышению смертности в результате прогрессирования инфекции и заболеванию COVID-19.

Заключение. Получены данные, свидетельствующие об увеличении распространенности ВИЧ-инфекции, росте доли естественного гетеросексуального пути передачи с активным вовлечением в эпидемический процесс женского населения. В контингенте больных, как и в группе впервые выявленных пациентов, увеличивается доля лиц старших возрастных групп, с выраженной иммуносупрессией, что на фоне длящейся пандемии COVID-19 повышает риск неблагоприятного исхода и ложится социально-экономическим бременем на систему здравоохранения региона.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; заболеваемость; смертность; динамика; структура заболеваемости.

HIV INFECTION IN THE OMSK REGION: DYNAMICS AND STRUCTURE OF THE INCIDENCE OF THE POPULATION

O.A. Pasechnik^{1,2}, L.I. Levakhina², N.I. Magar³, N.G. Anpilova¹, I.P. Burashnikova¹, A.I. Bloch^{1,2}

¹Omsk State Medical University, Omsk;

²Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk;

³Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Omsk

The purpose of the study is to assess the dynamics and structure of the incidence of HIV infection in the population of the Omsky region.

Materials and methods. The data from federal statistical observation forms No. 61 "Information about the disease caused by the human immunodeficiency virus", "Information about HIV infection", data from information bulletins on the epidemiological manifestation of HIV infection in the Omsky region were analyzed. An assessment of changes in the structure of the incidence of HIV infection, as well as a characterization of newly diagnosed patients, was carried out by comparing two groups of patients at the beginning and the end of the analyzed period — 2012 and 2021. Descriptive and observational analytical methods of the epidemiological study were used.

Results. For the period 2012–2021 multidirectional dynamics of morbidity was observed — until 2014 it had increased by 3.1 times, then there was a downward trend at a rate of 5.3% since 2015. The dynamics of mortality due to HIV infection was characterized by a moderate upward trend with a growth rate of 4.1%; 64.2% of deaths are associated with disease progression. In the compared groups of newly diagnosed patients in 2012 and 2021 the share of women, age groups 40–49, 50–59, 60 and older increased. The contribution of sexual transmission of HIV has increased. The accumulation of a contingent of patients contributed to the rise in the prevalence of HIV infection in the Omsky region, in 8 out of 32 municipal districts the prevalence exceeded 1,000 cases per 100,000 population. There were more patients with late stages of HIV infection, which contributed to an increase in mortality as a result of the progression of the infection and COVID-19 disease.

Conclusion. The data having been obtained indicate an increase in the prevalence of HIV infection, an increase in the proportion of the natural heterosexual transmission route with the active involvement of the female population in the epidemic process. In the contingent of patients, as well as in the group of newly diagnosed patients, the proportion of people of older age groups with severe immunosuppression is increasing, which, against the background of the ongoing COVID-19 pandemic, increases the risk of an adverse outcome and places a socio-economic burden on the healthcare system of the region.

Key words: HIV infection; morbidity; mortality; dynamics; incidence structure.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 37,7 миллиона (30,2–45,1 миллиона) людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Впервые ВИЧ-инфекцию выявили у 1,5 миллионов (1,0–2,0 миллиона) человек. От болезней, связанных с ВИЧ, умерли 680.000 (480.000–1.000.000) пациентов в разных странах мира [1].

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России отличается от таковой в других странах путями и скоростью распространения, степенью вовлечения определенных групп населения, большой долей пациентов с множественной коморбидностью в виде наркомании, гепатита С, позже — туберкулеза и других болезней [2].

Со времени обнаружения в 1987 г. первого россиянина, инфицированного ВИЧ, по 31 декабря 2021 г. общее число выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации достигло, по предварительным данным, 1.562.570. На начало 2022 г. в стране проживало 1.137.596 россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции,

исключая 424.974 больных, умерших за весь период наблюдения (27,2%) [3].

Среди федеральных округов по темпам увеличения количества ВИЧ-инфицированных лидирует Сибирский федеральный округ, где первые случаи заболевания ВИЧ-инфекцией выявлены в 1989 г., а в 1999-м зарегистрирован подъем заболеваемости в 28,8 раза. Увеличение заболеваемости было определено заносом и активным распространением ВИЧ в среде наркопотребителей [4].

Целью настоящего исследования является оценка динамики и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения субъекта Сибирского федерального округа — Омской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положено наблюдение за эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции на территории Омской области. Период исследования включал десять лет (2012–2021 гг.). Материалом послужили

ли данные форм федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», «Сведения о ВИЧ-инфекции», данные информационных бюллетеней об эпидемиологическом проявлении ВИЧ-инфекции на территории Омской области [5]. Оценка изменений в структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а также характеристика впервые выявленных больных была проведена при сравнении двух групп пациентов в начале и конце анализируемого периода — 2012 и 2021 гг.

Были использованы дескриптивные и наблюдательные аналитические методы эпидемиологического исследования. Для анализа временных рядов показателей применялась простая линейная регрессия с подгонкой по методу наименьших квадратов, значимость наклона регрессии проверяли с помощью F-критерия. Для оценки уровня и структуры заболеваемости (смертности) использовались интенсивные (относительные на 100 тысяч населения) и экстенсивные показатели (доли). Категориальные данные описывались по схеме $P \pm \sigma_p (n/N)$, где P — доля в %; σ_p — стандартное отклонение доли.

Для сравнения показателей использовали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета EpiTools (<https://epitools.ausvet.com.au>) и возможностей Microsoft Excel. Фооновая картограмма построена в QGIS 3.14.16.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период на территории Омской области было выявлено 18.339 случаев ВИЧ-инфекции. В 2021 г. показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил 814,0 (95% ДИ 801,2–826,8) на 100 тысяч населения.

Многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась разнонаправленной тенденцией (рис. 1). За период с 2012 по 2014 г., когда был зарегистрирован максимальный уровень заболеваемости — 133,2 (95% ДИ 128,0–138,4) случая на 100 тысяч населения ($n=2630$), наблюдалась выраженная тенденция к росту заболеваемости, за два года показатель повысился в 3,1 раза.

С 2015 г. наблюдается умеренная тенденция к снижению заболеваемости, со 123,5 (95% ДИ 118,6–128,4) до 60,2 (95% ДИ 56,7–63,7) случая на 100 тысяч населения. Темп снижения заболеваемости составил 5,3% при среднемноголетнем показателе заболеваемости 97,9 случая на 100 тысяч населения, однако наклон линии регрессии не отличался значимо от нуля ($F=0,8$; $p=0,3968$). В 2020 г. отмечено значительное уменьшение количества

выявленных случаев, абсолютный прирост в сравнении с предыдущим, 2019 г., составил 23,4 (95% ДИ 21,2–25,6) случая на 100 тысяч населения, что во многом связано с проведением ограничительных противоэпидемических мероприятий в отношении инфекции COVID-19.

Динамика смертности населения по причине ВИЧ-инфекции характеризовалась умеренной тенденцией к росту с темпом прироста 4,1%, наклон линии регрессии значимо отличался от нуля ($F=11,2$; $p=0,01$), при этом смертность населения возросла в 2,6 раза и составила к концу изученного периода 16,7 (95% ДИ 14,9–18,5) случая на 100 тысяч населения ($n=372$). Следует отметить, что в 2020–2021 гг. смертность населения снизилась, в сравнении с 2019 г. смертность населения сократилась на 40,7%, в абсолютных показателях 135 случаев.

В 2021 г. среди причин смерти ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учете, основное место занимали ВИЧ-ассоциированные причины смерти — 64,2±3,4% ($n=204$). В структуре причин смерти 40,3±5,4% составила туберкулезная инфекция ($n=82$), 29,4±5,9% — бактериальные инфекции ($n=60$), 5,9±6,8% — злокачественные новообразования ($n=12$), 18,1±6,3% — другие оппортунистические заболевания ($n=37$), 6,3±6,7% — гематологические и иммунологические нарушения ($n=13$).

Прочие причины смерти были установлены у 114 пациентов (35,8±4,5%), из них 65 человек умерли от новой коронавирусной инфекции.

За период наблюдения от различных причин умерло 3233 ВИЧ-инфицированных пациента.

Абсолютное количество заболевших ВИЧ-инфекцией в 2021 г. в сравнении с началом изученного периода было выше на 320 случаев.

Среди заболевших преобладали мужчины, однако гендерная структура случаев впервые выявленной ВИЧ-инфекции изменилась, к концу периода наблюдения доля женщин возросла (табл. 1). Произошло повышение заболеваемости мужчин в 1,2 раза от уровня 2012 г. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией женщин увеличилась в 1,7 раза к 2021 г. (см. табл. 1).

Отмечены значимые изменения возрастной структуры по впервые выявленным случаям заболевания ВИЧ-инфекцией. Так, в 2012 г. среди заболевших преобладали 20–29-летние, их было 37,0±1,7%, и 30–39-летние — 48,4±1,7% (табл. 2).

К концу наблюдения в группе ВИЧ-инфицированных, выявленных в 2021 г., доля группы 20–29 лет уменьшилась в три раза и составила 11,7±0,9%, в 1,2 раза стало меньше 30–39-летних — 40,8±1,4%. Вместе с тем возросла доля старших возрастных групп в структуре заболевших: 40–49-летних стало 32,7±1,4% против 8,6±1,0% в 2012 г., 50–59-летних — 10,0±0,9% против 3,3±0,6% в 2012 г., 60-летних и старше — 2,8±0,5% против 0,8±0,3% в 2012 г.

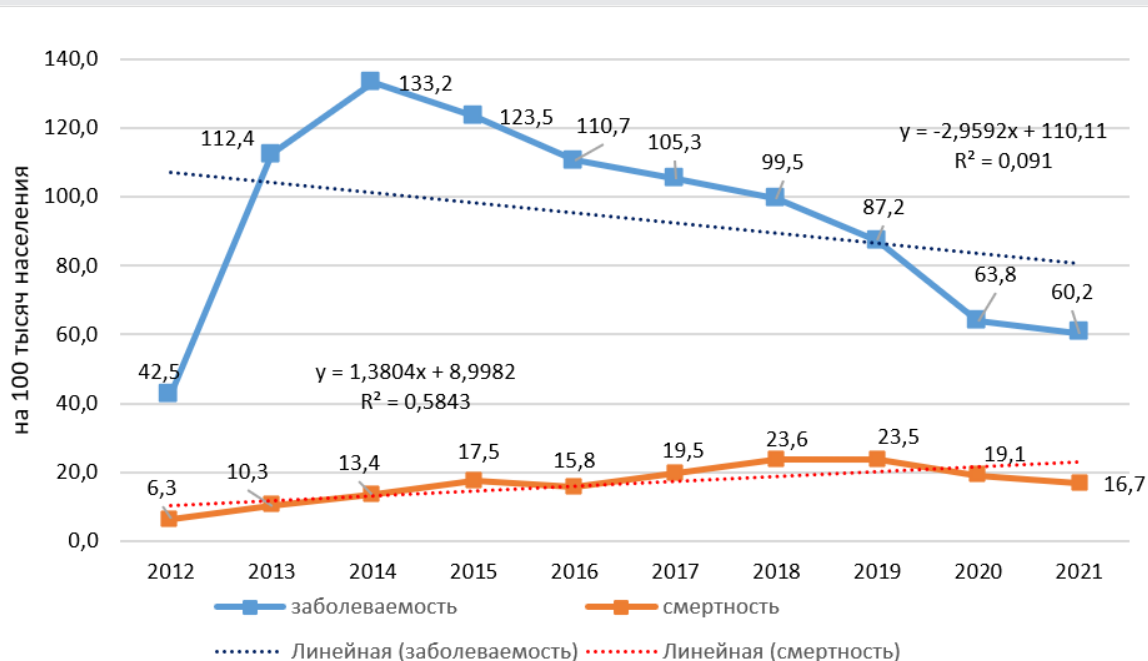


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ВИЧ-инфицированного населения (2012–2021 гг., Омская область), на 100 тыс. населения

Таблица 1

Гендерная структура заболеваемости населения Омской области ВИЧ-инфекцией

Показатели	2012 г.			2021 г.			ОШ (95% ДИ)
	абс.	на 100 тыс. населения (95% ДИ)	% $\pm \sigma_p$	абс.	на 100 тыс. населения (95% ДИ)	% $\pm \sigma_p$	
ВСЕГО	840	42,5 (39,6–45,4)	100,0	1160	60,2 (56,7–63,7)	100,0	
Мужчины	523	57,3 (52,4–62,2)	62,3 $\pm$ 1,7	623	70,8 (65,2–76,4)	53,7 $\pm$ 1,5	-
Женщины	317	29,8 (26,5–33,1)	37,7 $\pm$ 1,7	537	52,4 (48,0–56,8)	46,3 $\pm$ 1,5	1,42 (1,20–1,70)

В сравниваемых группах изменилась структура путей передачи ВИЧ, установленных в результате эпидемиологического расследования случаев. В 2021 г. вклад полового пути передачи составил 73,0 $\pm$ 1,4% (n=768), парентерального — 26,2 $\pm$ 1,4% (n=276), вертикального — 0,8 $\pm$ 0,3% (n=8). В группе пациентов, выявленных в 2012 г., преобладал парентеральный путь передачи ВИЧ: 53,0 $\pm$ 1,8% случаев (n=427), на половой путь пришлось 46,4 $\pm$ 1,8% случаев (n=374), на вертикальный путь — 0,6 $\pm$ 0,3% случаев (n=5) (OR=0,35, 95% ДИ 0,20–0,30).

В контингенте пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ, на начало 2022 г. пути передачи были установлены в 93,0% случаев (n=12.304). Преобладала доля

парентерального пути передачи (55,0%, n=6814), половой пути передачи ВИЧ составил 43,3% (n=5337), вертикальный путь — 1,2% (n=153).

Оценка распределения заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах позволила выявить группы с наиболее высоким риском инфицирования (рис. 2). В 2012 г. это были группы 18–29 лет — 95,1 на 100 тысяч населения данной возрастной группы (95% ДИ 85,4–104,8) и 30–39 лет — 136,0 на 100 тысяч населения данной возрастной группы (95% ДИ 122,7–149,3).

В когорте 2021 г. наиболее высоким риском инфицирования характеризовались группы 30–39 лет — 150,0 (95% ДИ 136,4–163,6) на 100 тысяч населения

Таблица 2

Возрастная структура заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией в Омской области

Возрастные группы	2021 г.			2012 г.		
	Абс.	%	σ_p , %	Абс.	%	σ_p , %
0–14 лет	9	0,7	0,2	5	0,6	0,3
15–17 лет	10	0,8	0,3	4	0,5	0,2
18–19 лет	6	0,5	0,2	7	0,8	0,3
20–29 лет	135	11,7	0,9	310	37,0	1,7
30–39 лет	473	40,8	1,4	404	48,4	1,7
40–49 лет	379	32,7	1,4	72	8,6	1,0
50–59 лет	116	10,0	0,9	28	3,3	0,6
60 и более лет	32	2,8	0,5	7	0,8	0,3
Анонимы	0	–	–	3	–	–
Всего	1160	100,0	–	840	100,0	–



Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией населения различных возрастных групп (в динамике 2012 и 2021 гг., Омская область, на 100 тысяч населения)

данной возрастной группы и 40–49 лет — 147,0 (95% ДИ 132,4–161,6) на 100 тысяч населения данной возрастной группы.

Обращает на себя внимание рост заболеваемости подростков в 2,5 раза — с 6,6 (95% ДИ 0,2–13,0) до 16,7 (95% ДИ 6,4–27,0) случаев на 100 тысяч подросткового населения (см. рис. 2).

На протяжении изучаемого периода ВИЧ-инфекция регистрировалась на территории всех 32 муниципальных районов Омской области. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией городского населения и на-

селения, проживающего в муниципальных районах, имела похожую тенденцию, однако уровень заболеваемости городских жителей был значительно выше. Так, уровень заболеваемости городских жителей составил в 2021 г. 70,9 (95% ДИ 66,5–75,3) на 100 тысяч городского населения, что на 51,0% выше, чем в 2012 г., — 46,9 (95% ДИ 43,3–50,5) на 100 тысяч населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией жителей муниципальных районов Омской области возросла на 27,1% и к 2021 г. составила 45,9 (95% ДИ 40,0–51,8) случая на 100 тысяч сельского населения про-

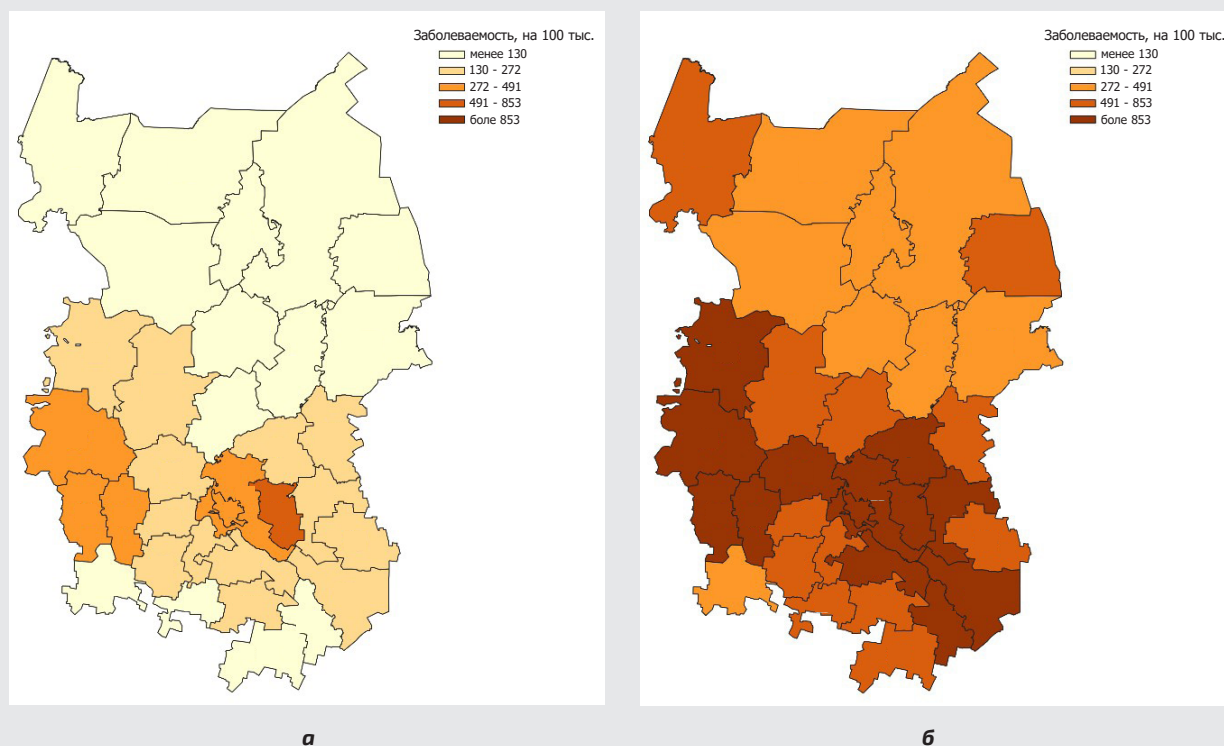


Рис. 3. Динамика распространенности ВИЧ-инфекции на территории муниципальных районов Омской области (а — 2012 г., б — 2021 г.), на 100 тыс. населения

тив 36,1 (95% ДИ 31,1–41,1) случая на 100 тысяч населения в 2012 г.

Следует отметить, что наблюдаемая эпидемиологическая ситуация, связанная с особенностями впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции, развивалась на фоне различного уровня распространенности инфекции по территории Омской области (рис. 3).

В 2012 г. кумулятивное количество выявленных случаев составляло 5436 или 274,9 (95% ДИ 267,6–282,2) на 100 тысяч населения, к концу 2021 г. — 23.043 или 1196,0 (95% ДИ 1180,5–1211,5) на 100 тысяч населения. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением, возросло с 3347 в 2012 г. до 13.228 случаев в 2021 г., что в целом характеризует крайне напряженную эпидемиологическую ситуацию в регионе. В восьми муниципальных районах Омской области показатель распространенности ВИЧ-инфекции превышал уровень 1000 случаев на 100 тыс. населения.

Наряду с изменением уровня распространенности ВИЧ-инфекции наблюдалось значимое изменение клинической структуры контингента пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ, состоявших под диспансерным наблюдением (рис. 4).

В структуре клинических проявлений болезни, вызванной ВИЧ, в 2021 г. 40,2±0,8% пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением, имели ста-

дию вторичных проявлений (4А–4В) преимущественно с инфекционными и паразитарными болезнями (коды МКБ-10: В20 — микобактериальная инфекция, кандидоз, множественные инфекции), а также различными другими состояниями (коды МКБ-10: В23).

В 2012 г. у подобного контингента доля 2А–2В стадии первичных проявлений составляла 17,2±0,7%, наибольшую долю занимала субклиническая стадия — 68,7±0,8% против 59,1±0,4% в 2021 г., а на долю стадии вторичных проявлений приходилось 14,0±0,6%, что в 2,8 раза меньше, чем в 2021 г.

На начало 2022 г. 46,8% из контингента пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ, имели уровень CD4-лимфоцитов менее 500 кл. в 1 мкл, из них 10,8% составили впервые выявленные в 2021 г. пациенты (n=672). У 11,7% пациентов из контингента, состоявшего под диспансерным наблюдением, уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 кл./мкл (n=1553), в том числе доля впервые выявленных пациентов составила 14,0% (n=217).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность эпидемического процесса социально значимых болезней определяет действие преимущественно социальных факторов (распространение наркозависимости, сексуальная свобо-

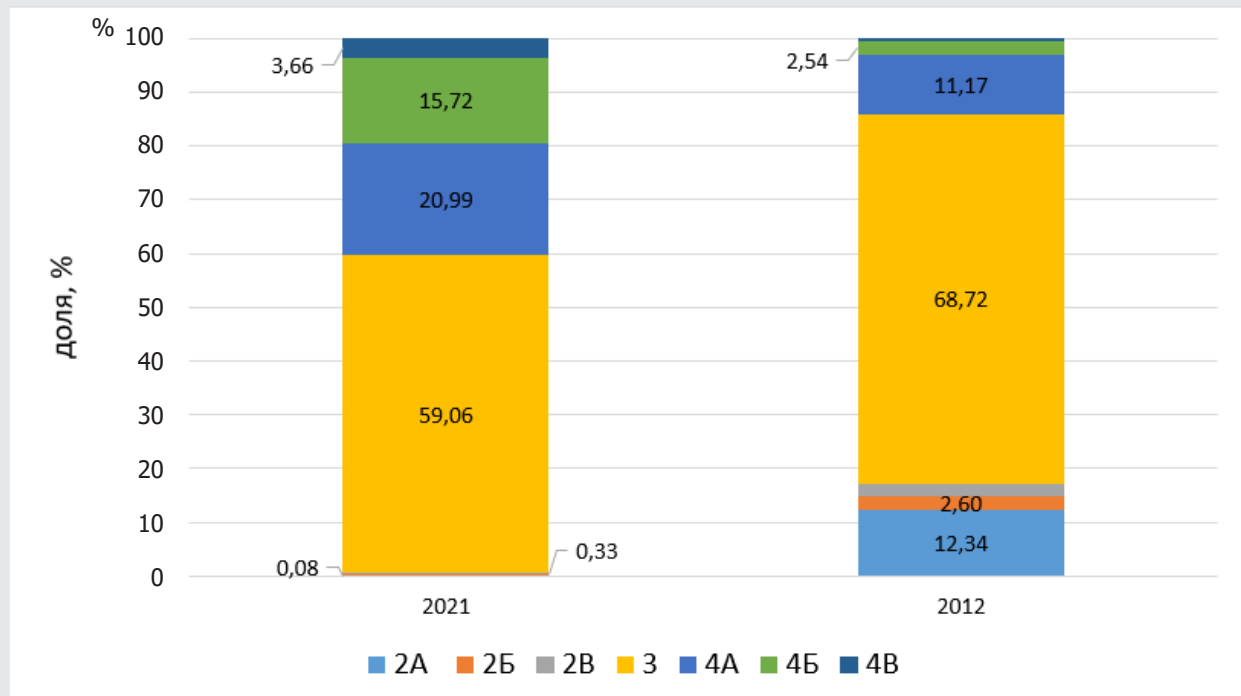


Рис. 4. Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоявших под диспансерным наблюдением, по стадии заболевания в 2012 и 2021 гг., %

да, социально-бытовые условия жизни населения) [6].

Начиная с 1996 г. за весь период развития эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Омской области наблюдалось три волны заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Первая волна была отмечена в 2000 г., когда по сравнению с 1999 г. заболеваемость возросла в 6,5 раза. Вторая волна — в 2008 г., когда по сравнению с 2007 г. заболеваемость увеличилась в 5,7 раза [5, 7]. Третья волна, начавшаяся в 2013 г., когда заболеваемость возросла в 2,6 раза, связана с появлением на рынке наркотиков новых синтетических препаратов, которые изменили ритуал внутривенного употребления наркотических препаратов, сопровождающийся использованием большого количества инъекций совместно в группах до 10 человек, изменением сексуального поведения, увеличением числа беспорядочных незащищенных контактов [7].

В период с 2012 по 2014 г. наблюдался экспоненциальный рост заболеваемости населения. Превалировал в этот период парентеральный путь передачи, доля которого с 2015 г. начала уменьшаться с одновременным увеличением доли полового пути передачи с 43,4 до 73,0% к концу наблюдения.

Возрастание количества источников ВИЧ-инфекции на фоне активизации естественных путей передачи вируса может стать тем пусковым механизмом, который приведет к формированию последующего

эпидемического циклического подъема заболеваемости населения, а тенденция к снижению заболеваемости может сохраняться до тех пор, пока показатели не достигнут уровня заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем [6].

Полученные результаты свидетельствуют не только об изменении направления тенденции эпидемического процесса, который развивался на фоне увеличения распространенности ВИЧ-инфекции, но и о различиях в группах впервые выявленных больных. Структура контингента характеризовалась увеличением доли женского населения в 1,4 раза, сдвигом на старшие возрастные группы (доля лиц в возрасте 40 лет и старше в группе 2012 г. составляла 12,7%, в 2021 г. она возросла до 46,4%). Исследователи связывают рост заболеваемости женского населения (в 7,6 раза, с 4,70 на 100 тысяч населения в 1996 г. до 35,7 на 100 тысяч населения в 2018 г.) с существенным увеличением доли гетеросексуального пути передачи ВИЧ (за период 2001–2018 гг. $23,7 \pm 2,2$ и $84,6 \pm 1,7\%$ соответственно) [8].

К концу периода наблюдения значительно изменилась структура контингента больных, состоявших под диспансерным наблюдением, увеличилась доля пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, имеющих выраженную иммуносупрессию, что будет способствовать сохранению значительного уровня неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием

заболевания. Проявления ВИЧ-инфекции в виде злокачественных новообразований приобретают все большее значение [9]. По данным опубликованных исследований, включающих 154.667 пациенто-лет, ВИЧ-ассоциированные опухоли по-прежнему являются важной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов и достигают 19% [10]. В нашем исследовании доля умерших пациентов от злокачественных онкологических заболеваний составила 5,9% в 2021 г., а в контингенте в этот же период был зарегистрирован 41 случай злокачественных новообразований, 65,8% из которых наблюдались у пациентов с 4В-стадией ВИЧ-инфекции.

Несвоевременное выявление инфицированных ВИЧ, поздние стадии инфекции, низкое количество CD4-лимфоцитов (менее 200 кл./мкл), множественная коморбидная патология (оппортунистические заболевания, сопутствующая патология, хронические поражения печени в стадии декомпенсированного цирроза) приводили к тяжелому течению инфекции COVID-19, что отразилось в том числе и на смертности ВИЧ-инфицированных [11]. В нашем исследовании к концу наблюдения в структуре смертности доля COVID-19 как причина смерти составила 17,4%.

В период 2020–2021 гг. на уровень заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией существенно повлияли ограничительные противоэпидемические мероприятия в отношении инфекции COVID-19 [1, 3]. Так, в странах Европейского региона ВОЗ было отмечено ограничение потенциала эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями, отразившееся на ВИЧ-инфекции, что, по оценкам, привело к сокращению регистрации случаев на 30% в сравнении с предыдущими годами [12]. В нашем исследовании в 2020 г. уровень заболеваемости снизился на 36,3% (с 87,2 до 63,8 на 100 тысяч населения), а в 2021 г. — на 44,8% по отношению к 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема ВИЧ-инфекции для Омского региона сохраняет актуальность. Несмотря на умеренную тенденцию к снижению уровня заболеваемости, увеличивается распространенность ВИЧ-инфекции, растет доля естественного гетеросексуального пути передачи с активным вовлечением в эпидемический процесс женского населения. В контингенте больных, как и в группе впервые выявленных пациентов, становится больше людей старших возрастных групп, с выраженной иммуносупрессией, что на фоне длящейся пандемии COVID-19 повышает риск неблагоприятного исхода и ложится социально-экономическим бременем на систему здравоохранения региона.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось

каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Global HIV and AIDS statistics — fact sheet*. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2019; 11(2): 7–26. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rozental' V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Mel'nikova T.N., Kurganova T.Yu., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiology of HIV infection. Place of observation, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of impact. *VIC-infekcia i immunosupressii* 2019; 11(2): 7–26.
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. URL: <https://forum.hiv.plus/assets/uploads/files/1652492327060-spravka-vich-v-rossii-na-31.12.2021-g..pdf>. *VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2021 g.* [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021]. URL: <https://forum.hiv.plus/assets/uploads/files/1652492327060-spravka-vich-v-rossii-na-31.12.2021-g..pdf>.
4. Калачева Г.А., Пасечник О.А., Левахина Л.И., Матущенко Е.В. Эпидемические проявления ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа: описательное исследование. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2015; 7(3): 110–117. Kalacheva G.A., Pasechnik O.A., Levahina L.I., Matushchenko E.V. Epidemic of HIV infection in the territory Siberian region of Russian: a descriptive study. *VIC-infekcia i immunosupressii* 2015; 7(3): 110–117.
5. Эпидемиологические проявления ВИЧ-инфекции на территории Омской области за 2014 год: информационный бюллетень. Под ред. Назаровой О.И. Омск; 2015. *Epidemiologicheskie proyavleniya VICH-infektsii na territorii Omskoy oblasti za 2014 god: informatsionnyy byulleten'* [Epidemiological manifestations of HIV infection in the Omsk region for 2014: information bulletin]. Nazarova O.I. (editor). Omsk; 2015.
6. Гришина Ю.Ю., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Михнева С.А. ВИЧ-инфекция: характеристика эпидемического цикла. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017; 4: 108–113. Grishina Yu.Yu., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Mikhneva S.A. HIV infection: characteristic of the epidemic cycle. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 4: 108–113.
7. Эпидемиологические проявления ВИЧ-инфекции на территории Омской области за 2021 год: информационный бюллетень. Под ред. Назаровой О.И. Омск; 2022. *Epidemiologicheskie proyavleniya VICH-infektsii na territorii Omskoy oblasti za 2021 god: informatsionnyy byulleten'* [Epidemiological manifestations of HIV infection in the Omsk region for 2021: information bulletin]. Nazarova O.I. (editor). Omsk; 2022.
8. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарямова Л.М., Нагимова Ф.И., Хасанова Г.Н., Хаертынов Х.С. Динамика эпидемиологических проявлений ВИЧ-инфекции в гендерном

аспекте (на примере Республики Татарстан). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020; 19(4): 30–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-30-37>. Khasanova G.R., Agliullina S.T., Mukharyamov L.M., Nagimova F.I., Khasanova G.N., Khaertynov K.S. Dynamics of epidemiological manifestations of HIV infection in the gender aspect (on the example of the Republic of Tatarstan). *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2020; 19(4): 30–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-30-37>.

9. Рассохин В.В., Некрасова А.В., Михайлова Н.Б. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Эпидемиология, патогенез, формы опухолей. Часть 1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2017; 9(1): 7–21, <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-7-21>. Rassokhin V.V., Nekrasova A.V., Mikhailova N.B. Malignant tumors in HIV patients. Epidemiology, pathogenesis, and variability. Part 1. *VIC-infekcia i immunosupressii* 2017; 9(1): 7–21, <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-7-21>.

10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010; 50(10): 1387–1396.

11. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии* 2021; 13(2): 61–69, <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69>. Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Vinogradova T.N. Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course. *Journal infektologii* 2021; 13(2): 61–69, <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69>.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2021*

(2020 data). *Surveillance Report*. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2021-2020-data>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Пасечник, д.м.н., главный научный сотрудник ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

Л.И. Левахина, заместитель руководителя, врач-эпидемиолог Сибирского федерального округа по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск;

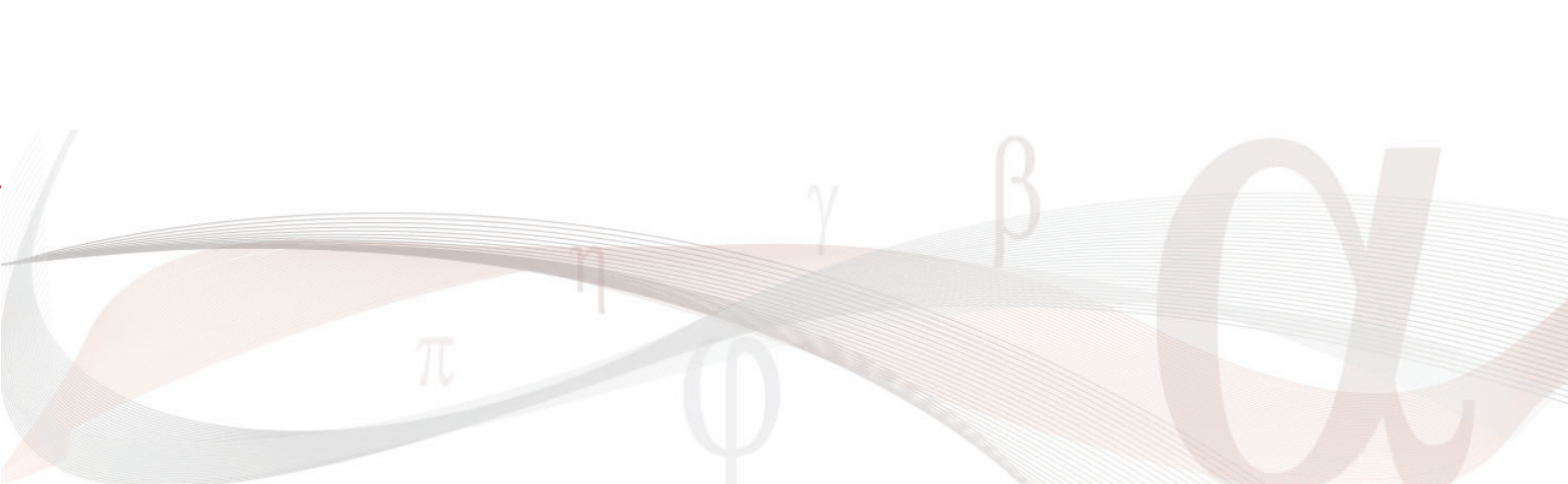
Н.И. Магар, заведующая эпидемиологическим отделом БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Омск;

Н.Г. Анпилова, к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

И.П. Бурашникова, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

А.И. Блох, к.м.н., руководитель Сибирского федерального округа по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск.

Для контактов: Пасечник Оксана Александровна, e-mail: opasechnik@mail.ru



ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОПТИМИЗАЦИИ УГЛУБЛЕННОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕБОЛЕВШЕГО ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

УДК 616–08–039.57–036.8–052

3.2.2 — эпидемиология; 14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 01.06.2022

А. О. Фетисов¹, О. А. Пасечник^{2, 3}, М. А. Ливзан², А. Б. Черкасов¹, Н. А. Алпацкая¹

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

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск;

³ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск

Цель исследования — разработка и внедрение организационных технологий оптимизации углубленной диспансеризации граждан, переболевших COVID-19.

Материалы и методы. Представлен опыт организации в 2021 г. углубленной диспансеризации граждан, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в отделении медицинской профилактики Медицинского центра ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, а также проведения организационных и управленческих мероприятий по оптимизации системы профилактической медицинской помощи.

Результаты. Разработана и внедрена организационная технология, направленная на процессы профилактических мероприятий в амбулаторных условиях, с учетом принципов эффективного использования ресурсов, оптимизации потоков пациентов и информации, максимальной автономности работы отделения медицинской профилактики от активно функционирующего амбулаторно-поликлинического звена в условиях пандемии COVID-19. Разработаны алгоритм принятия решений сотрудниками отделения медицинской профилактики и стандартная операционная процедура углубленной диспансеризации. Внесены изменения в локальную нормативно-правовую базу медицинской организации, регламентирующую порядок проведения углубленной диспансеризации взрослого населения.

Применение данной технологии позволило обеспечить за анализируемый период проведение углубленной диспансеризации 2473 пациентам, увеличить долю обследованных с хроническими неинфекционными заболеваниями с 43,20 до 65,60%, сократить на 46,90% затраты времени на диспансеризацию, увеличить долю пациентов, направленных на второй этап диспансеризации, с 8,03 до 19,20%, своевременно направить на реабилитацию 11,90% пациентов, повысить долю людей, удовлетворенных доступностью и качеством углубленной диспансеризации, с 63,80 до 91,30%.

Заключение. Предложенная организационная технология позволяет рационально выстраивать процесс углубленной диспансеризации, формировать систему выбора приоритетных групп пациентов для углубленной диспансеризации, направленной на снижение риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: диспансеризация; COVID-19; бережливые технологии; маршрутизация; хронические неинфекционные заболевания.

MANAGEMENT TECHNOLOGIES FOR OPTIMIZING IN-DEPTH MEDICAL EXAMINATION OF THE POPULATION WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES HAVING RECOVERED FROM COVID-19 INFECTION

A. O. Fetisov¹, O. A. Pasechnik^{2, 3}, M. A. Livzan², A. B. Cherkasov¹, N. A. Alpatskaya¹

¹Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk;

²Omsk State Medical University, Omsk;

³Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk

The purpose of the study is to develop and implement management technologies for optimizing the in-depth medical examination of citizens who have recovered from COVID-19.

Materials and methods. The experience of organizing an in-depth medical examination of citizens who have recovered from a new coronavirus infection in the Department of Medical Prevention of the Medical Center of the Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, as well as carrying out arrangement and management measures to optimize the system of preventive medical care, is presented in 2021.

Results. A management technology has been developed and implemented aimed at the processes of preventive measures in an outpatient setting, taking into account the principles of efficient use of resources, optimization of patient and information flows, maximum autonomy of the work of the medical prevention department from an actively functioning outpatient clinic unit in the context of the COVID-19 pandemic. An algorithm for making decisions by employees of the department of medical prevention and a standard operating procedure for in-depth medical examination have been developed. The changes have been made to the local regulatory framework of a medical organization that regulates the procedure for conducting in-depth medical examinations of the adult population. The use of this technology made it possible to provide in-depth medical examinations for 2473 patients during the analyzed period, increase the proportion of those examined with chronic non-communicable diseases from 43.20 to 65.60%, reduce the time spent on medical examinations by 46.90%, increase the proportion of patients referred for the second stage from 8.03 to 19.20%, to send 11.90% of patients for rehabilitation in a timely manner, to increase the proportion of people satisfied with the availability and quality of in-depth medical examinations from 63.80 to 91.30%.

Conclusion. The proposed management technology makes it possible to rationally build the process of in-depth medical examination, form a system for selecting priority groups of patients for in-depth medical examination, aimed at reducing the risk of adverse outcomes in patients with chronic non-communicable diseases who have undergone COVID-19.

Key words: clinical examination; COVID-19; lean technologies; routing; chronic non-communicable disease.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 явилась вызовом системам здравоохранения всех стран мира. По состоянию на 28 мая 2022 г. COVID-19 поразил более 530 млн человек в 166 странах мира, число заболевших в России превысило 18,3 млн, умерли 378,8 тыс. пациентов [1].

На тяжесть течения заболевания и связанный с ним неблагоприятный исход COVID-19 влияет ряд факторов, среди которых ведущая роль принадлежит коморбидности с наиболее значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). С неблагоприятным прогнозом при COVID-19 ассоциировано наличие у пациентов сахарного диабета [2], ожирения [3], артериальной гипертензии [4], цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца [5], хронической обструктивной болезни легких [6]. Необходимо отметить, что при оценке состояния здоровья в 2019 г. по итогам профилакти-

ческих медицинских осмотров и диспансеризации 60% граждан имели различные ХНИЗ и были отнесены к IIIA группе здоровья [7].

Вынужденные ограничения в период коронавирусной пандемии, связанные с получением населением медицинской помощи в плановой форме, способствовали как поздней обращаемости в случае развития жизнеугрожающих состояний, так и росту госпитализаций по причине ХНИЗ.

Диспансерное наблюдение и углубленная диспансеризация пациентов, перенесших COVID-19, являются одной из приоритетных задач амбулаторно-поликлинического звена, направленных как на снижение риска смертности пациентов, так и на уменьшение числа осложнений и улучшение прогноза развития заболевания [8].

Цель настоящего исследования — разработка и внедрение организационных технологий по оптимизации углубленной диспансеризации граждан, переболевших COVID-19, включая лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями, предва-

рительный анализ эффектов от внедрения подходов бережливого производства в процессы профилактических мероприятий в амбулаторных условиях с учетом продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России (г. Красноярск) в период с июля по декабрь 2021 г. Объектом исследования явился процесс организации мероприятий, направленных на проведение углубленной диспансеризации взрослых с хроническими неинфекционными заболеваниями, переболевших инфекцией COVID-19, для снижения риска неблагоприятного исхода, улучшения состояния общественного здоровья в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Была разработана организационная технология, включающая подходы к формированию групп риска среди населения, перенесшего инфекцию COVID-19 и нуждающегося в углубленном медицинском осмотре; организацию информирования населения, распределение потоков пациентов, направление на лабораторно-инструментальное обследование и консультацию врача-терапевта.

Внедрение указанной технологии позволило оценить ее эффективность на основе ряда критериев: увеличение охвата населения углубленной диспансеризацией, сокращение временных затрат на проведение углубленной диспансеризации, увеличение доли пациентов, направленных на второй этап медицинского осмотра, выявляемость хронических неинфекционных заболеваний у обследованных пациентов, доля пациентов, направленных на реабилитацию, удовлетворенность пациентов доступностью углубленной диспансеризации.

В ходе исследования применялись метод хронометражных измерений трудовых процессов, метод анкетирования, описательно-оценочный метод исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В июле 2021 г. перед амбулаторно-поликлиническими учреждениями, подведомственными Федеральному медико-биологическому агентству России, наряду с учреждениями системы здравоохранения Российской Федерации, была поставлена задача по проведению углубленной диспансеризации лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, из числа прикрепленного населения. Правовой основой проведения углубленной диспансеризации явились нормативные документы Министерства здравоохранения Российской Федерации, изменившие объемы и порядок направления на диспансеризацию и профилакти-

ческий осмотр определенных групп взрослого населения [9, 10].

На базе Медицинского центра ФСНКЦ было создано отделение медицинской профилактики (ОМП) для проведения углубленной диспансеризации взрослого населения (УДВН) из числа лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а также граждан из числа прикрепленного населения, обратившихся в учреждение для проведения УДВН.

При планировании деятельности амбулаторно-поликлинической службы в конце 2020 г. не было предусмотрено распределение ресурсов для углубленной диспансеризации взрослого населения. Кроме того, процессы организации и проведения УДВН шли в 2021 г. в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 с соответствующими санитарно-эпидемиологическими ограничениями.

В целях оптимального встраивания данного вида деятельности в текущую работу медицинских организаций в сложившихся эпидемиологических условиях были определены основные принципы его функционирования — эффективное использование ресурсов, оптимизация потоков пациентов и информации, максимальная автономность работы от имеющихся в составе ФГБУ «Федерального Сибирского научно-клинического центра» ФМБА России (ФСНКЦ) четырех поликлиник. При организации работы ОМП были учтены опыт применения концепции бережливого производства, а также требования к организации профилактических мероприятий с точки зрения эпидемиологической безопасности пациента [11, 12].

При разработке комплекса мероприятий по организации УДВН выявлены три группы задач, требующих решения или оптимизации:

- 1) организация информирования населения о проведении УДВН;
- 2) пересечение потоков (медицинских процессов) при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях;
- 3) оптимизация нагрузки на медицинских работников.

Для решения вопроса об информировании пациентов об условиях и порядке проведения УДВН на поликлиники ФСНКЦ была возложена функция отбора и формирования списков граждан, подлежащих УДВН, а также граждан, активно проявляющих желание пройти УДВН, и передачи информации администраторам ОМП.

При планировании УДВН, формировании регистров пациентов, подлежащих УДВН, сотрудники поликлиник учитывали приоритетные I–II категории, к которым отнесены граждане, перенесшие COVID-19, при наличии двух и более ХНИЗ (первый уровень приоритета) и при наличии не более одного сопутствующего ХНИЗ или его отсутствии (второй уровень приоритета).

При формировании регистра использовались дан-

ные медицинской информационной системы (МИС) ФСНКЦ, в том числе сведения о диспансерном наблюдении с ХНИЗ, а также региональная информационная система обязательного медицинского страхования (ОМС), включая данные о перенесенном заболевании COVID-19, степени тяжести, давности обращения в медицинскую организацию.

Вся дальнейшая работа по взаимодействию с пациентом, планированию и проведению комплекса инструментальных, лабораторных и иных исследований, организация консультаций выполнялась штатными специалистами ОМП.

С целью оптимизации информирования граждан и привлечения уже функционирующих механизмов в системе ОМС создан информационный ресурс, сопряженный с МИС, позволяющий страховому медицинскому представителю страховой медицинской организации, работающей в системе ОМС, при информировании гражданина об УДВН произвести запись пациента в ходе диалога непосредственно в электронное расписание ОМП ФСНКЦ.

При рассмотрении вопросов пересечения потоков (медицинских процессов) в ходе оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях пациентам с различными поводами обращений использовался пациентоориентированный подход, принципы которого внедрялись в ФСНКЦ с 2019 г.

При выработке мероприятий по оптимизации процесса рассматривались меры, направленные на проведение УДВН за один визит пациента в медицинскую организацию (МО).

Однако в ходе практической оценки данного подхода реализация всех исследований и получение консультации врача в рамках первого и второго этапов УДВН за один визит были признаны нецелесообразными по ряду причин.

Во-первых, для забора крови на биохимический анализ пациент являлся утром в медицинскую организацию натошак, и дальнейшее прохождение инструментальных исследований, включая тест с шестиминутной ходьбой, в течение нескольких часов в этот же день для большинства пациентов было некомфортным.

Во-вторых, результаты анализа сданных утром проб лаборатория МО с учетом автоматизации процессов могла выдать через 3 ч с момента доставки биоматериала. Таким образом, первая половина дня врача-терапевта была непродуктивной, затрудняющей возможность полноценного консультирования пациентов, прошедших инструментальное обследование.

С учетом изложенного и проведенного анализа данной ситуации с позиций применения бережливых технологий, нами был выработан оптимальный алгоритм, при котором пациент посещал медицинскую организацию по следующей схеме:

1-й день — визит в МО для сдачи биоматериала

(венозной крови) для проведения клинического и биохимического исследований; место предоставления медицинской услуги — процедурный кабинет поликлиники ФСНКЦ, которую пациент выбрал согласно личному заявлению для получения первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях по полису обязательного медицинского страхования («прикреплен»).

2-й день (как правило, на следующий или иной удобный пациенту день) для прохождения полного комплекса инструментальных исследований первого и второго этапов и получения консультации врача по результатам всех пройденных исследований; место предоставления медицинской услуги — ОМП Медицинского центра ФСНКЦ.

Нами учтен опыт стандартизации маршрутизации потоков пациентов в рамках государственной региональной системы здравоохранения [13]. Чтобы организовать максимально эффективную работу персонала ОМП с пациентами, решить задачу перераспределения нагрузки на медицинский персонал, часть функций врача была делегирована среднему медицинскому персоналу, а среднего медицинского персонала — немедицинским работникам (администраторам регистратуры ОМП) в соответствии с концепцией новой модели медицинской организации и закреплена в формате локального нормативно-правового акта медицинской организации — приказа и стандартной операционной процедуры.

Были разработаны алгоритмы принятия решений администраторами регистратуры и медицинскими сестрами ОМП в части определения объема инструментальных и лабораторных исследований, необходимых каждому конкретному пациенту в зависимости от имеющихся сведений и промежуточных результатов исследований.

Достижение целевых значений критериев контролировали по проверочному листу (чек-листу), включающему перечень мероприятий оцениваемого процесса (УДВН), его отдельных этапов, способы устранения пересечений потоков, устранение данных пересечений потоков во времени и/или пространстве и наличие или отсутствие пересечений потоков на момент контроля (рис. 1).

При внедрении организационных технологий по оптимизации УДВН — в их числе выделение потока на УДВН из общего потока пациентов (организация работы ОМП и администраторов регистратуры ОМП), введение предварительной записи на УДВН и отдельные диагностические исследования — было сокращено количество пересечений потоков с шести (на этапе внедрения) до одного (на этапе контроля при реализации мероприятий).

Организационная технология по оптимизации процесса УДВН выглядит следующим образом:

1. Поликлиники прикрепления активно отбирают пациентов, перенесших COVID-19 или желающих

Проверочный лист на этапе внедрения и контроля

Пример: контроль достижения целевого значения критерия

«Количество пересечений потоков при проведении углубленной диспансеризации с иными потоками пациентов в поликлинике» для медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь взрослому населению

Отделение медицинской профилактики Перечень мероприятий оцениваемого процесса	Способ устранения пересечения потоков	Организация устранения пересечения потоков пациентов		Наличие пересечений потоков
		в пространстве (да/нет)	во времени (да/нет)	
1	2	3	4	5
1 этап Углубленной диспансеризации				
Обращение в регистратуру	Электронная регистратура Навигация в отделение мед. профилактики	нет	да	да
Анкетирование	Предварительная запись, выделенная регистратура	нет	да	нет
Заполнение ИДС	Предварительная запись, выделенная регистратура	нет	да	нет
Забор крови (с целью выполнения общего анализа крови, биохимического, Д-димера)	Электронное расписание	нет	да	нет
Измерение сатурации		нет	нет	нет
Спирография		нет	нет	нет
Тест 6-минутной ходьбы		нет	нет	нет
2 этап Углубленной диспансеризации				
МСКТ органов грудной клетки	Электронное расписание	да	нет	нет
ЭхоКГ	Электронное расписание	да	нет	нет
УЗИ с ЦДК вен нижних конечностей	Электронное расписание	да	нет	нет
Осмотр врача-терапевта	Предварительная запись	нет	нет	нет
Общее количество пересечений:				1
Достижение целевого значения (да/нет):				да

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ СИБИРСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ФМБА РОССИИ

Рис. 1. Проверочный лист (чек-лист) контроля достижения целевого показателя «Количество пересечений потоков при проведении углубленной диспансеризации с иными потоками пациентов в поликлинике»

пройти углубленную диспансеризацию, и передают сведения о них администраторам ОМП посредством записи в медицинской информационной системе (МИС). Списки пациентов составляются с учетом приоритетных групп (в первую очередь, наличие в анамнезе перенесенного заболевания COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой форме, наличие у пациента заболеваний из перечня ХНИЗ).

2. Администратор ОМП связывается с таким пациентом по телефону и согласовывает с ним удобные дату и время сдачи крови и визита в ОМП.

3. Администратор ОМП открывает в МИС эпизод УДВН и делает необходимые назначения на забор анализов. Вопрос о необходимости назначения исследования Д-димера администратор решает в соответствии с алгоритмом принятия решений на основании обновляемого списка, в котором указаны пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах.

4. Пациент в согласованный день и определенное время, минуя регистратуру и любые другие кабинеты, проходит непосредственно к процедурному кабинету своей поликлиники прикрепления и сдает необходимые анализы крови. Направление на исследование

пациента, сформированное администратором ОМП, вечером предыдущего дня администратором поликлиники прикрепления отрабатывается в МИС и передается в процедурный кабинет до визита пациента.

Для безошибочной идентификации пациентов, направленных на исследование крови в рамках УДВН, выделены определенные слоты в электронном расписании процедурного кабинета. По окончании забора крови от медицинской сестры процедурного кабинета пациент получает на руки анкету по УДВН и заполняет ее.

5. В другой согласованный день и определенное время (как правило, следующий после сдачи анализов) пациент с заполненной анкетой является в ОМП на прохождение остальных исследований.

6. В отделении медицинской профилактики пациент обращается в регистратуру, где администратор на основании анализа его анкеты, цифровых показателей сатурации и содержания в крови Д-димера определяет в соответствии с алгоритмом перечень необходимых обследований и составляет индивидуальный маршрут, делая назначения в МИС.

Старший администратор ОМП формирует электронное расписание работы диагностических клини-

Точки принятия решений (алгоритм маршрутизации пациента при проведении углубленной диспансеризации)

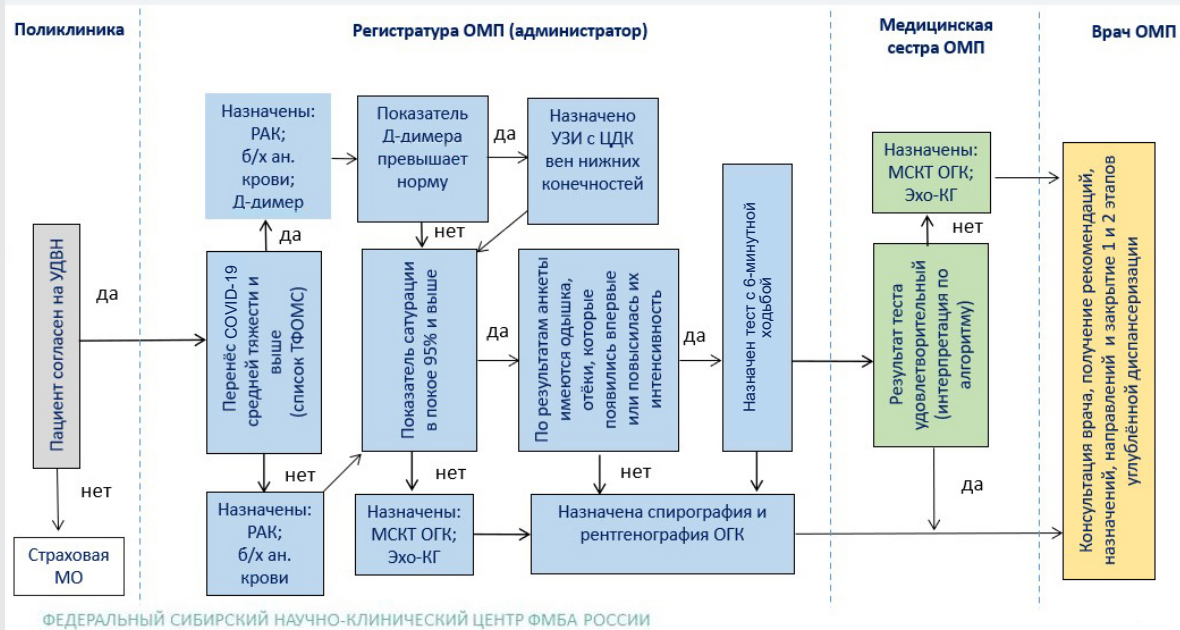


Рис. 2. Алгоритм принятия решений сотрудниками ОМП по маршрутизации пациента при проведении углубленной диспансеризации взрослого населения

ческих служб таким образом, чтобы соблюдалось равномерное ритмичное распределение пациентов по исследованиям.

7. По результатам теста с шестиминутной ходьбой, который интерпретирует проводящая его медицинская сестра на основании алгоритма, возможно дополнительное назначение обследований второго этапа УДВН: эхо-КГ и МСКТ легких. Данные назначения, при наличии показаний, делает в МИС медицинская сестра самостоятельно и дополняет ими индивидуальный маршрут пациента.

Для проведения теста с шестиминутной ходьбой ОМП оснащено смарт-часами с функцией оповещения и измерения пройденного расстояния. В начале теста на часах выставляется хронометр на 6 мин вперед, после чего пациент начинает ходьбу. Получив сигнал с часов об окончании теста, пациент, предварительно проинструктированный медицинской сестрой, подходит к ее посту для снятия показаний о пройденном расстоянии. Медицинская сестра осуществляет наблюдение за пациентами, проходящими тест, при наличии показаний останавливает тест и оказывает доврачебную медицинскую помощь с вызовом на себя врача при необходимости.

8. На заключительный осмотр к врачу-терапевту

ОМП пациент обращается с результатами полного комплекса обследований первого и второго этапов в соответствии с разработанными алгоритмами.

Таким образом, управленческие решения о необходимости тех или иных видов обследования для каждого конкретного пациента УДВН децентрализованы и принимаются в четырех разных точках: поликлиника прикрепления, регистратура ОМП, медицинская сестра ОМП, врач ОМП (рис. 2).

Данный подход позволил реализовать весь объем исследований УДВН в ОМП за один день без дополнительной явки к врачу по результатам первого этапа (с проведением дистанционной консультации), а также исключил длительное прохождение обследования на втором этапе.

За период реализации мероприятий по оптимизации УДВН (июль–декабрь 2021 г.) углубленную диспансеризацию в ОМП прошли 2473 человека. 1209 граждан (48,8%) были информированы о возможности пройти УДВН страховыми медицинскими представителями, согласно переданным в ОМП спискам граждан, подлежащих обследованию.

Структурированный подход к принятию решений на подготовительном этапе УДВН (формирование списков граждан с учетом приоритетных групп) позволил увеличить удельный вес лиц, страдающих

ХНИЗ, в общем количестве обследованных граждан с 43,20 до 65,60%.

По данным фотохронометражного исследования затрат времени на проведение УДВН, общая длительность данного вида диспансеризации сократилась на 46,90% — с 320 до 170 мин. Сокращение времени на проведение диспансеризации стало возможным за счет оптимизации процесса обращения и работы с пациентом в регистратуре, навигации пациента между кабинетами (отделениями), проведения диагностических исследований первого этапа УДВН.

Количественные изменения сказались и на качественных показателях осуществления УДВН. Так, доля граждан, направленных на второй этап диспансеризации, увеличилась в два раза — с 8,03 до 19,20%.

Затраты времени врача-терапевта, работающего в ОМП при проведении УДВН, при оптимизации процессов и определении точек принятия решений сотрудниками, на 67,20% приходятся на основную деятельность, т.е. лечебно-профилактические мероприятия.

По результатам УДВН за июль–декабрь 2021 г. первично установлено 38 случаев заболеваемости ХНИЗ, в том числе сахарным диабетом — 3 (0,12% от общего числа осмотренных), ХОБЛ — 12 (0,49%), гипертонической болезнью — 22 (0,91%), ИБС — 1 (0,04%). Направлено на медицинскую реабилитацию 295 пациентов (11,90% от общего числа осмотренных), в том числе в условиях круглосуточного стационара — 52 (17,60%).

По результатам анкетирования пациентов, доля удовлетворенности доступностью и качеством УДВН на этапе внедрения мероприятий по оптимизации процесса УДВН и при подведении итогов (контроле) увеличилась с 63,80 до 91,30%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перераспределение функциональных обязанностей и ответственности между врачом и средним медицинским и немедицинским персоналом, реализованное в алгоритме принятия решений сотрудниками отделения медицинской профилактики и стандартной операционной процедуре проведения углубленной диспансеризации взрослого населения, оптимизация информационного взаимодействия со страховыми медицинскими организациями при привлечении граждан на углубленную диспансеризацию обеспечивают оптимальную маршрутизацию пациента и снижают временные затраты на углубленную диспансеризацию на 46,90%.

Цифровизация медицинских процессов и использование информационных ресурсов (локальных, региональных) позволяют оперативно планировать и рационально выстраивать процесс углубленной диспансеризации, формировать систему выбора

приоритетных групп пациентов для проведения углубленной диспансеризации, направленной на снижение риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, перенесших COVID-19.

Данные анкетирования пациентов показывают, что мероприятия по оптимизации углубленной диспансеризации граждан, переболевших COVID-19, в том числе с хроническими неинфекционными заболеваниями, повысили удовлетворенность доступностью и качеством углубленной диспансеризации взрослого населения с 63,80 до 91,30%, что в целом формирует лояльность пациентов к профилактическим мероприятиям, определяет принятие и положительное отношение граждан к системе диспансеризации и профилактических осмотров.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом: официальная информация. URL: https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-05-28_coronavirus_government_report.pdf. *Otchet o tekushchey situatsii po bor'be s koronavirusom: ofitsial'naya informatsiya* [Report on the current situation in the fight against coronavirus: official information]. URL: https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-05-28_coronavirus_government_report.pdf.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии* 2020; 66(1): 35–46. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii* 2020; 66(1): 35–46.
3. Klang E., Kassim G., Soffer S., Freeman R., Levin M.A., Reich D.L. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(9): 1595–1599, <https://doi.org/10.1002/oby.22913>.
4. Шлякхо Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартан Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(3): 129–148, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Kozioleva N.A., Lebedev D.S., Mal-

chikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Yu., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Rossiiskij kardiologicheskij zurnal* 2020; 25(3): 129–148, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.

5. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C., Bois M.C., Lin P.T., Maleszewski J.J., Stone J.R. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020; 41(39): 3827–3835, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.

6. Grillo F., Barisione E., Ball L., Mastracci L., Fiocca R. Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(4): e72, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30582-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30582-X).

7. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Трухан Д.И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020; 19(4): 135–172, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2020; 19(4): 135–172, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.

8. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., Анциферова А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Баланова Ю.А., Балахонова Т.В., Бернс С.А., Бочкарев М.В., Бочкарева Е.В., Бубнова М.Г., Будневский А.В., Гамбарян М.Г., Горбунов В.М., Горный Б.Э., Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А., Елиашевич С.О., Ершова А.И., Иванова Е.С., Имаева А.Э., Ипатов П.В., Каприн А.Д., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Копылова О.В., Коростовцева Л.С., Котова М.Б., Куликова М.С., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Лопатина М.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Маев И.В., Мамедов М.Н., Маркелова С.В., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Милушкина О.Ю., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Небиеридзе Д.В., Орлов Д.О., Поддубская Е.А., Попович М.В., Поповкина О.Е., Потиевская В.И., Прозорова Г.Г., Раковская Ю.С., Ротарь О.П., Рыбаков И.А., Свиричев Ю.В., Скрипникова И.А., Скоблина Н.А., Смирнова М.И., Старинский В.В., Толпыгина С.Н., Усова Е.В., Хайлова Ж.В., Шальнова С.А., Шепель Р.Н., Шишкова В.Н., Явелов И.С., Марданов Б.У. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(4): 5–232, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M., Antsiferova A.A., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M., Balanova Yu.A., Balakhon-

ova T.V., Berns S.A., Bochkarev M.V., Bochkareva E.V., Bubnova M.G., Budnevsky A.V., Gambaryan M.G., Gorbunov V.M., Gorniy B.E., Gorshkov A.Yu., Gumanova N.G., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., Egorov V.A., Eliashevich S.O., Ershova A.I., Ivanova E.S., Imaeva A.E., Ipatov P.V., Kaprin A.D., Karamnova N.S., Kobalava Z.D., Konradi A.O., Kopylova O.V., Korostovtseva L.S., Kotoва M.B., Kulikova M.S., Lavrenova E.A., Lischenko O.V., Lopatina M.V., Lukina Yu.V., Lukyanov M.M., Mayev I.V., Mamedov M.N., Markelova S.V., Martsevich S.Yu., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Milushkina O.Yu., Mukaneeva D.K., Myrзаматова A.O., Nebieridze D.V., Orlov D.O., Poddubskaya E.A., Popovich M.V., Popovkina O.E., Potievskaya V.I., Prozorova G.G., Rakovskaya Yu.S., Rotar O.P., Rybakov I.A., Sviryaev Yu.V., Skripnikova I.A., Skoblina N.A., Smirnova M.I., Starinsky V.V., Tolpygina S.N., Usova E.V., Khailova Z.V., Shalnova S.A., Shepel R.N., Shishkova V.N., Yavelov I.S., Mardanov B.U. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2022; 21(4): 5–232, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 No.404n "Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya"* [Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated April 27, 2021 No.404n "On the statistics of preventive examination and medical examination of the population among the adult population"].

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н "Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке". *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 No.698n "Ob utverzhdenii Poryadka napravleniya grazhdan na prokhozhenie uglublennoy dispanserizatsii, vkluchaya kategorii grazhdan, prokhodyashchikh uglublennuyu dispanserizatsiyu v pervoocherednom poryadke"* [Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated July 1, 2021 No.698n "On approval of the procedure for sending citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority"].

11. Кочубей А.В., Конаныхина А.К., Кочубей В.В. Управление потоками пациентов при организации первичной медико-санитарной помощи. *Вестник Росздравнадзора* 2016; 5: 96–99. Kochubey A.V., Konanykhina A.K., Kochubey V.V. Management of patient flows in the organization of primary health care. *Vestnik Roszdravnadzora* 2016; 5: 96–99.

12. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности регистратуры при реализации проекта "Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь". *Социальные аспекты здоровья населения. Электронный журнал* 2020; 3, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-3>. Garifullin T.Yu., Avdeeva M.V., Panov V.P., Filatov V.N. Directions and methods of improving the activity of the registration service when implementing the project "New model of medical organization, providing primary medical and sanitary assistance". *Social aspects of population health. Electronic journal* 2020; 3, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-3>.

va M.V., Panov V.P., Filatov V.N. Directions and methods for improving performance of the clinic front desk within the framework of the "New model of the medical organization providing primary health care" project. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. Elektronnyy zhurnal* 2020; 3, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-3>.

13. Деев И.А., Кобякова О.С., Шибалков И.П., Протасова Л.М., Бойков В.А., Барановская С.В., Суворова Т.А., Бабешина М.А. Оптимизация маршрутизации потоков пациентов как основа повышения организационной эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи (опыт Томской области). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* 2020; 35(4): 95–102, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102>. Deev I.A., Kobaykova O.S., Shibalkov I.P., Protasova L.M., Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Suvorova T.A., Babeshina M.A. Optimization of patient flow routing as a basis for improving organizational efficiency of outpatient care (experience of the Tomsk region). *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny* 2020; 35(4): 95–102, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.О. Фетисов, главный врач ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск;

О.А. Пасечник, д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск;

М.А. Ливзан, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

А.Б. Черкасов, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск;

Н.А. Алпацкая, директор медицинского центра ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск.

Для контактов: Пасечник Оксана Александровна,
e-mail: opasechnik@mail.ru

случай из практики

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МАНИФЕСТНОГО ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

УДК 616.447-008.6:616.447-089.87

3.1.9 — хирургия; 3.1.18 — внутренние болезни; 3.1.19 — эндокринология

Поступила 05.01.2022

А. А. Малов^{1, 2}, А. В. Меньков^{1, 2}, О. В. Занозина^{1, 2}, Н. А. Яркова¹, А. А. Зимина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Описан клинический случай манифестного первичного гиперпаратиреоза смешанной этиологии. До госпитализации пациентка уже обращалась за амбулаторной помощью, однако гиперпаратиреоз не был диагностирован и прогрессировал, вызывая снижение качества жизни. В стационаре был выявлен первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). Медикаментозная терапия оказывала временный эффект, уровни общего и ионизированного кальция снижались на фоне форсированного диуреза, а затем нарастали до прежних значений.

Пациентку перевели в хирургическое отделение и оперировали в связи с неэффективностью медикаментозной терапии и угрозой развития гиперкальциемического криза. Проведено интраоперационное определение уровня интактного паратиреоидного гормона (ПТГ), демонстрирующее снижение этого показателя более чем в 10 раз через 15 мин после удаления аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ). После паратиреоидэктомии наблюдали состояние послеоперационной гипокальциемии, обусловленное синдромом «голодных костей». Пациентка выписана с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Скрининг уровня кальция, паратгормона, уровня витамина Д у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих инсипидарный синдром, артериальную гипертензию, прогрессирующую слабость и снижение массы тела, страдающих мочекаменной болезнью, позволит своевременно поставить диагноз ПГПТ и выбрать верную тактику лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз; аденома околощитовидной железы; гиперкальциемический криз; паратиреоидный гормон; общий кальций; ионизированный кальций.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MANIFEST PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

A. A. Malov^{1, 2}, A. V. Men'kov^{1, 2}, O. V. Zanozina^{1, 2}, N. A. Yarkova¹, A. A. Zimina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod

A clinical case of manifesting primary hyperparathyroidism of mixed etiology is described. Before hospitalization, the patient had already applied for the outpatient care, but hyperparathyroidism was not diagnosed and progressed causing a decrease in the quality of life. Primary hyperparathyroidism (PHPT) was revealed in the hospital. Drug therapy produced some temporary effect, the levels of total and ionized calcium decreased against the background of forced diuresis, and then increased to the previous values.

The patient was transferred to the surgical department and suffered surgery due to the ineffectiveness of the drug therapy and the threat of developing a hypercalcemic crisis. An intraoperative determination of the level of intact parathyroid hormone (PTH) was performed, demonstrating a decrease in this indicator by more than 10 times in 15 minutes after removal of the parathyroid gland (PTG) adenoma. After parathyroidectomy, a state of postoperative hypocalcemia was observed due to the "hungry bone syndrome". The patient was discharged being recovered presenting a satisfactory condition.

Screening of calcium, parathyroid hormone, vitamin D levels in middle-aged and elderly patients with diabetes incipidus, arterial hypertension, progressive weakness and weight loss, suffering from urolithiasis, will allow timely diagnosis of PHPT and choosing the right treatment tactics.

Key words: primary hyperparathyroidism; adenoma of the parathyroid gland; hypercalcemic crisis; parathyroid hormone; total calcium; ionized calcium.

Первичный гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных (паратиреоидных) желез [1].

Паратгормон — ключевой гормон в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Основная его часть синтезируется в околощитовидных железах, но небольшое количество обнаружено в гипоталамусе, гипофизе и тимусе.

В течение длительного времени паратиреоидный гормон рассматривался исключительно как регулятор баланса кальция в организме. Однако специфические рецепторы к ПТГ (PTH1-R) существуют не только в клетках-мишенях костей и почек. Как стало известно в последние десятилетия, рецепторы PTH1-R имеются в эритроцитах, лимфоцитах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах.

Получены данные о наличии двунаправленной связи между ПТГ и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, активации гипертрофических процессов в кардиомиоцитах, ионотропных эффектах гормона — это подтверждает сложность и многогранность влияния ПТГ на сердечно-сосудистую систему [2, 3]. При ПГПТ очень часто встречаются артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца (находящиеся в прямой зависимости от уровня интактного ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек), а также нейро-

когнитивные расстройства [4]. При первичном гиперпаратиреозе велика вероятность нарушений углеводного обмена и других метаболических изменений. По данным литературы, ПГПТ может становиться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводить к повышению риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, проатерогенным нарушениям липидного спектра крови, к вторичной гиперурикемии [5].

К наиболее частым причинам смерти пациентов с ПГПТ относят инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острую и хроническую сердечную недостаточность [1].

Распространенность ПГПТ в общей популяции составляет в среднем 1% [6]. Заболеваемость колеблется от 0,4 до 18,8 случая на 10 тыс. человек в год [7].

Кальций — один из важнейших элементов в жизнедеятельности человека. Его внеклеточная и внутриклеточная концентрация в организме находится в узком диапазоне, что обеспечивает работу многих процессов (сокращение скелетных мышц кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры, передача нервного импульса, регуляция обмена веществ, эндо- и экзокринная секреция, деление клеток, регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза, минерализация костной ткани и т.п.). Чувствительность к концентрации ионов кальция в воротке крови очень высока, и активация компенсаторных механизмов происходит при изменении его уровня даже на 1% [8].

Развитие клинической картины ПГПТ обусловлено прежде всего патологическим действием повышенного уровня ПТГ и кальция крови. В большинстве

случаев симптомный ПГПТ сопровождается «классическими» проявлениями — это нарушения опорно-двигательного аппарата (остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, деформации костей, переломы, нарушения походки), патология почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функций почек), реже поражения желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы) [9].

Среди эндокринных заболеваний гиперпаратиреоз встречается довольно часто: по распространенности эта форма гиперпаратиреоза находится на третьем месте после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. До середины 1970-х гг. ПГПТ считали редкой формой патологии фосфорно-кальциевого обмена в почках (рецидивирующий нефролитиаз), костной системе (патологические переломы, деформация скелета, фиброзно-кистозный остеоит) и желудочно-кишечном тракте (рецидивирующие язвы желудка и 12-перстной кишки) [6].

Мы располагаем клиническим случаем у пациентки с первичным гиперпаратиреозом, который в результате слаженной работы и развитой преемственности врачей-эндокринологов и хирургов был нивелирован.

Пациентка Л., 62 лет, госпитализирована в 10.30 экстренно 22.09.2021 в эндокринологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, предъявляет жалобы на сильную боль в коленных суставах, тошноту, головокружение, сильную слабость, жажду, поллакирию (особенно в ночные часы — до 8 раз), запоры, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что пациентка около 10 лет страдает мочекаменной болезнью, в 2014 г. была проведена чрескожная нефролитотрипсия.

Считает себя больной с весны 2020 г., когда впервые ощутила резкую слабость, головокружение и нарушение ориентации. Несмотря на отсутствие какой-либо терапии, состояние стабилизировалось, к врачу не обращалась. В мае 2021 г. симптоматика возобновилась, пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства к участковому терапевту. Терапевт назначил общеклинические исследования — общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи. Оценив результаты анализов и отсутствие отклонений, объясняющих симптоматику, терапевт выписал направление к ревматологу. Ревматолог провел осмотр, назначил анализ крови на ревматоидный фактор, СОЭ, С-реактивный белок и антитела к циклическому цитрулиновому пептиду. По результатам анализов предположительный диагноз «ревматоидный артрит» был исключен.

Пациентка обратилась к эндокринологу по месту жительства, был выявлен значимый дефицит витамина Д (7 нг/мл), начата терапия препаратом витамина Д. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, уровень менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) рассматривается как дефицит. На фоне приема Детримакса 5000 ЕД/сут головокружение и слабость уменьшились, и пациентка решила больше к врачам не обращаться.

В конце лета 2021 г. наступило резкое ухудшение, и пациентка обратилась в Нижегородскую областную клиническую больницу им. Н.А. Семашко, где ее осмотрел дежурный врач и экстренно госпитализировал в эндокринологическое отделение. В отделении пациентке были назначены анализ крови на паратгормон, общий и ионизированный кальций. По результатам лабораторного исследования выявили повышение уровней общего и ионизированного кальция: $Ca_{общий}$ 3,57 ммоль/л, Ca^{++} 2,29 ммоль/л, а также значительное повышение уровня паратгормона — 107,5 пмоль/л (норма 1,6–6,9 пмоль/л).

На основании жалоб пациента и результатов лабораторных исследований выявлена гиперкальциемия в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ и выставлен предварительный диагноз «Первичный гиперпаратиреоз, манифестный, гиперкальциемическая форма».

При осмотре состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы чистые, сухие, имеются участки шелушений, тургор снижен. Язык влажный, обложен белым налетом. АД 110/70 мм рт.ст. Пульс 70 в минуту. Частота дыхания 16 в минуту.

Живот мягкий, при поверхностной и глубокой скользящей пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В локальном статусе пальпаторно в проекции правой доли щитовидной железы определяется образование мягкоэластической консистенции около 2,5 см в диаметре, безболезненное при пальпации, кожа над ним не изменена.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови Hb 125 г/л, эр. $3,84 \cdot 10^{12}$ /л, MCV 95,7 фл, ле. $8,82 \cdot 10^9$ /л.

В биохимическом анализе крови глюкоза, билирубин, АсАТ, АлАТ в пределах нормы; гиперкальциемия — $Ca_{общий}$ 3,57 ммоль/л, Ca^{++} 2,29 ммоль/л, небольшая гиперхлоремия — хлориды 118,0 ммоль/л, повышение уровня мочевины до 8,7 ммоль/л, гиперфибриногенемия — фибриноген 4,4 г/л, гиперхолестеринемия — холестерин 6,15 ммоль/л, дислипотеинемия — ЛПНП 4,3 ммоль/л, атерогенный индекс повышен — 4,64, сахар крови — 5,7 ммоль/л.

Также выявлено повышение уровня ПТГ до

107,5 пмоль/л и гиповитаминоз витамина Д — 25-ОН-витамин Д 17 нг/мл.

В общем анализе мочи протеинурия 0,22 г/л, относительная плотность снижена до 1006. В сочетании с полиурией и полидипсией, на которые жаловалась пациентка, низкая плотность мочи замыкает триаду инсипидарного синдрома.

Согласно клиническим рекомендациям, для оценки фильтрационной функции почек пациентке было проведено определение уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ по Кокрофту–Голту 46 мл/мин, что соответствует референсу при хронической болезни почек С3а.

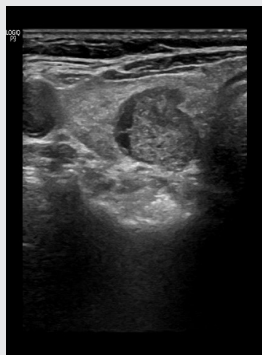
Для исключения гемодинамических нарушений, провоцирующих неврологическую симптоматику, 23.09.2021 были выполнены транскраниальная доплерография и дуплексное сканирование сосудов шеи. Клинически значимой патологии не выявлено.

В качестве первой линии топической диагностики было проведено ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидных желез. По данным

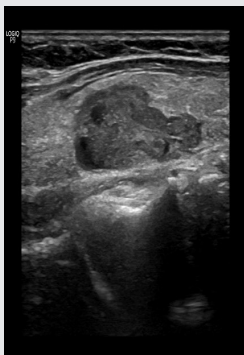
УЗИ щитовидной и околощитовидной желез от 24.09.2021, позади правой доли щитовидной железы, прилегая к ее заднемедиальной поверхности, лоцируется гипозоногенное образование неправильной формы с четкими неровными контурами размерами 24х14 мм (рис. 1). Также в структуре паренхимы нижнего полюса правой доли — гипозоногенное узловое образование размерами 9х10 мм.

Для исключения злокачественности процесса 04.10.2021 выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия аденомы околощитовидной железы под контролем ультразвукового сканирования (рис. 2). На снимке можно наблюдать гиперэхогенный сигнал от иглы в момент аспирации материала из аденомы ОЩЖ.

По данным микроскопии биоптата околощитовидной железы — обильный клеточный состав фолликулярного эпителия, клетки расположены в обширных плотных скоплениях аденоматозных и железистоподобных структур, в том числе с нагромождением и гиперхромией ядер (рис. 3). Цито-



а

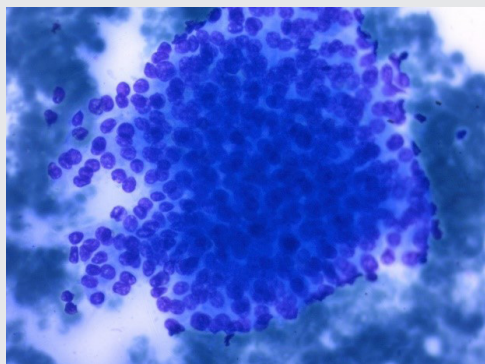


б

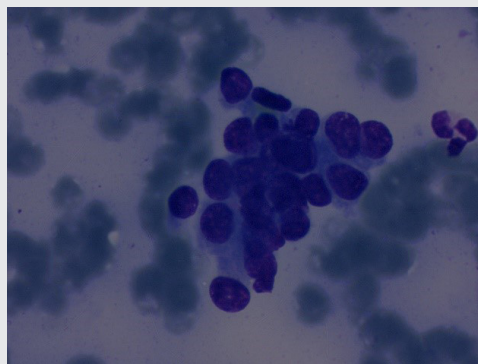
Рис. 1. Эхосонаграмма аденомы околощитовидной железы: а — поперечный срез; б — продольный срез



Рис. 2. Эхосонаграмма при тонкоигольной аспирационной биопсии аденомы околощитовидной железы



а



б

Рис. 3. Цитологическая картина пунктата из аденомы околощитовидной железы (окраска по Паппенгейму): а — х40; б — х90

логически это соответствует классической картине фолликулярной опухоли.

Ввиду невозможности выполнения сцинтиграфии ОЦЖ с ^{99m}Tc в условиях нашего стационара, с целью функционально-топической диагностики образований ОЦЖ пациентке была сделана МСКТ с внутривенным болюсным введением контраста (рис. 4).

По данным МСКТ с контрастированием от 06.10.2021 выявлено объемное образование в проекции нижней околощитовидной железы справа.

В связи с часто встречающимся поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ПГПТ выполнена эзофагогастродуоденоскопия, обнаружены кандидозный эзофагит I ст., гастрит с признаками атрофии слизистой.

Окончательный диагноз был установлен на основании жалоб пациентки, анамнеза, объективных данных, данных лабораторных и инструментальных исследований: «Первичный гиперпаратиреоз, манифестный, гиперкальциемическая форма, смешанной этиологии (аденома правой ОЦЖ и гиповитаминоз витамина Д)».

В условиях эндокринологического отделения выполнялось симптоматическое лечение, направленное главным образом на коррекцию водно-электролитных нарушений. Дегидратация — одно из основных патофизиологических звеньев гиперкальциемии, поэтому терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови, так как в ходе регидратации восстанавливается почечная перфузия, что приводит к нормализации экскреции кальция с мочой. После коррекции гиповолемии были назначены петлевые диуретики (Фуросемид, ингибирующий реабсорбцию кальция в дистальных канальцах) на фоне продолжающейся инфузионной

терапии, так как при повышении натрийуреза растут концентрация кальция в моче и скорость его экскреции.

Пациентка продолжала принимать Детримакс 5000 ЕД/сут.

Несмотря на лечение, клинически значимой динамики не наблюдалось. Благодаря форсированному диурезу уровень кальция снижался, но через некоторое время снова нарастал до прежних цифр. Концентрация ПТГ в крови также сохранялась высокой, в анализе от 06.10.2021 ПТГ 98,7 пмоль/л.

07.10.2021 выполнена консультация хирурга-эндокринолога — выявлена угроза развития гиперкальциемического криза. Рекомендовано оперативное лечение.

13.10.2021 пациентка переведена в 1-е хирургическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». 14.10.2021 женщине была выполнена операция — удаление нижней околощитовидной железы справа, а также, в связи с тем, что в нижней трети правой доли имелся узел до 1 см, проведена гемитиреоидэктомия справа.

Непосредственно перед операцией взята кровь на анализ — $\text{Ca}_{\text{общий}}$ 3,84 ммоль/л, Ca^{++} 2,04 ммоль/л.

При операции поперечным разрезом на передней поверхности шеи без пересечения претиреоидных мышц обнажена щитовидная железа. Выполнена ревизия обеих долей щитовидной железы и околощитовидных желез с двух сторон. В проекции средней и нижней третей правой доли щитовидной железы по ее задней поверхности (в проекции правой нижней околощитовидной железы) определяется образование около 2,5х2,0 см коричнево-желтого цвета, в капсуле, рыхлой консистенции. Остальные околощитовидные железы: верхняя и нижняя слева, нижняя справа — не изменены. В нижней части правой доли интрапаренхиматозно определяется узел плотнотканной консистенции 1 см в диаметре. В левой доле и перешейке щитовидной железы визуальное и пальпаторное патологии нет.

Выполнено удаление нижней околощитовидной железы справа (рис. 5), а также гемитиреоидэктомия справа с субфасциальной перевязкой ветвей нижнещитовидной и верхнещитовидной артерий с мониторингом возвратного гортанного нерва. Для оценки радикальности хирургического лечения, согласно клиническим рекомендациям, пациентке было выполнено интраоперационное определение интактного ПТГ сыворотки крови через 15 мин после удаления аденомы околощитовидной железы. Выявлено, что уровень паратормона снизился до 7,00 пмоль/л (см. ниже динамику ПТГ).

Интактный ПТГ, пмоль/л:

максимальный уровень за весь период наблюдения — 107,50;

перед операцией — 98,70;



Рис. 4. МСКТ, скан с объемным образованием правой нижней околощитовидной железы, расположенным по заднемедиальной поверхности нижней трети правой доли щитовидной железы



Рис. 5. Правая доля щитовидной железы с аденомой правой околощитовидной железы

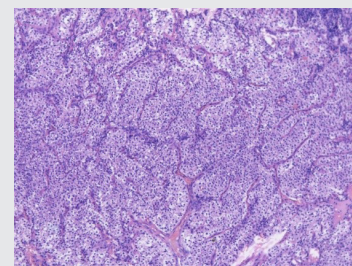
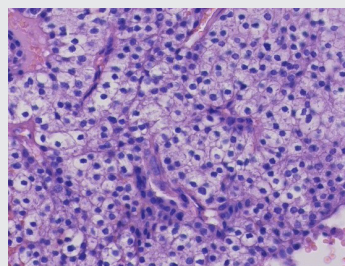


Рис. 6. Микропрепарат аденомы ОЩЖ (окраска гематоксилин + эозин): а — х40; б — х10

во время операции, после удаления аденомы ОЩЖ — 7,00;

после операции (на следующий день) — 2,39;

норма — 1,58–6,00.

Интраоперационное определение интактного ПТГ позволило верифицировать удаленную опухоль как источник продукции гормона и не проводить ревизию других областей для поиска эктопированных околощитовидных желез.

Объем тиреоидного остатка (левая доля) — 6 мл. Выполнен гемостаз по ходу операции, поставлен резиновый выпускник, наложен послойный шов раны. Асептическая повязка.

Был выставлен послеоперационный диагноз «Первичный гиперпаратиреоз, аденома околощитовидной железы справа, зутиреоидный узловой зоб 2-й ст. справа».

Впоследствии было проведено патологоанатомическое макро- и микроскопическое исследование операционного материала. Согласно гистологическому исследованию от 26.11.2021 в препарате околощитовидной железы представлена картина аденомы из главных клеток паращитовидной железы (рис. 6). В препарате узла удаленной правой доли щитовидной железы гистологическая картина доброкачественного образования из фолликулярного эпителия щитовидной железы.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты. Показатели паратгормона, общего

и ионизированного кальция (см. таблицу) нормализовались.

В нашем сообщении мы хотели бы заострить внимание на следующих моментах.

1. Возраст.

По литературным данным, большинство пациентов при спорадическом ПГПТ — женщины в постменопаузе. Как правило, заболевание развивается в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54 ± 5 лет. Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3 [1]. Эти данные согласуются и с нашим клиническим случаем. Пациентке на момент госпитализации 62 года.

2. Клиническая картина.

У пациентки наблюдались клинические проявления гиперкальциемии, включая инсипидарный синдром (полиурия/никтурия/полидипсия), тошнота, снижение аппетита, дегидратация, нефролитиаз. При этом не было таких «классических» проявлений манифестного первичного гиперпаратиреоза, как переломы, фиброзно-кистозный остеоит, язвенная болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта.

3. Лабораторная диагностика.

У нашей пациентки отмечалось стойкое повышение показателей общего и ионизированного кальция при значимо повышенном уровне паратгормона. Однако при этом уровень витамина D (25(OH)D был кри-

Динамика уровня кальция до и после оперативного лечения

Период	Са _{общий} ⁺ , ммоль/л	Са ⁺⁺ , ммоль/л
14.10 (перед операцией)	3,84	2,04
15.10 (1-й день после операции)	3,50	1,70
18.10 (синдром голодных костей)	1,94	1,31
20.10 (6 дней после операции, нормализация показателей)	2,20	1,29
Референсный интервал	2,15–2,60	1,13–1,35

тически снижен, что также могло усугублять повышение значений паратгормона. У нашей пациентки на фоне приема витамина Д уровень паратгормона уменьшился почти в 2 раза, однако даже в этом случае превышал норму более чем в 10 раз, в связи с чем мы сделали вывод о смешанном генезе повышения паратгормона.

4. Угроза гиперкальциемического криза.

Гиперкальциемический криз, как правило, отмечается при повышении уровня ионизированного кальция более 1,8 ммоль/л и характеризуется симптомами полиорганной дисфункции, включая поражение ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы (жизнеугрожающие нарушения ритма), нервной системы (сопор, кома). Летальность при этом состоянии очень велика. Эффективных этиотропных медикаментов для лечения криза не существует и единственным методом, позволяющим спасти жизнь пациента при развитии данного осложнения, является оперативное вмешательство после соответствующей подготовки. В представленном клиническом случае нарастающая гиперкальциемия сопровождалась прогрессирующим ухудшением состояния в виде появления таких симптомов, как полиурия, полидипсия, дегидратация, снижение аппетита, тошнота, мышечная слабость, а также увеличение усталости, эмоциональной лабильности, нарушения сна, ухудшение памяти и неспособность сконцентрироваться (дезориентация пациентки). Все эти симптомы являлись признаками возможного развития гиперкальциемического криза и необходимости выполнения неотложной операции. Исходя из нашего клинического опыта, гиперкальциемический криз часто имеет место у пациентов со злокачественными опухолями ОЩЖ. Поэтому для исключения злокачественного характера новообразования ОЩЖ была предпринята тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли под контролем ультразвукового сканирования.

5. Инструментальная диагностика.

Чувствительность УЗИ в случае солитарного образования ОЩЖ, по различным данным, варьируется от 76 до 91%. В настоящее время все чаще используется трехмерная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и гибридная технология ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе функциональную чувствительность ОФЭКТ с высокой анатомической детализацией многослойной КТ. При невозможности провести скintiграфию целесообразно использовать МСКТ шеи с внутривенным болюсным контрастированием, которая позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию образований ОЩЖ, как в случае их типичного расположения, так и при наличии измененных эктопированных ОЩЖ, что было и сделано в нашем случае. Диагностическая чувствительность мультиспиральной МСКТ с контрастированием достигает 87%.

6. Лечение.

Хирургическое лечение — единственно эффективный метод лечения ПГПТ. Для оценки радикальности хирургического лечения пациентке с ПГПТ выполнено интраоперационное определение интактного ПТГ сыворотки крови непосредственно перед операцией и интраоперационно через 15 мин после удаления образования. Также исследование и ПТГ повторили на следующий день после операции. В послеоперационном периоде у пациентки отмечалось вполне ожидаемое временное снижение уровня кальция ниже референсного диапазона, что может быть обусловлено синдромом «голодных костей» и длительной супрессией функции нормальных ОЩЖ активной паратиреоаденомой. На 6-е сутки показатели общего и ионизированного кальция нормализовались.

Таким образом, можно сказать, что первичный гиперпаратиреоз — эндокринопатия, проявляющаяся полиорганными нарушениями различной степени выраженности и приводящая к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. Скрининг уровня кальция, паратгормона, уровня витамина Д у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих инсипидарный синдром, артериальную гипертензию, прогрессирующую слабость и снижение массы тела, страдающих мочекаменной болезнью, позволит своевременно поставить диагноз ПГПТ и выбрать правильную тактику лечения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Дегтярев М.В., Егшатын Л.В., Румянцев П.О., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Маркина Н.В., Крюкова И.В., Каронова Т.Л., Лукьянов С.В., Слепцов И.В., Чагай Н.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Krupinova J.A., Voronkova I.A., Kim I.V., Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Degtyarev M.V., Egshatyan L.V., Rumiantsev P.O., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Markina N.V., Kryukova I.V., Karonova T.L., Lukyanov S.V., Sleptcov I.V., Chagai N.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problemy endokrinologii* 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
2. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2019; 74(2): 136–144, <https://doi.org/10.15690/vramn1104>. Mokrysheva N.G., Krupinova J.A., Kovaleva E.V. The parathyroid hormone

and peptides like it. Literature review. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2019; 74(2): 136–144, <https://doi.org/10.15690/vramn1104>.

3. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., Викулова О.К. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. *Терапевтический архив* 2021; 93(10): 1149–1154, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V., Krupinova J.A., Vikulova O.K. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Terapevticheskii arkhiv* 2021; 93(10): 1149–1154, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>.

4. Бибики Е.Е., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Кlementьева Н.В., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе. *Сахарный диабет* 2020; 23(5): 459–466, <https://doi.org/10.14341/dm12436>. Bibiki E.E., Eremkina A.K., Krupinova J.A., Klementieva N.V., Dobрева E.A., Mokrysheva N.G. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Sakharni diabet* 2020; 23(5): 459–466, <https://doi.org/10.14341/dm12436>.

5. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J.E., Rejnmark L., Thakker R., D'Amour P., Paul T., Van Uum S., Shrayyef M.Z., Goltzman D., Kaiser S., Cusano N.E., Bouillon R., Mosekilde L., Kung A.W., Rao S.D., Bhadda S.K., Clarke B.L., Liu J., Duh Q., Lewiecki E.M., Bandeira F., Eastell R., Marcocci C., Silverberg S.J., Udelman R., Davison K.S., Potts J.T. Jr., Brandi M.L., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 1–19, <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Воронкова И.А., Липатенкова А.К., Егшатын Л.В., Мамедова Е.О., Крупинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62(6): 40–77. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Kusnezov N.S., Pigarova E.A., Voronkova I.A., Lipatenkova A.K., Egshatyan L.V., Mamedova E.O., Krupinova Yu.A. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii* 2016; 62(6): 40–77.

7. Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина Д. *Терапевтический архив* 2021; 93(10): 1221–1226, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201081>.

03660.2021.10.201081. Runova G.E., Golounina O.O., Glinkina I.V., Fadeev V.V. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Terapevticheskii arkhiv* 2021; 93(10): 1221–1226, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201081>.

8. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии* 2009; 55(3): 25–29. Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syrkin A.L. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problemy endokrinologii* 2009; 55(3): 25–29.

9. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang C., Cremers S.C., Haney E.M., Bauer D.C., Orwoll E.S., Bilezikian J.P. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): 2734–2741, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1300>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Малов, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

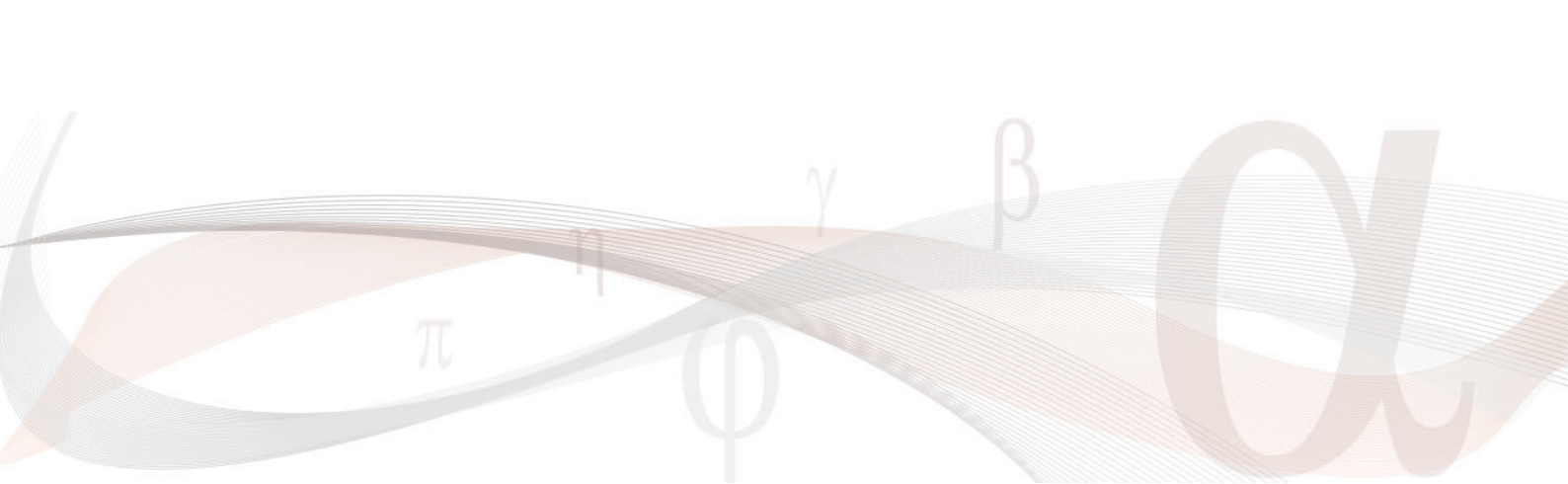
А.В. Меньков, д.м.н., профессор кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

О.В. Занозина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород;

Н.А. Яркова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.А. Зимина, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Малов Александр Александрович,
e-mail: malov100@yandex.ru



ДВА СЛУЧАЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИНЫ, СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616–001.46/44
3.1.11 — детская хирургия
Поступила 11.07.2022

И. Ю. Карпова¹, В. В. Паршиков¹, А. Н. Смирнов², А. Н. Дементьев², А. Р. Кандюков², М. А. Проничев², С. А. Абрамов¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

Представлен опыт диагностики и лечения двух мальчиков с повреждениями толстой кишки. Для выявления патологии были использованы УЗИ, компьютерная томография, лапароскопия.

У пострадавших ведущим клиническим симптомом стала боль в животе. Причиной патологии в одном случае явилось инородное тело — карандаш, в другом произошло ранение металлическим штырем. После постановки диагноза и предоперационной подготовки пациентам выполнили операции с хирургической коррекцией патологии и выведением сигмостом. В послеоперационном периоде назначали инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию. Кишечные свищи были закрыты этапно через 1,5–2,0 мес.

Ключевые слова: травма; дети; толстая кишка.

TWO CASES OF TRAUMATIC COLON INJURIES IN CHILDREN: CAUSES, DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT

I. Y. Karpova¹, V. V. Parshikov¹, A. N. Smirnov², A. N. Dementiev², A. R. Kandyukov², M. A. Pronichev², S. A. Abramov¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

The experience of diagnostic care and treatment of two boys with colon injuries is presented. Ultrasound, computed tomography, and laparoscopy were used to detect pathology. In the patients, the leading clinical symptom was abdominal pain. In one case the cause of the pathology was a foreign body — a pencil, in the other case there was a wound with a metal pin. After the diagnosis and preoperative preparation, the patients underwent operations with surgical correction of the pathology and removal of the sigmoid. Infusion, antibacterial and symptomatic therapy was prescribed for the postoperative period. Intestinal fistulas were closed in stages after 1.5–2.0 months.

Key words: trauma; children; colon.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения кишечника — актуальная проблема неотложной абдоминальной хирургии в связи с особенностями самой травмы, сложностью своевременной диагностики и выбора адекватной хирургической тактики [1]. Ранения толстой кишки у детей встречаются крайне редко — в 0,3% всех травм [1,2], чаще травмируются поперечно-ободочный и восходящий отделы [1, 3]. Среди взрослого населения данную патологию диагностируют в 6–25% случаев. Ведущими причинами увечий являются растущая криминогенная обстановка и переориентировка моральных ценностей в обществе [1,2]. Несмотря на пристальное внимание специалистов, при колоректальных повреждениях не снижается количество гнойно-септических осложнений [4].

Причины травм коррелируют с уровнем развитости стран: в развивающихся государствах основной проблемой являются огнестрельные и колото-резанные ранения, приводящие к проникающей травме, в развитых — преобладает механизм тупой травмы (81,5%) [4]. Нередко отмечается ассоциация между проникающими ранениями толстой и тонкой кишки с повреждением печени, при тупом механизме распространено сочетание с черепно-мозговой травмой. Летальный исход при травмах толстой кишки наблюдают в 6,9% случаев [4,5], причинами которого могут быть осложнения, связанные с повреждениями печени и формированием забрюшинных гематом [2, 5].

Разрушения стенки кишки у детей возникают преимущественно от прямого удара по животу, во время транспортных происшествий и при падении с высоты. Внутривнутрибрюшные разрывы прямой кишки, как правило, развиваются при падении на острый предмет промежностью, а у новорожденных и грудных детей патология возникает из-за неграмотного введения газоотводной трубки или клизменного накопника [4].

Ведущим признаком повреждения кишечника является боль в животе, локализация которой не может определить четкую топографию зоны ранения. Как правило, состояние ребенка соответствует тяжести и распространенности травмы [4,5].

Клиническая картина наиболее типична при проникающих разрывах кишки, которые сопровождаются развитием перитонита. Однако в некоторых случаях перфорация может быть прикрыта или незначительных размеров, что ведет к отсроченному развитию катастрофы в брюшной полости и определенным трудностям диагностики [4,5].

Наиболее ценные данные для постановки диагноза получают при осмотре, перкуссии и пальпации живота. Болезненность при мануальном обследовании передней брюшной стенки — один из ранних и постоянных симптомов повреждения кишечника,

также в это время можно четко определить мышечный дефанс [5].

При перкуссии выявляют абдоминалгию, сопровождающуюся тимпанитом или притуплением звука. Пальцевое ректальное исследование позволяет определить атоничный сфинктер, выраженный дискомфорт в зоне прямокишечно-маточного или прямокишечно-пузырного углубления. В клинических анализах крови констатируют умеренную анемию, лейкоцитоз со сдвигом в формуле влево, повышенную СОЭ [3–5].

Основным инструментальным методом диагностики для большинства клиник является обзорная рентгенография брюшной полости в вертикальном положении или в латеропозиции — свободный газ в ней считают абсолютным признаком разрыва полого органа. Также активно используют ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза (УЗИ ОБП и МТ), компьютерную томографию (КТ), лапароскопию и диагностический перитонеальный лаваж [3, 5].

Подтвержденный диагноз повреждения кишечника — прямое показание к неотложному хирургическому лечению после предоперационной подготовки [5].

Цель исследования — представить опыт лечения травматических повреждений толстой кишки у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Нижегородской областной детской клинической больнице (НОДКБ) с 2017 по 2021 г. пролечено 2 пациента — мальчика с повреждением толстой кишки в возрасте 6 и 12 лет. Диагноз был основан на данных анамнеза, осмотре, компьютерной томографии (Toshiba Prime Aquilion, 160 спиралей), УЗИ ОБП (Hitachi Hi — Vision Avius, датчики конвексный 5 МГц, линейный 10 МГц) и лапароскопии (стойка K.STORZ). С учетом сложности травмы сроки операций варьировали от 1,5 до 2,0 сут.

После ревизии органов брюшной полости зона патологии была локализована, повреждение устранено, на разных уровнях толстой кишки сформированы разгрузочные стомы. Среднее пребывание больных в стационаре составило 22 койко-дня.

Клинический случай 1

Мальчик И., 6 лет 11 мес, поступил в НОДКБ 01.09.2020 в 22 ч 18 мин из центральной районной больницы (ЦРБ) г. Выксы.

Из анамнеза жизни: ребенок из двойни (многодетная семья — 6 детей). Мать не работает, отца нет.

Из анамнеза заболевания: с 28.08.20 мальчик жалуется на боли в животе, повышение температуры тела до 37,5°C.

При осмотре в ЦРБ: состояние средней степени тяжести, кожные покровы физиологической

окраски, слизистые влажные. По органам грудной полости без особенностей. Живот мягкий, вздут, болезненный в правых отделах, где пальпируется инфильтрат. Физиологические отправления не нарушены. Перитонеальные симптомы отрицательные.

На УЗИ ОБП (31.08.2020) патологии не выявили, в общем анализе крови отмечен лейкоцитоз до $26,7 \times 10^9/\text{л}$.

С подозрением на аппендикулярный инфильтрат ребенок переведен в НОДКБ.

При осмотре в стационаре: состояние средней степени тяжести. Мальчик вялый, адинамичный, сонливый, температура тела $37,1^\circ\text{C}$. Кожные покровы чистые, бледные. Язык сухой, обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 23/мин. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 94/мин. Живот мягкий, вздут, болезненный при пальпации во всех отделах. В околопупочной области пальпируется округлое образование $5,0 \times 4,0$ см, умеренно болезненное. Симптомы раздражения брюшины сомнительные. Печень, селезенка не увеличены. Стул от 31.08.2020 оформленный. Мочится свободно.

В общем анализе крови (1.09.2020): гемоглобин 117 г/л, эритроциты $4,05 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $26,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 1,4%, моноциты 10%, тромбоциты $560 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 20 мм/ч.

В биохимическом исследовании крови (1.09.2020): АлАт 22 Ед/л, АсАт 36 Ед/л, мочевины 2,6 ммоль/л, общий белок 62 г/л, амилаза 15 ед/л, глюкоза 6,9 ммоль/л, СРБ 204 мг/л, РСТ 13,59.

Анализ мочи без патологии.

На УЗИ ОБП (1.09.20) отмечены признаки уплотнения стенки желчного пузыря, явления выраженного копростазы, высокой пневматизации кишечника. Структурных изменений почек, области надпочечников и мочевого пузыря нет.

Пациенту назначена инфузионная (глюкозо-солевые растворы), антибактериальная (амикацин 130 мг два раза в день, цефтриаксон 420 мг два раза в день, внутривенно струйно, метрогил 25 мл два раза в сутки, внутривенно капельно) терапия.

В связи с ухудшением состояния ребенка, нарастанием клиники острого живота выполнена диагностическая лапароскопия.

Операция (2.09.20): после наложения пневмоперитонеума в брюшную полость введено три рабочих троакара в стандартных точках. При ревизии отмечены паретические, расширенные петли кишечника, в правом боковом канале выявлено около 10 мл гноевидного экссудата (взяты на посев). Визуализирован червеобразный отросток, последний не изменен. Над передней поверхностью печени к брюшине подпаяна прядь сальника, которая тупым путем отделена. В области печени и желчного пузыря выявлена нагноившаяся гематома,

объемом около 20 мл. В зоне 8-го сегмента печени найдена полость, уходящая к диафрагме, в которую через отдельный прокол в передней брюшной стенке поставлен дренаж. Брюшная полость промыта 50 мл 0,05% водного раствора хлоргексидина, осушена. Через троакар в надлобковой области в малый таз поставлен дренаж. Проведена проверка на гемостаз. Наложены швы на раны, асептические повязки.

Послеоперационный диагноз: надпеченочный абсцесс.

В посевах из брюшной полости выявлена *Citrobacter freundii* complex.

2.09.2020 — состояние без положительной динамики, ребенок вялый, температура тела $37,5^\circ\text{C}$, кожные покровы бледные. Мальчик жалуется на боли в животе. Аускультативно дыхание проводится с обеих сторон, справа ослаблено, ЧД 40/мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 116/мин. Живот вздут, в акте дыхания не участвует, напряжен, резко болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины положительные. По дренажу из поддиафрагмального пространства отошло до 110 мл гнойно-геморрагического выпота.

По данным УЗИ ОБП (2.09.20) — эхографические признаки ограниченного скопления жидкости в области дна желчного пузыря и за правой долей печени. Стенки желчного пузыря, поджелудочной железы реактивно изменены, констатированы умеренные уплотнения паренхимы почек.

По результатам УЗИ плевральной полости (2.09.20) найдены эхографические признаки экссудативного плеврита справа (50 мл анэхогенной жидкости).

На основании клинической картины и эхографических признаков коллегиально решено выполнить торакоцентез справа, лапаротомию с ревизией органов брюшной полости.

Операция — торакоцентез (3.09.2020): эвакуировано 130 мл экссудата, налажена пассивная аспирация по Бюлау.

В посевах из плевральной полости выявлен *Streptococcus mitis/oralis*.

Операция (3.09.2020): выполнена средне-срединная лапаротомия. В рану выведены неизменные петли тонкой кишки. В полости малого таза 100 мл светлого выпота. При ревизии сигмовидной кишки в просвете определяется инородное тело, длиной 15 см, диаметром 5 мм, плотное, с заостренным концом. Выполнена сигмостомия, из просвета кишки удален карандаш. Рана ушита двумя кетгными швами. При дальнейшем осмотре вскрыт поддиафрагмальный абсцесс. Также выявлена перфорация участка сигмовидной кишки, входящая в состав абсцесса. Рана кишки около 1 см, края инфильтрированы, покрыты фибрином. В левой подвздошной области наложена подвесная сигмостома. Брюшная

полость санирована растворами гипохлорида натрия 250 мл и метрогила 100 мл. Поддиафрагмальное пространство и полость малого таза дренированы. Контроль гемостаза. Лапаротомная рана ушита послойно наглухо, наложена асептическая повязка.

Послеоперационный диагноз: «Инородное тело сигмовидной кишки (карандаш). Перфорация сигмовидной кишки. Ограниченный каловый перитонит. Поддиафрагмальный абсцесс, сепсис. Экссудативный плеврит справа».

К назначенному лечению добавлена иммуностимулирующая терапия (свежемороженая плазма, 220 мл).

В послеоперационном периоде состояние стабилизировалось, боли в животе перестали беспокоить, стома функционировала.

18.09.2020 в удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой на медицинскую паузу. Пребывание в стационаре составило 17 койко-дней.

Через 2 мес выполнено закрытие сигмостомы.

Клинический случай 2

Мальчик В., 12 лет 4 мес, воспитанник школы-интерната. Госпитализирован 1.06.2021 в 11ч 55 мин в НОДКБ из ЦРБ г. Балахны.

Из анамнеза заболевания: ребенок упал областью ягодицы на металлический штырь. В ЦРБ выполнена первичная хирургическая обработка раны. На третий день после травмы температура тела повысилась до фебрильных цифр. С подозрением на флегмону левой ягодицы ребенок переведен из ЦРБ в НОДКБ.

При осмотре в стационаре: состояние средней степени тяжести, температура тела 37,6°C. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Язык обложен белым налетом. В зеве без катаральных проявлений. ЧД 19/мин, ЧСС 75/мин, АД 110/125 мм рт.ст. Дыхание в легких проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца четкие, ритмичные. Живот не вздут, мягкий, принимает участие в акте дыхания, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускания свободные, безболезненные. Стул кашицеобразный без патологических примесей.

При ректальном осмотре: анус в типичном месте, сомкнут. Тонус сфинктеров сохранен. Ампула прямой кишки пустая. Дополнительных образований не определяется.

В области левой ягодицы имеется раневое отверстие на 3 см латеральнее от ануса, размером 1,5х1,5 см с отеками краями, болезненное. Сообщения с раневым каналом ягодицы не выявлено. Выполнено дренирование зоны повреждения резиновым выпускником.

Диагноз: колотая рана в области левой ягодицы.

В общем анализе крови (1.06.21): гемоглобин 128 г/л, эритроциты $4,48 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $17,5 \times 10^9/л$, лимфоциты 3%, моноциты 12%, тромбоциты $547 \times 10^9/л$, СОЭ 34 мм/ч, миелоциты 5%, палочкоядерные 19%, сегментоядерные 60%, эозинофилы 1%.

При исследовании биохимических показателей крови: АсАт 26 ед/л, АлАт 35 ед/л, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 61,8 мкмоль/л, общий белок 65 г/л, общий билирубин 7,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 162 ед/л, глюкоза 7,06 ммоль/л.

В анализе мочи без патологии.

Пациенту назначена антибактериальная (амикацин 250 мг два раза в день, цефотаксим 800 мг два раза в день, внутривенно струйно) и симптоматическая (ибупрофен по 200 мг при болях и повышении температуры тела выше 38°C) терапия.

На перевязке (2.06.21) отмечается обильное гнойное отделяемое с резким колибациллярным запахом. При исследовании раневого канала пуговчатым зондом последний уходит вглубь левой ягодицы на 10 см. При ректальном исследовании четкой связи просвета кишки с дефектом не выявлено. Рана промыта 0,05% водным раствором хлоргексидина и 3% раствором перекиси водорода, поставлен резиновый выпускник. Наложена малевая повязка.

Диагноз: «Нагноившаяся колото-резаная рана левой ягодицы. Начинающаяся флегмона ягодицы».

Для уточнения диагноза (3.06.21) выполнена компьютерная томография на мягкие ткани ягодичной области с контрастированием: 0,2 мл йомерона 300 мг/мл на физиологическом растворе с введением в свищевой ход (ЭЭД 1,0 мЗв).

На серии томограмм и вторичных реформаций, включая 3D, получены изображения мягких тканей ягодичной области после введения контрастного вещества в посттравматический свищевой ход мягких тканей левой ягодицы, дистальные отделы которого находятся на расстоянии 8 мм от средней линии. Контрастное вещество визуализируется в области свищевого хода, а также в прямой и сигмовидной кишке. Мягкие ткани параректальной области слева с признаками умеренной инфильтрации (рис. 1–5).

Заключение: КТ-картина посттравматического свищевого хода мягких тканей ягодичной области слева, сообщающегося с прямой кишкой.

С учетом клинко-инструментальных данных выполнена операция (4.06.21): поперечным разрезом в левой подвздошной области длиной 5 см вскрыта брюшная полость. К ране прилежат петли тонкой кишки, последние отведены влажным марлевым тампоном. На сигмовидную кишку наложена петлевая сигмостома.

Послеоперационный диагноз: колотая рана области ягодицы с повреждением прямой кишки.



Рис. 1. Дефект мягких тканей левой ягодицы (указан стрелкой)



Рис. 2. Контрастное вещество в просвете свищевого хода (указано стрелкой)



Рис. 3. Контраст в области свищевого хода и прямой кишки (указан стрелками)



Рис. 4. Посттравматическое соустье между свищевым ходом и полостью прямой кишки (указан стрелкой)

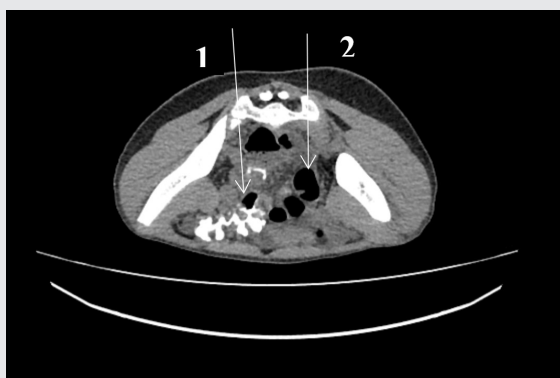


Рис. 5. Контрастное вещество 1 и газ 2 в просвете сигмовидной кишки (указаны стрелками)

Пациенту проведено 2 курса антибиотиков (амикацин 250 мг два раза в день, цефотаксим 800 мг два раза в день № 11, сульзонцеф 750 мг два раза в день, № 11).

В процессе лечения отмечена положительная динамика: болей в животе пациент не отмечает, сигмостома функционирует. Рана в области ягодицы без отделяемого, заживает вторичным натяжением.

Для контроля состояния стенки кишки выполнили фиброколоноскопию (24.06.21) (Olympus GIF — 01–501), на которой в зоне правой стенки прямой кишки на расстоянии 5 см от ануса отмечен дефект 4 мм в диаметре в стадии заживления.

На 27-й койко-день (28.06.21) в удовлетворительном состоянии больной выписан домой на медицинскую паузу с последующим закрытием сигмостомы через 1,5 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недостаточный уровень социализации, дефекты воспитания и небрежная халатность родителей приводят к детскому травматизму, в том числе к повреждениям кишечника. Особое внимание должно быть уделено маленьким пациентам из социально неблагополучных семей и слоев общества, так как данная категория входит в группу высокого риска по получению увечий. Клинический осмотр, инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография и лапароскопия, позволяют своевременно выявить зону повреждения и будут способствовать назначению адекватного лечения. Операцией выбора, с учетом высоты и обширности повреждений, является наложение одно-/двустольной колостомы, при необходимости с выключением дистальных отделов кишечной трубки из пассажа, с последующим закрытием свища через 1–2 мес.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Choi P.M., Wallendorf M., Keller M.S., Vogel A.M. Traumatic colorectal injuries in children: the National Trauma Database experience. *J Pediatr Surg* 2017; 52(10): 1625–1627, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.055>.
2. Соловьев А.Е. Лечение тяжелой травмы прямой кишки с повреждением наружного сфинктера у детей. *Детская хирургия* 2019; 23(2): 101–105, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-101-105>. Solovyov A.E. Treatment of severe rectal injury with damage to the external sphincter in children. *Detskaya khirurgiya* 2019; 23(2): 101–105, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-101-105>.
3. Михайличенко В.Ю., Древетняк А.А., Гавриленко С.П., Кисляков В.В. Повреждение толстой кишки вследствие нахождения инородного тела (клиническое наблюдение). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016;

6–2: 270–271. Mykhaylichenko V.Yu., Drevetnyk A.A., Gavrilenko S.P., Kyslyakov V.V. Bowel injury as a result of a finding a foreign body (clinical observation). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 6–2: 270–271.

4. *Детская хирургия. Национальное руководство*. Под ред. Разумовского А.Ю. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021; 1280 с. *Detskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Pediatric surgery. National leadership]. Razumovskiy A.Yu. (editor). Moscow: GEOTAR-Media; 2021; 1280 p.

5. *Детская хирургия*. Под ред. Исакова Ю.Ф., Разумовского А.Ю. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 1040 с. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. Isakov Yu.F., Razumovskiy A. Yu. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2016; 1040 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.Ю. Карпова, д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.В. Паршиков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.Н. Смирнов, заведующий отделением гнойной хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

А.Н. Дементьев, хирург отделения гнойной хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

А.Р. Кандюков, хирург отделения плановой хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

М.А. Проничев, хирург отделения гнойной хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

С.А. Абрамов, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,
e-mail: ikarpova73@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЮ ДЕТЕЙ С ПЕНТАДОЙ КАНТРЕЛЛА

УДК 616.12-007.43-053.1-07-08-039.76

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 09.06.2022

В.А. Мальчевский¹, М.А. Аксельров¹, К.А. Лебедева¹, В.В. Паршиков², И.Ю. Карпова²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Пентада Кантрелла — врожденный синдром, состоящий из совокупности аномалий: дефектов средней линии передней брюшной стенки, нижней части грудины, передней диафрагмы, диафрагмального перикарда. Впервые данную врожденную патологию описал Дж. Кантрелл в 1958 г.

На современном этапе в мире зарегистрировано около 400 случаев заболевания, частота встречаемости которого составляет 1 на 65 000–200 000 живорождений, чаще болеют дети мужского пола.

Цель исследования — представить информацию об истории, современных особенностях диагностики, лечения и реабилитации детей с пентадой Кантрелла.

Пренатальная диагностика осуществляется при помощи ультразвукового 2D, 3D обследования. Для выявления внутрисердечных аномалий проводят магнитно-резонансную томографию и эхокардиографию. В постнатальном периоде прибегают к ангиографии, мультidetекторной компьютерной томографии.

Хирургическое лечение зависит от количества сочетанных пороков и их тяжести. В первую очередь устраняют патологию сердца, а потом проводят реконструкцию дефектов диафрагмы, грудной и брюшной стенки. При коррекции необходимо избегать высокого послеоперационного внутрибрюшного и внутригрудного давления после восстановления брюшной стенки и дефектов грудины, так как повышенное давление может привести к сердечной декомпенсации.

По данным литературы, уровень смертности в мире у пациентов с болезнью Кантрелла составляет около 63%.

Таким образом, своевременная диагностика, индивидуальный подход к новорожденным и преемственность в работе между специалистами позволят увеличить шансы маленьких пациентов на благоприятный исход при синдроме Кантрелла.

Ключевые слова: пентада Кантрелла; *ectopia cordis*; омфалоцеле; врожденная диафрагмальная грыжа; дефект вентральной стенки; дефект грудины.

CURRENT VIEWS ON THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH PENTALOGY OF CANTRELL

V.A. Malchevskiy¹, M.A. Akselrov¹, K.A. Lebedeva¹, V.V. Parshikov², I.Y. Karpova²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Pentalogy of Cantrell is a congenital syndrome consisting of a set of anomalies including: defects in the midline of the anterior abdominal wall, the lower part of the sternum, the anterior diaphragm, and the diaphragmatic pericardium. For the first time, this congenital pathology was described by J. Cantrell in 1958.

At the present stage, about 400 cases of the disorder have been registered in the world, the incidence of which is 1 per 65,000–200,000 live births, the male children being more often prone to suffer from the disease.

The purpose of the study is to provide the information about the history, modern features of the diagnosis, treatment and rehabilitation of children with Pentalogy of Cantrell.

Prenatal diagnosis is made using ultrasound 2D, 3D examination. To detect intracardiac anomalies, magnetic resonance imaging and echocardiography are performed. In the postnatal period, they resort to angiography, multi-detector computed tomography.

Surgical treatment depends on the number of associated defects and their severity. First of all, the pathology of the heart is eliminated, and then the defects of the diaphragm, chest and abdominal wall are reconstructed. When correcting, it is necessary to avoid high postoperative intra-abdominal and intra-thoracic pressure after restoration of the abdominal wall and sternum defects, since increased pressure can lead to some cardiac decompensation.

According to the literature, the mortality rate in the world in patients suffering from Pentalogy of Cantrell is about 63%.

Thus, timely diagnosis, an individual approach to newborns, and continuity in work between specialists will increase the chances of small patients for a favorable outcome.

Key words: Pentalogy of Cantrell; ectopia cordis; omphalocele; congenital diaphragmatic hernia; ventral wall defect; sternum defect.

ВВЕДЕНИЕ

Пентада Кантрелла (ПК) остается редкой врожденной аномалией [1], на сегодняшний день зарегистрировано около 400 случаев. Заболеваемость составляет 1 на 65 000–200 000 живорождений. Чаще болеют дети мужского пола 1,35:1,00 [2–4]. Пентада Кантрелла приводит к значительному снижению качества жизни больных, а в ряде случаев — к летальным исходам [5–7]. Лечение ПК представляет собой непростую задачу даже для крупных специализированных клиник детской хирургии, где работают высококвалифицированные специалисты с большим стажем [8].

В связи с невысокой частотой встречаемости данной патологии у ряда детских хирургов с небольшим опытом практической работы отмечается дефицит информации по современным алгоритмам ее диагностики, лечения и диспансерного наблюдения, что нередко приводит к тактическим ошибкам.

Цель работы — проинформировать детских хирургов о современных особенностях диагностики, лечения и реабилитации детей с пентадой Кантрелла.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОЛОГИИ

Джеймс Кантрелл сформулировал определение данного заболевания в 1958 г. Он проанализировал 21 клиническое наблюдение, из них 5 его собственных, пациентов с определенной совокупностью врожденных аномалий, не имеющих общего названия. Подобные клинические случаи фиксировались врачами в Европе с начала восемнадцатого века, но попыток их анализа не было.

Кантрелл формально первый объединил все пять дефектов в своей статье «Синдром врожденных пороков, связанных с участием брюшной стенки, грудины, диафрагмы, перикарда и сердца». В ней он описал компоненты пенталогии, предположил ее эмбриологическое развитие и дал свои клинические рекомендации по ведению данного контингента пациентов [9]. Со времени выхода этой знаменательной статьи медицинская наука и технологии далеко продвинулись вперед, что позволило улучшить результаты лечения детей с пентадой Кантрелла. К сожалению, несмотря на это, уровень смертности среди пациентов с данным диагнозом достаточно высок, а их лечение и реабилитация представляют сложную задачу для специалистов.

Под термином «пентада Кантрелла» понимается совокупность дефектов средней линии брюшной стенки, нижней части грудины, передней диафрагмы, диафрагмального перикарда [9]. Все это может сочетаться с эктопией сердца, которая и является одной из самых сложных проблем при болезни Кантрелла, так как при тяжелых случаях встречается абдоминальное расположение органа. Кроме этого, возможны и внутрисердечные дефекты. Наиболее часто встречается дефект межжелудочковой перегородки, реже — дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло и легочный стеноз [10].

Унифицированной классификации болезни Кантрелла на сегодняшний день не существует. W.M. Toyama (1972) предложил разделить пациентов на три группы [11]:

- 1) пациенты со всеми пятью дефектами;
- 2) пациенты с четырьмя дефектами;
- 3) пациенты, не имеющие внутрисердечного дефекта или одного, или нескольких других дефектов.

Однако недавние исследования показали, что для прогноза течения заболеваний данная классификация не подходит. Наиболее информативной для прогноза течения заболеваний на сегодняшний день считается степень легочной гипоплазии [12].

ДИАГНОСТИКА

Пренатальная диагностика болезни Кантрелла осуществляется при помощи ультразвукового 2D обследования. Большое омфалоцеле или эктопию сердца можно в ряде случаев выявить даже в первом триместре беременности, но чаще патологию диагностируют только во втором триместре. Если большие дефекты отсутствуют, то преходящий перикардиальный выпот должен насторожить специалистов в отношении наличия небольших дефектов и, как следствие, болезни Кантрелла.

В случае положительного или сомнительного ультразвукового 2D пренатального скрининга при подозрении на ПК для уточнения диагноза выполняют ультразвуковую 3D диагностику, МРТ и эхокардиографию для выявления внутрисердечных аномалий [13]. Установлено, что в этиологии ПК лежат генетические аномалии [1], поэтому проведение генетического анализа обосновано.

При постнатальной диагностике болезни Кантрелла применяют клинический и инструментальный методы.

Клинически у пациентов с ПК сразу после рождения в большинстве случаев отмечается омфалоцеле. При физикальном осмотре, если есть комбинация порока сердца, расщелины грудины и дефекта передней брюшной стенки, отмечают пульсирующее образование под кожей нижней части грудной клетки или верхней части живота. Обнаружение шума при аускультации зависит от наличия внутрисердечного

поражения. У пациентов часто наблюдают одышку и цианоз, а также проявления пневмонии.

Для инструментальной диагностики у больных с болезнью Кантрелла применяют рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, торакоабдоминальную компьютерную томографию (КТ-ангиография), мультidetекторную компьютерную томографию (MCDT) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [14].

Рентгенография грудной клетки позволяет диагностировать правое вращение или смещение сердца в случаях его эктопии, а также патологические изменения в легочной ткани. Послеродовая эхокардиография дает возможность подтвердить пренатальный диагноз внутрисердечных аномалий. При сложных пороках сердца для более точной анатомо-физиологической оценки проводят КТ-ангиографию, позволяющую визуализировать наличие грудной щели, эктопию сердца, а также выявить расположение перикарда, диафрагмы и внутренних органов брюшной полости, их анатомическое строение.

Обнаружить внутрисердечные дефекты можно с помощью MCDT. Преимущества последнего обследования по сравнению с МРТ — в меньшем времени проведения и отсутствии необходимости анестезии. Однако при подозрении на наличие дивертикула левого предсердия диагностической процедурой выбора будет МРТ сердца, которое также выявляет небольшие дефекты диафрагмы и перикарда [15].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое лечение пентады Кантрелла направлено на коррекцию пороков развития сердца, восстановление его положения, а также на исправление торако-брюшного и диафрагмального дефектов [5, 7, 8].

Хирургические подходы зависят от состояния пациента, его операбельности с учетом тяжести сердечно-сосудистой мальформации, сердечно-легочной функции, наличия и тяжести эктопии сердца, размера дефекта брюшной стенки.

Раннее хирургическое вмешательство может быть фактором риска смертности. Целесообразнее начинать с консервативного лечения. Оно заключается в проведении в условиях отделения интенсивной терапии новорожденных симптоматической и антибактериальной терапии, а при наличии омфалоцеле большого размера необходима обработка грыжевого мешка дубящими средствами для постепенного погружения эвентрированных органов в брюшную полость.

Основной принцип у нестабильных пациентов — сосредоточить внимание на спасении жизни ребенка, и поэтому многоступенчатая операция может быть предпочтительнее [16]. Поэтапное восстановление способно значительно снизить как послеопе-

рационную респираторную недостаточность, так и смертность [17].

При этапном лечении в первую очередь выполняется коррекция пороков сердца, а потом реконструкция дефектов диафрагмы, грудной и брюшной стенки.

Одноэтапные операции предпочтительны в тех случаях, когда восстановление нормального расположения сердца проводится без гемодинамических изменений.

Хирургический подход во многом зависит от порока сердца. Некоторые из них, такие как дивертикул желудочков, требуют хирургического лечения, из-за возможных осложнений, вплоть до смертельных, в раннем возрасте.

Стабильные внутрисердечные пороки: дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки — могут быть исправлены одномоментно [17]. В случаях гемодинамически значимых аномалий с задержкой развития, таких как тетрада Фалло с тяжелым легочным стенозом, возможно первичное проведение паллиативных процедур с полным восстановлением в более поздний срок.

Опасности при коррекции эктопии кроются в перемещении сердца в малую грудную полость, что может привести к его сжатию, а перегиб магистральных сосудов — к глобальному снижению сердечного выброса и вероятному смертельному исходу. Частое безуспешное перемещение сердца при выраженной его эктопии явилось поводом для выполнения ортотопической трансплантации сердца [18].

Закрытие с прямым сближением половин грудины было первоначально описано Н.С. Maier, F. Bortone (1949). При небольшом дефекте, когда сведение краев не приведет к сердечной недостаточности, операцию предпочтительнее делать в неонатальном периоде. При невозможности данной процедуры описаны подходы, заключающиеся в прикрытии сердца кожно-мышечными лоскутами, трансплантатами ребер или синтетическими материалами [19, 20]. Независимо от техники оптимальная пластика грудины обеспечивает жесткое покрытие сердца без компрессии [21, 22].

Дефекты брюшной стенки устраняют мобилизацией брюшных мышц с первичной пластикой. Большие дефекты можно закрыть путем наложения биосовместимых или политетрафторэтиленовых (Gore-Tex) материалов [23].

При выполнении операций главное — избегать высокого послеоперационного внутрибрюшного и внутригрудного давления, так как гипертензия может привести к сердечной декомпенсации, зависимости от аппарата искусственной вентиляции легких, ишемии кишечника. В связи с этим педиатрический подкомитет Всемирного общества по синдрому абдоминального компартмент-синдрома рекомендовал использовать мониторинг внутрибрюшного давления

у этих пациентов, особенно находящихся в критическом состоянии [24].

Средний уровень смертности в мире у пациентов с болезнью Кантрелла составляет около 63%, причем многие больные погибают в первые дни после родов. Клинический прогноз зависит от типа и тяжести сопутствующих пороков развития и внутрисердечных аномалий, а также от расположения эктопического сердца [8]. Среди пациентов со всеми пятью дефектами (по классификации W.M. Toyama, 1972) и значительной сердечной эктопией, по сравнению с другими формами, уровень смертности намного выше [17, 22, 24]. Высокая летальность обусловлена нарушением сердечного ритма, артериальной гипотензией, разрывом дивертикула и сердечной недостаточностью. Мировой клинический опыт показывает, что, несмотря на технологический прогресс в детской хирургии, средний возраст, в котором пациенты подверглись хирургической операции, является предиктором выживаемости, при этом более старший возраст ассоциируется с лучшим прогнозом.

До сих пор выхаживание пациентов с болезнью Кантрелла представляет собой сложную и до конца не решенную медицинскую проблему. Послеоперационный уход за детьми с ПК часто осложняется респираторной недостаточностью и длительной потребностью в искусственной вентиляции легких [8, 23]. Нередко у больных могут оставаться остаточный шунт, синдром низкого сердечного выброса или сердечная недостаточность. Поздняя смертность у детей с болезнью Кантрелла обычно связана с сердечной дисфункцией, инфекциями или спаечной непроходимостью тонкой кишки [9, 11, 24].

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОКАЗАНИИ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ

До сих пор окончательно не решен вопрос о наиболее оптимальном способе родоразрешения для пациентов с болезнью Кантрелла. Наш и зарубежный опыт лечения данного контингента пациентов указывает, что в случае наличия у больного эктопии сердца необходимо планировать проведение кесарева сечения, чтобы избежать длительного сжатия сердца и повреждения или разрыва внутренних органов в грыже, которые могут возникнуть при естественных родах.

Основываясь на международном опыте, нужно отметить перспективность применения в лечении больных с болезнью Кантрелла внутриутробного хирургического лечения. Испанские врачи при многохориальной беременности двойней, осложненной болезнью Кантрелла у одного плода, успешно выполнили биполярную коагуляцию пуповины под контролем УЗИ, что позволило избирательно прервать кровообращение только у пораженного плода [23]. Роды второго здорового плода прошли

успешно. В Бельгии было впервые в мире выполнено внутриутробное перикардиоамниотическое шунтирование для пациента с болезнью Кантрелла с большим выпотом в перикард [24]. Лечебное дренирование выпота позволило улучшить рост и развитие легких ребенка. Поэтому, на наш взгляд, разработка внутриутробных хирургических технологий при болезни Кантрелла безусловно перспективна, а за их практическим применением большое будущее.

До сих пор, по мнению специалистов [19, 22], огромной проблемой, снижающей результаты лечебных мероприятий у детей с болезнью Кантрелла, является недостаточный уровень синхронизации усилий врачей различных специальностей по лечению данного контингента пациентов. Решением данной проблемы мог бы стать междисциплинарный алгоритм ведения таких больных.

Редкость заболевания делает невозможными крупномасштабные клинические исследования. Это обуславливает фрагментарное понимание механизмов формирования пороков развития при болезни Кантрелла и тормозит поиск новых подходов к лечению данной патологии. Для решения данной проблемы была разработана экспериментальная мышинная модель патологии [24], в которой генетическая абляция TGF β RII в клетках, экспрессирующих трансгелин, приводит к дефектам средней линии (диафрагмальная грыжа, вентральная грыжа, внутрисердечные дефекты), как при ПК. Создание экспериментальной модели патологии безусловно позволит ускорить разработку и внедрение в клиническую практику патогенетически более глубоко обоснованных междисциплинарных алгоритмов лечения болезни Кантрелла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение детей с пентадой Кантрелла требует индивидуального подхода к каждому пациенту в зависимости от тяжести заболевания и конкретных дефектов. Залогом успеха в лечении патологии являются комплексность, преемственность реализуемых лечебных мероприятий в сочетании с тесной координацией усилий всех узких специалистов, их осуществляющих.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chandran S., Ari D. Pentalogy of cantrell: an extremely rare congenital anomaly. *J Clin Neonatol* 2013; 2(2): 95–97.
2. Jnah A.J., Newberry D.M., England A. Pentalogy of Cantrell: case report with review of the literature. *Adv Neonatal Care* 2015; 15(4): 261–268.
3. Аксельров М.А., Карпова И.Ю., Пятилышнова О.М. Снижение младенческой смертности от врожденной патологии путем развития хирургии новорожденных. *Медицинская наука и образование Урала* 2018; 19(4): 118–122. Aksel'rov M.A., Karpova I.Y., Piatilyshnova O.M. To reduction of infant mortality from congenital pathology by developing surgery of newborns. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2018; 19(4): 118–122.
4. Каганцов И.М., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А., Первунина Т.М., Ли О.А., Петров Д.В., Малышева Д.А., Никулина Т.С. Неполная пентада Кантрелла: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2021; 11(3): 375–386. Kagantsov I.M., Baïrov V.G., Sukhotskaya A.A., Pervunina T.M., Li O.A., Petrov D.V., Malysheva D.A., Nikulina T.S. Incomplete pentalogy of Cantrell: a case report and review. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2021; 11(3): 375–386.
5. Аксельров М.А., Разин М.П., Бисалиев Б.Н., Евдокимов В.Н., Горбатов К.В., Емельянова В.А., Скобелев В.А. Клинические наблюдения редкой врожденной патологии: пентада Кантрелла (омфалоцеле, эктопия сердца, отсутствие нижней части грудины с дефектами диафрагмы и перикарда). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101(1): 214–217, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-214-217>. Aksel'rov M.A., Razin M.P., Bissaliyev B.N., Evdokimov V.N., Gorbati'kov K.V., Emel'janova V.A., Skobelev V.A. Clinical observations of rare congenital pathology: pentalogy of Cantrell (omphalocele, ectopia of the heart, absence of the lower part of the sternum with defects in the diaphragm and pericardium). *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 214–217, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-214-217>.
6. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Сергиенко Т.В., Киселева Н.В., Верхоланцев О.А., Минаев С.В., Комарова И.В. Случай успешной коррекции пороков при пентаде Кантрелла. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018; 13(2): 419–422, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13067>. Aksel'rov M.A., Emel'janova V.A., Sergienko T.V., Kiseleva N.V., Verholancev O.A., Minaev S.V., Komarova I.V. Case of successful correction of defects in pentad Cantrell. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2018; 13(2): 419–422, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13067>.
7. Евдокимов В.Н., Аксельров М.А., Свазян В.В., Столяр А.В., Емельянова В.А. Клиническое наблюдение и лечение пентады Кантрелла. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2021; 11(5): 46. Evdokimov V.N., Aksel'rov M.A., Svazyan V.V., Stolyar A.V., Emel'janova V.A. Clinical observation and treatment of Cantrell's pentad. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2021; 11(5): 46.
8. Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Голованев М.А., Чирков И.С. Хирургическая коррекция сложных пороков передней брюшной стенки (клинические наблюдения). *Хирург* 2017; 3: 30–33. Razumovsky A.Yu., Smirnov A.N., Golovanev M.A., Chirkov I.S. Surgical correction of complex defects of the anterior abdominal wall (clinical observations). *Khirurg* 2017; 3: 30–33.
9. Kaouthar H., Jihen A., Faten J., Hela M., Fatma O., Lilia C., Rafik B. Cardiac anomalies in Cantrell's pentalogy: from ventricular diverticulum to complete thoracic ectopia cordis. *Cardiol Tunis* 2013; 9(1): 94–97.
10. Coleman P.W., Marine M.B., Weida J.N., Gray B.W., Billmire D.F., Brown B.P. Fetal MRI in the identification of a fetal ventral wall defect spectrum. *AJP Rep* 2018; 8(4): 264–276.
11. Ergenoglu M.A., Yeniel A., Peker N., Kazandi M., Akercan F.,

Sagol S. Prenatal diagnosis of Cantrell pentalogy in first trimester screening: case report and review of literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012; 13(2): 145–148.

12. Zani-Ruttenstock E., Zani A., Honjo O., Chiu P. Pentalogy of Cantrell: is echocardiography sufficient in the neonatal period? *European J Pediatr Surg Rep* 2017; 5(1): e9–e11.

13. Sakasai Y., Thang B.Q., Kanemoto S., Takahashi-Igari M., To-gashi S., Kato H., Hiramatsu Y. Staged repair of pentalogy of Cantrell with ectopia cordis and ventricular septal defect. *J Card Surg* 2012; 27(3): 390–392.

14. Zhang X., Xing Q., Sun J., Hou X., Kuang M., Zhang G. Surgical treatment and outcomes of pentalogy of Cantrell in eight patients. *J Pediatr Surg* 2014; 49(8): 1335–1340.

15. Stephenson J.T., Song K., Avansino J.R., Mesher A., Waldhau-sen J.H. Novel titanium constructs for chest wall reconstruction in children. *J Pediatr Surg* 2011; 46(5): 1005–1010.

16. Kim C.W., Cho H.M., Son B.S., Kim D.H. Neo-sternum re-construction using costal cartilage approximation and small Per-macol patch repair in the treatment of Cantrell pentalogy: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 40.

17. Grudziak J., Kogon B. Split-thickness cartilage grafts for chest wall reconstruction in pentalogy of Cantrell. *Congenit Heart Dis* 2013; 8(1): 62–65.

18. Divkovic D., Kvolik S., Sipl M., Sego K., Puseljic S., Rakipovic-Stojanovic A., Kovacic B. A successful early gore-tex reconstruction of an abdominal wall defect in a neonate with Cantrell pentalogy: a case report and literature review. *Clin Case Rep* 2015; 3(1): 19–23.

19. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J., Jaeschke R., Malbrain M.L., De Keulenaer B., Duchesne J., Bjorck M., Leppan-emi A., Ejike J.C., Sugrue M., Cheatham M., Ivatury R., Ball C.G., Rein-tam Blaser A., Regli A., Balogh Z.J., D'Amours S., Debergh D., Kap-plan M., Kimball E., Olvera C.; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39(7): 1190–1206.

20. Mallula K.K., Sosnowski C., Awad S. Spectrum of Cantrell's

pentalogy: case series from a single tertiary care center and review of the literature. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(7): 1703–1710.

21. Abehsera D., de la Calle M., Rodriguez R., Revello R., Bru-nel I., Bartha J.L. Bipolar cord coagulation for selective feticide in a monochorionic twin pregnancy complicated by pentalogy of Cantrell. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(1): 135–137.

22. Engels A.C., Debeer A., Russo F.M., Aertsen M., Aerts K., Mi-serez M., Deprest J., Lewi L., Devlieger R. Pericardio-amniotic shunt-ing for Incomplete pentalogy of Cantrell. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41(2): 152–156.

23. Antiel R.M., Curlin F.A., Lantos J.D., Collura C.A., Fla-ke A.W., Johnson M.P., Rintoul N.E., Brown S.D., Feudtner C. Atti-tudes of pediatric and obstetric specialists towards prenatal sur-gery for lethal and non-lethal conditions. *J Med Ethics* 2018; 44(4): 234–238.

24. Aldeiri B., Roostalu U., Albertini A., Behnsen J., Wong J., Mo-rabito A., Cossu G. Abrogation of TGF-beta signaling in TAGLN ex-pressing cells recapitulates pentalogy of Cantrell in the mouse. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3658.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

В.А. Мальчевский, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень;

М.А. Аксельров, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень;

К.А. Лебедева, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болез-ней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень;

В.В. Паршиков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицин-ский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Ю. Карпова, д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский меди-цинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна.

e-mail: ikarpova73@mail.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

ЖИЗНЬ КАФЕДРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ПИМУ — УВЕРЕННЫЙ ПУТЬ ВПЕРЕД

Поступила 18.02.2022

О. А. Успенская, Е. С. Качесова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Каждый, кто хоть раз оказывался на кафедре терапевтической стоматологии ПИМУ, знает, что девизом коллектива являются слова сирийского врача Абуль Фараджи: «Нас трое: ты, болезнь и я. Если ты будешь с болезнью, вас будет двое, я останусь один — вы меня одолеете. Если ты будешь со мной, нас будет двое, болезнь останется одна — мы ее одолеем!»

Именно с этих слов начинаются лекции и практические занятия студентов, обучающихся на кафедре, именно это изречение использует команда профессионалов-стоматологов, приступая к работе с пациентами.

Особенностями корпоративной культуры кафедры как части медицинского вуза являются соблюдение клятвы Гиппократова, заповедей врача, должностная инструкция каждого члена коллектива, соблюдение этики и деонтологии, правил асептики и антисептики.

Каждодневный труд коллектива кафедры, стремление к совершенству, самореализация, формирование традиций и ценностей организации, объединенные в систему, привели к формированию корпоративной культуры кафедры, ставшей частью корпоративной культуры медицинского вуза.

Мы решили представить корпоративную культуру кафедры в виде концепции «прошлое — настоящее — будущее». Прошлое складывается из опыта поколений, традиций, ценностей. Наше настоящее — это то, над чем мы работаем сейчас, наше будущее — это планы и каждодневная работа, в основе которой наше прошлое и настоящее. Но... обо всем по порядку.

Итак, наше прошлое. С 1.09.1992 кафедра терапевтической стоматологии начала работу как самостоятельная кафедра в структуре стоматологического факультета. С 1992 по 1999 г. кафедра находилась на базе районной стоматологической поликлиники Канавинского района (ул. Июльских дней, 20б), а с 1999 г. и по сей день — на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «ПИМУ»

МЗ РФ. Заведующим кафедрой с 1992 по 2014 г. являлась д.м.н., профессор, врач высшей квалификационной категории, отличник здравоохранения, лауреат I Национальной премии «Признание» Л.М. Лукиных, а с 2014 г. и по настоящее время — д.м.н. О.А. Успенская.

Людмила Михайловна — наш любимый учитель. Философы древности утверждали: если в стране плохие портные, то ее народ не имеет добротной и красивой одежды, если плохие булочники, люди едят не самый вкусный хлеб, но если у государства плохие учителя, оно нежизнеспособно. И сегодня все начинается с учителя. Нашей гордостью является то, что мы последователи школы д.м.н., профессора, Заслуженного врача РФ Л.М. Лукиных. Подобная преемственность послужила формированию нижегородской школы стоматологов со своими традициями, культурой.

Л.М. Лукиных родилась в городе Кудымкаре Пермской области. После окончания школы первые шаги в медицине были сделаны в медицинском училище г. Кудымкара, где Людмила Михайловна работала медицинской сестрой в анестезиологическом отделении. После чего проходила обучение на стоматологическом факультете Пермского государственного медицинского института (1980). Людмила Михайловна была выдающимся руководителем и организатором. Работала детским врачом-стоматологом в Республиканской стоматологической поликлинике города Сыктывкара. Обучалась в клинической ординатуре на кафедре госпитальной терапевтической стоматологии Мо-

сковского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, где и приступила к научной деятельности. Министерством здравоохранения РФ Людмила Михайловна была рекомендована на преподавательскую работу и приглашена в Хабаровский государственный медицинский институт на кафедру терапевтической стоматологии, где проработала ассистентом кафедры до 1991 г. В 1990-м успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние твердых тканей депульпированных зубов». С 1992 г. — заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Нижегородского государственного медицинского института. В 2001 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему: «Профилактика основных стоматологических заболеваний в условиях района крупного индустриального города». Людмила Михайловна была грамотным, высококвалифицированным специалистом, доктором с творческим подходом к своей работе, ученым, педагогом, успешно сочетающим педагогическую, лечебную и консультативную работу. Она являлась крупным специалистом в области терапевтической стоматологии, имела 34-летний стаж работы по специальности «Стоматология», ее научные исследования охватывают широкий спектр проблем.

О Людмиле Михайловне стоит говорить не только как о враче и учителе. Важна ее роль большого ученого — творца в развитии науки.

Работая, она стремилась улучшить качество жизни пациентов и здоровье нации в целом.

Ее исследования эпителиоцитов полости рта, десневой жидкости, сбалансированности факторов

местного иммунитета положили начало новому перспективному направлению в профилактической стоматологии, что позволило разработать комплексную программу профилактики кариеса зубов и болезней пародонта для детей, беременных женщин, онкологических больных после лучевой и химиотерапии, помогло улучшить стоматологический уровень здоровья этих больных.

По инициативе Л.М. Лукиных в 2000 г. в Канавинском районе г. Нижнего Новгорода была утверждена и внедрена комплексная программа профилактики кариеса зубов и болезней пародонта для детей дошкольного и школьного возраста, которая действует и по сей день.

Людмила Михайловна принимала активное участие в развитии нового направления в медицине — судебной стоматологии, сформировала школу судебных стоматологов в Нижнем Новгороде. Исследования в этом направлении позволили оптимизировать процесс идентификации личности человека при крупномасштабных катастрофах не только в России, но и за рубежом.

Она впервые в стране стала проводить исследования состояния твердых тканей депульпированных зубов, используя рентгеноструктурный и спектральный анализы, впервые изучила микротвердость эмали и дентина, что позволило разработать высокотехнологические методы и средства, направленные на сохранение депульпированных зубов как полноценно функционирующих органов на долгие годы.

Л.М. Лукиных опубликовано более 368 научных работ. Она автор более 12 патентов на изобретение и 14 рационализаторских предложений.



Под руководством Людмилы Михайловны успешно защищено 15 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Людмила Михайловна являлась членом Ученого совета, председателем Проблемной комиссии стоматологического факультета НижГМА. Будучи главным врачом стоматологической поликлиники НижГМА, организовала прием пациентов с тяжелыми формами стоматологических заболеваний, диагностика, лечение и профилактика которых проводятся с использованием высокотехнологичных методов и средств и по сей день.

Особый вклад в развитие терапевтической стоматологии в Нижнем Новгороде внесла Отличник здравоохранения, Заслуженный стоматолог, Заслуженный работник высшей школы РФ д.м.н., профессор Лариса Николаевна Казарина. Закончив в 1980 г. Московский медицинский стоматологический институт (ММСИ), теперешний МГМСУ, она вернулась в родной город Нижний Новгород.

Восемь лет работала в практическом здравоохранении врачом-стоматологом хирургом на базе Автозаводской районной стоматологической поликлиники.



С 01.11.1988 (в год открытия нашего факультета) начала работать ассистентом на кафедре общей хирургии с курсом челюстно-лицевой хирургии, одновременно обучаясь в заочной аспирантуре в г. Казани. Вела практические занятия по стоматологии на лечебном, военно-медицинском и педиатрическом факультетах.

С 01.02.1989 началось преподавание профилактики стоматологических заболеваний у студентов 1-го курса стоматологического факультета на базе городской детской стоматологической поликлиники. Л.Н. Казарина являлась практически первым и единственным преподавателем стоматологии на тот период.

В 1991 г. в КГМИ (г. Казань) защитила кандидатскую диссертацию «Профилактическое действие фтора у детей различного возраста», выполненную под руководством профессора Г.Д. Овруцкого.

В том же году была организована кафедра терапевтической стоматологии, на которой Лариса Николаевна работала доцентом.

В 2001 г. защитила докторскую диссертацию «Патогенетическое обоснование и клиническое применение озono- и гирудотерапии в комплексном лечении глоссалгии», выполненную при консультировании проф. В.М. Безрукова и проф. А.И. Воложина.

Далее в течение 17 лет трудилась с энтузиазмом и полной отдачей на кафедре терапевтической стоматологии.

Стоит отметить, что именно в эти годы кафедра была одной из ведущих на факультете: сотрудники консультировали и лечили пациентов с применением современных методов, обучались ординаторы и аспиранты. Справедливости ради необходимо сказать, что и сегодня заложенный образ трудовой деятельности успешно сохраняется.

С 2002 по 2007 г. Л.Н. Казарина работала в деканате стоматологического факультета в должности заместителя декана лечебного и стоматологического факультетов.

В 2008 г. под руководством Л.Н. Казариной организована кафедра пропедевтической стоматологии, которую она возглавляла до 2018 г. Кафедра успешно развивалась и имела высокий рейтинг. И по сей день Лариса Николаевна работает профессором кафедры пропедевтической стоматологии.

Л.Н. Казарина является одним из основоположников изучения проблемы нейростоматологии в России, по направлению ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний полости рта.

Под ее руководством защищено 20 диссертаций, в том числе 1 докторская. Является автором 230 научных трудов, из них 35 учебных пособий, 3 монографий. Автор 12 патентов.

Большой вклад в развитие и становление кафедры внесли такие ученые, как д.м.н., профессор С.И. Гажва, к.м.н., доцент Ю.Н. Лившиц, Л.В. Шестопалова, М.М. Полещук, Н.Н. Шакерова.

С 2014 г. и по настоящее время неизменным наставником, путеводной звездой для всех сотрудников кафедры является зав. кафедрой терапевтической стоматологии, доктор медицинских наук Успенская Ольга Александровна. В 1997 г. она с отличием окончила Нижегородскую государственную медицинскую академию по специальности «стоматология», клиническую ординатуру по специальности «стоматология терапевтическая» (1999). После окончания ординатуры работала в должности ассистента, с 2003 по 2014 г. — в должности доцента кафедры терапевтической стоматологии, ученое звание доцента присвоено в 2005 г. Тема кандидатской диссертации — «Клинико-лабораторное обоснование совершенствования методов лечения верхушечного периодонтита». В 2015 г. О.А. Успенская защитила докторскую диссертацию на тему: «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне уrogenитальной инфекции».

О.А. Успенская активно занимается научными работами, успешно внедряя их в практическую деятельность врачей-стоматологов. Ей опубликовано более 300 научных работ, в том числе 240 научных статей, 45 учебных пособий, 8 методических рекомендаций, 7 учебно-методических пособий, 3 монографии, она автор 7 патентов на изобретение. Выступала с докладами на научно-практических конференциях. Является членом Стоматологической ассоциации России.

Ольга Александровна не только настоящий ученый, но и врач с большой буквы. Ежедневно она ведет клинический прием пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и пародонта, выявляет связь стоматологических заболеваний с соматической патологией, кропотливо занимается эндодонтией и усовершенствованием методов лечения хронического верхушечного периодонтита.

О.А. Успенская награждена почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015), орденом «За заслуги перед стоматологией» II степени (2014), двумя почетными грамотами от Министерства здравоохранения Нижегородской области (2008, 2012). Имеет множество сертификатов по различным направлениям в стоматологии. Она победитель конкурса «Диагностика в стоматологии», награждена дипломом участника конкурса «Молодой исследователь 2009». В 2016 г. прошла стажировку на базе клиник Дрездена и Шенебек (Германия) по направлениям «Современные аспекты реставрации зубов» и «Практическая эндодонтия. Микроскоп в эндодонтии». Ольга Александровна выступала с циклом лекций о современном подходе к диагностике и лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта в г. Шенебек и г. Дрезден (Германия) в 2016 г. Является лауреатом главной городской премии Нижнего Новгорода в номинации «Ме-

дицина» за работу «Особенности этиопатогенеза деструктивных поражений слизистой оболочки полости рта» (8.06.2016).

Такой активный, деятельный, инициативный руководитель, как Ольга Александровна, не может не заражать сотрудников кафедры своей любовью к научной и практической деятельности.

На сегодняшний день кафедра терапевтической стоматологии ПИМУ — это не только одна из «действующих артерий», ежегодно готовящая и выпускающая молодые кадры нижегородской школы стоматологов, но и ведущий консультативный и диагностический центр, улучшающий здоровье нации на основе высокотехнологичных методов лечения, известный далеко за пределами Нижегородской области.

Каждодневный труд коллектива кафедры, стремление к совершенству, самореализация, традиции и ценности, сложенные воедино, позволяют двигаться в одном направлении. Принято считать, что именно ценности являются ядром, определяющим культуру. Ценности задают и стили поведения, и стили общения с коллегами и пациентами, и уровень мотивации, активность. Основные ценности нашей кафедры определены в первую очередь дарами человеческого сердца и сферой деятельности кафедры. Врач несостоятелен, если в его сердце отсутствуют любовь, милосердие, щедрость, сострадание, человечность. Именно эти ценности и определяют стоматолога как человека-врача, способного принять терпимо — усталого, заботливо — стеснительного, тактично — обидчивого, хладнокровно — грубого, деликатно — щепетильного. Стоматолога как врача-профессионала характеризуют его знания, научные труды и умения, способность к самореализации, стремление к совершенству и творчество.

На сегодняшний день каждый член кафедры имеет возможность реализоваться. Повышение квалификации, обучение на мастер-классах, получение категорий, ученых степеней, защита диссертаций тому подтверждение среди коллектива профессионалов, а участие и победы в олимпиадах, успешная работа научного общества, научно-практические конференции — среди студентов.

Сотрудники кафедры проводят большую научно-исследовательскую работу по наиболее актуальным проблемам стоматологии, основными из которых являются: современные методы профилактики и лечения кариеса зубов, заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта, судебная стоматология и медико-правовые аспекты в практике терапевтической стоматологии. Сотрудниками кафедры опубликовано более 550 научных работ, получено более 140 сертификатов, 17 патентов на изобретения. Издано более 70 учебно-методических пособий, 10 имеют гриф УМО, более 15 моногра-

фий, сделано более 50 докладов на международных и более 80 докладов на научных конференциях различного уровня.

За 30 лет существования кафедры защищено 6 докторских диссертаций: Л.М. Лукиных (2001), С.И. Гажва (2000), Л.Н. Казарина (2001), Н.Н. Бондаренко (2007), О.А. Успенская (2015), Н.В. Тиунова (2018); более 30 кандидатских диссертаций: О.А. Успенская (2001), Л.В. Вдовина (2003), А.В. Демина (2003), Л.И. Егорова (2005), Г.Н. Карпова (2005), Ю.В. Окулова (2005), А.И. Долова (2005), С.М. Толмачева (2006), О.О. Гуцина (2006), Е.Н. Дубровская (2009), А.И. Пурсанова (2009), А.А. Журавлева (2009), М.Л. Жданова (2009), Н.В. Тиунова (2009), Е.В. Китаева (2010), Н.В. Круглова (2011), С.А. Спиридонова (2013), О.В. Трефилова (2018), Е.С. Качесова (2018) и др.

Сохранение здоровья для студентов и сотрудников нашей академии является главным фактором, стимулирующим нас к работе. Наш вуз принимает участие в программе «Вуз здорового образа жизни». Активно работает школа здоровья. Мы поддерживаем программу «Здоровая нация» по отказу от табакокурения. В стоматологической поликлинике ПИМУ, например, нет комнаты для курения, причем это не является раздражающим фактором и для пациентов.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что не только учебный процесс делает из простого студента личность, но и воспитательная работа занимает одно из лидирующих мест. Таким образом, образование и воспитание — это две составляющие нашего настоящего.

На кафедре активно работает студенческое научное общество (руководитель И.И. Фадеева), члены которого неоднократно занимали места на олимпиадах, побеждали в конкурсах. Таким образом, самореализация, стремление к совершенству организовали и воспитали каждого члена этой единой команды, из многих студентов вырос интересующийся ординатор, затем разбирающийся аспирант, толковый лаборант, превратившийся со временем в умного кандидата медицинских наук, уважаемого доцента. Сертификаты, полученные коллективом кафедры терапевтической стоматологии ПИМУ, дают нам право применения высокотехнологичных методов лечения и являются прямым доказательством успешной работы всего коллектива.

При работе с пациентами коллектив кафедры создал, внедрил и активно пользуется высокотехнологичными методами обследования, лечения и приборами, патенты на внедрение которых получила кафедра. Учебный процесс ведется с помощью учебников, методических пособий, монографий, авторами которых стали сотрудники кафедры.

Слагая ценности, идеи, опыт поколений в единую систему, кафедра терапевтической стоматологии создала свою самобытную культуру, традициями ко-

торой стали дни посвящения ординаторов и аспирантов, празднование дней медицинского работника, стоматолога, ежегодно, кстати, открывающихся научно-практической конференцией, празднование юбилеев факультета, кафедры.

Очень часто можно услышать: стоматологи — это другой мир, понятный только им. Отчасти мы согласны с этим утверждением, мы живем одной дружной семьей, в которой все равны и все едины. Мы умеем работать, мы умеем и отдыхать. Мы создавали наш мир по частям, начиная со своих студентов, многие из которых сейчас кандидаты и доценты, заканчивая правилами, распространяющимися на всех абсолютно в равной мере. У нас есть собственная культура, но, несмотря на самобытность, мы являемся еще и частью нашего университета, вписывая труды и имена стоматологов в историю нашего вуза. Поэтому нельзя утверждать, что мы живем обособленно, исключительно для себя.

В сентябре 2022 г. наша кафедра отметила 30-летний юбилей. Нам есть что и кого вспомнить, чем гордиться и о чем сожалеть, что признавать и над чем работать. На кафедре нет лишних людей. Здесь у каждого золотые руки, начиная от медицинской сестры, лаборанта, ассистента, заканчивая руководителем. Это одна большая многодетная семья, в которой все общее — беды и радости, дети и правнуки, работа над ошибками и победы. Каждый был учени-

ком, а сейчас многие стали учителями. Личностный вклад каждого участника кафедры складывается в единую систему организации, которая, в свою очередь, является частью медицинского университета и медицины нашей страны в целом. Но мы точно знаем, что жизнь нашей кафедры — это уверенный путь вперед!

И теперь нам осталось поговорить о нашем будущем. Все просто. Свое будущее определяем мы сами. Наше прошлое — это наши корни. Настоящее — мощный ствол. Зеленая листва — будущее поколения. Какими будут плоды этой системы — зависит только от нас. Но определенно точно, что во все времена Приволжский исследовательский медицинский университет — это люди, которые делали, делают и будут делать его историю! ПИМУ — это мы!

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Успенская, д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.С. Качесова, к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Успенская Ольга Александровна,
e-mail: uspenskaya.olga2011@yandex.ru

ДОБРАЯ ПАМЯТЬ О КОЛЛЕГЕ (К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В.В. КОСТИНОЙ)

Поступила 22.06.2022

Е.А. Чижова, Е.В. Макарова, Г.Н. Варварина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Среди тех, кто создал известность нижегородской научной терапевтической школе, с полным правом можно назвать Валентину Викторовну Костину (1927–2013), заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГМИ им. С.М. Кирова — НижГМА (1977–1999), доктора медицинских наук, профессора, Почетного работника высшего профессионального образования. В этом году исполнилось 95 лет со дня ее рождения.

Валентина Викторовна Костина родилась 5 января 1927 г. в деревне Кузьминки Сергачского уезда Нижегородской губернии в крестьянской семье. С 1936 г. семья Костиных жила в Горьком. Валентина училась сначала в школе № 42, затем — в № 31. В 1944-м поступила на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Годы учебы были интересны и плодотворны. В студенческой зачетке только «хорошо» и «отлично». Государственные экзамены Валентина Костина сдала на «отлично».

В 1949 г., окончив институт, начала свою трудовую деятельность участковым врачом в объединении областной больницы и Ждановской поликлиники г. Кирова, а с 1950 г. — продолжила в объединении городской клинической терапевтической больницы № 10 г. Горького.

Участковый врач В.В. Костина, помимо своих профессиональных обязанностей, стала заниматься научными исследованиями — это было продиктовано запросами практической терапии. Она выступала с сообщениями и докладами на заседаниях Горьковского общества терапевтов, конференциях участковых врачей Горького и области. 16 июня 1953 г. главный врач объединения городской клинической терапевтической больницы № 10 г. Горького Г.А. Гельфер дал характеристику В.В. Костиной: «...серьезный, вдумчивый, очень работоспособ-

ный, растущий врач, много работает над собой. Настойчиво и планомерно ведет научную работу. На научной конференции участковых врачей города она в 1952 году сделала научный доклад, в 1953 году выполнила научную работу, которая направлена в журнал “Клиническая медицина”. Продолжает вести научную работу <...> ведет общественную работу, являясь председателем общества Красного Креста по больнице и организатором санитарно-просветительской работы объединения» [Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. 2533, оп. 3а, д. 1132].

Начиная с 1953 г. профессиональная деятельность Валентины Викторовны была связана с нашим вузом. В выписке из протокола заседания конкурсной комиссии от 26 августа 1953 г. сказано: «Рекомендовать Ученому совету института избрать на должность ассистента по кафедре пропедевтики внутренних болезней <...> как проявившую себя в педагогической деятельности и опытного клинициста. Ученый секретарь В.И. Кукош» [Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. 2533, оп. 3а, д. 1132].

Именно на кафедре пропедевтики внутренних болезней, в коллективе единомышленников, под руководством профессора К.Г. Никулина, Валентина Викторовна Костина училась профессиональному мастерству, постигала глубинную суть профессии врача-клинициста.

Константин Георгиевич Никулин по достоинству оценил деловые качества, стремление к совершенствованию знаний и трудолюбие молодой коллеги. В частности, он отмечал, что В.В. Костина обладает хорошими педагогическими способностями, ее лекции и практические занятия со студентами отлича-

ются глубоким содержанием, соответствуют современному уровню медицины.

Практический опыт, стремление к научно-исследовательской работе, умелое руководство со стороны заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессора К.Г. Никулина, помогли Валентине Викторовне подготовить кандидатскую диссертацию на тему «Влияние новокаина на течение язвенной болезни». Защита прошла в 1957 г. Оппонентами выступили ученые-медики Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, доктора медицинских наук, профессора Г.В. Пешковский и В.Г. Вогралик.

А через 13 лет активной работы в городской клинической больнице № 10 В.В. Костина оформила научные исследования в виде докторской диссертации на тему «Ограниченные хронические пневмонии» (1970).

С 1977 по 1999 г. Валентина Викторовна заведовала кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГМИ им. С.М. Кирова — НижГМА, сохранив традиционное научное пульмонологическое направление. Глубокие знания клиники легочной патологии позволили профессору Костиной стать ведущим специалистом в области диагностики и лечения легочных заболеваний. Вместе со своим учителем, Константином Георгиевичем Никулиным, В.В. Костина внесла большой практический вклад в развитие пульмонологии в Нижнем Новгороде (Горьком).

На базе городской клинической больницы № 10 была создана специализированная пульмонологическая клиника, где и сейчас применяются современные методы диагностики и лечения легочных заболеваний.

Круг научных интересов В.В. Костиной был широк.

Под ее руководством на кафедре пропедевтики внутренних болезней осваивались новые методы исследований, изучались особенности течения острой пневмонии, иммунологические аспекты патогенеза затяжных и хронических пневмоний, разрабатывались новые подходы к лечению.

Профессор Костина совместно с сотрудниками кафедры в течение многих лет проводила большую консультативную работу по оказанию помощи в стационарах Нижнего Новгорода (Горького).

Авторитет Валентины Викторовны Костиной как опытного высококвалифицированного специалиста был признан среди коллег, практических врачей, студентов и пациентов. До сих пор многие поколения нижегородских врачей-клиницистов, выпускников нашего вуза разных лет с теплотой и благодарностью вспоминают ее лекции — в них, помимо четкого и логически последовательно излагаемого материала, были представлены сложные схемы и таблицы в доступной форме, а также проводились демонстрации больных с обстоятельным разбором и анализом симптомов и синдромов. Эти лекции и сегодня могут служить эталоном в преподавании клинических дисциплин.

Профессор В.В. Костина стремилась найти пути совершенствования методики преподавания и организации учебного процесса. Это получило отражение не только в ее практической педагогической деятельности, но и в подготовке и выпуске учебно-методических пособий. Так, например, Валентина Викторовна сформировала четкий алгоритм методического подхода к преподаванию на кафедре основ диагностики и семиотики заболеваний внутренних органов. Под ее руководством сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней в со-





вершенстве овладели педагогическим мастерством по обучению студентов основам и практическим навыкам выявления и диагностической оценки основных патологических проявлений при заболеваниях внутренних органов. Эти традиции, заложенные профессором В.В. Костиной, сохраняются на кафедре пропедевтики внутренних болезней Приволжского исследовательского медицинского университета и сегодня.

Следует отметить, что Валентина Викторовна была не только талантливым педагогом, замечательным лектором, но и опытным наставником для молодых врачей-клиницистов, постоянно воспитывала в них чувство ответственности за судьбу людей,веряющих врачам свою жизнь. Она уделяла внимание подготовке кадров высшей квалификации. Под ее руководством были выполнены и успешно защищены 2 докторские и 22 кандидатские диссертации.

Накопленный многолетний клинический опыт и научные разработки нашли отражение в 129 научных статьях профессора Костиной. Она была активным участником всесоюзных и республиканских научных конференций, съездов терапевтов, конгрессов по заболеваниям органов дыхания и др. Ее выступления на терапевтических и пульмонологических форумах отличались актуальностью, новизной, оригинальностью, логичностью и всегда — целесообразностью представленных исследований.

Валентина Викторовна не мыслила себя без активной общественной деятельности. Она была на общественных началах секретарем Ученого совета лечебного факультета. Заведовала отделом аспирантуры и клинической ординатуры, была ученым секретарем Совета института, членом Всероссийского общества пульмонологов, членом правления

Нижегородского общества терапевтов, председателем инспекционной комиссии по проверке кафедр терапевтического профиля и др.

За свой многолетний и добросовестный труд в области медицинской науки и здравоохранения, личный вклад в дело подготовки молодых врачебных кадров профессор В.В. Костина была удостоена знака «Отличник здравоохранения», получила звание «Почетный работник высшего профессионального образования России».

В общении с ней чувствовался высокий уровень интеллигентности. Она была добра и внимательна к людям, готова помочь и поддержать.

Без сомнения, жизненный путь Валентины Викторовны Костиной был полон неустойчивых исканий и внутреннего горения. Она беззаветно отдала медицине 57 лет своей жизни (с 1949 по 2006 г.), пройдя путь от участкового врача до профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГМИ им. С.М. Кирова — НижГМА, продолжая традиции нижегородской терапевтической школы.

К сказанному выше нельзя не добавить, что всеми особенностями своего характера, отличавшегося доброжелательностью, безукоризненным исполнением своего врачебного долга Валентина Викторовна как нельзя лучше соответствовала избранной ей специальности. Показывала личный пример трудолюбия и творческого подхода к каждому делу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костина Валентина Викторовна 1927 г.р. Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор. ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава РФ. Архив. Ф. 2533. Оп. За. Д. 1132. Л. 6, 10, 190.

2. *Кто есть кто в Нижегородской области. Who Is Who in Nizhny Novgorod Region.* Вып. 1. Н. Новгород: Агентство "Комсомольская правда–Форпост"; 1998; 384 с.
3. *Кто есть кто в Нижегородской области.* Вып. 2. Н. Новгород: Агентство "Комсомольская правда–Форпост"; 2000; 353 с.
4. Чижова Е. Заслуженное признание. *Вестник НГМА* 2002; январь(1).
5. *90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия.* Под общ. ред. проф. В. В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2010; 311 с.
6. *90 лет ННГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность.* Под общ. ред. проф. В. В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; 326 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е. А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. В. Макарова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Г. Н. Варварина, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net