

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY  
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

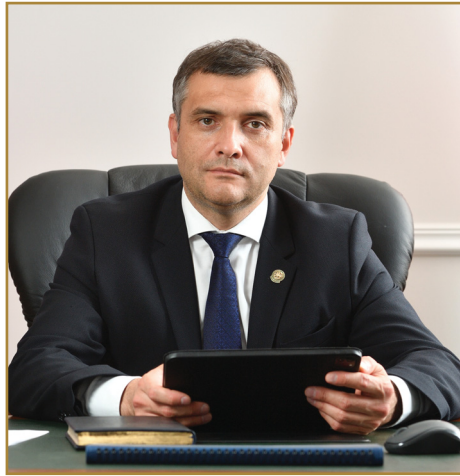
X Всероссийская научно-практическая конференция  
по организационным и клиническим разделам неотложной помощи:  
неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской  
организации, от неотложной помощи до реабилитации.

Проблемы, задачи, перспективы развития



Том 16, выпуск 6 2023





**МИННУЛЛИН МАРСЕЛЬ МАНСУРОВИЧ**

*Министр здравоохранения  
Республики Татарстан*

**Уважаемые коллеги!**

Оказание неотложной медицинской помощи населению при внезапных заболеваниях и угрожаемых жизни состояниях является одной из приоритетных задач здравоохранения. Несмотря на значительные достижения медицинской науки, оказание такой помощи больным и пострадавшим остаётся актуальной проблемой.

Основные критерии качества оказания неотложной помощи – время прибытия, правильность оказания помощи на месте происшествия, во время транспортировки, наличие реанимационной бригады в приёмном отделении, связь приёмного отделения и бригады скорой помощи. Эти начальные действия во многом определяют прогноз и исход каждого отдельного случая.

В большинстве крупных городов России одна из многопрофильных больниц выполняет функцию больницы скорой медицинской помощи. В Казани такой больницей стала Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова. Эта клиника как центр неотложной медицинской помощи заработала в преддверии XXVII Всемирной летней Универсиады.

Наличие современной материально-технической базы, высокотехнологичного оборудования, квалифицированных кадров, симбиоз медицинской науки и практики, использование современных диагностических и лечебных технологий, внедрение современных технологий управления – все это позволяет клинике соответствовать международным стандартам.

В 10-й раз на базе Городской клинической больницы №7 им. М.Н. Садыкова, проводится Всероссийская научно-практическая конференция «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации, от неотложной помощи до реабилитации: проблемы, задачи, перспективы развития».

Уверен, что накопленный специалистами клиники опыт работы 7 дней в неделю – 24 часа в сутки, в том числе при проведении мероприятий мирового уровня, будет интересен и полезен для коллег из других регионов России.

Успешной работы вам, дорогие друзья!

*Министр здравоохранения  
Республики Татарстан*

**М.М.Миннуллин**



**ДЕЛЯН АРТУР МАРКОСОВИЧ**

*Главный врач ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова»*

**Добрый день, уважаемые коллеги!  
Хәерле көн, кадерле дуслар!**

Приветствую вас в Казани на 10-ой Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи.

Эта конференция 10-ая, юбилейная.

Во-первых, десять лет как реорганизована Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова.

Во-вторых, 40 лет со дня открытия медсанчасти предприятия «Казаньоргсинтез», медицинской организации второго уровня, соответствующей запросам оказания медицинской помощи на современном этапе, которая и выросла на глазах казанцев в современную многопрофильную клиническую больницу.

За эти годы мы освоили новейшие медицинские технологии, внедрили современные методики диагностики лечения и реабилитации на международном уровне, взрастили рядом с собой перспективных молодых специалистов, на которых республиканская медицина возлагает большие надежды в настоящем и будущем.

Сегодня Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова – это 13 стационарных объектов, вновь построенный, вскоре открываемый современный, высокотехнологичный, перинатальный центр, 8 удаленных филиалов.

ГАУЗ Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова курирует районные больницы республики в Апастовском, Буинском, Верхнеуслонском, Высокогорском, Дрожжановском, Зеленодольском, Кайбицком, Камско-Устьинском, Пестречинском, Тетюшском районах. Оказывает методическую, консультативную и практическую помощь нашим коллегам.

Новые возможности для оказания помощи пациентам появились с открытием на базе 7 горбольницы лечебно-реабилитационного центра, ставшего не только практическим исполнением медицинской реабилитации пациентов, но и методическим центром обучения врачей и средних медицинских работников инновационным технологиям в реабилитации.

Неукоснительным является выполнение задач, поставленных перед нами Министерством здравоохранения РТ, в рамках реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография».

Для непрерывного обучения медицинского персонала по инициативе министра здравоохранения республики Татарстан Марселя Мансуровича Миннуллина был создан Симуляционный центр.

Определяющим в достижении успехов команды 7 горбольницы Казани является кадровый состав организации, укрепление профессионального имиджа. В подтверждение тому - успешная деятельность целых медицинских династий!

В нашей клинике работают более чем 3500 сотрудников, из них врачей 940.

Мы постоянно расширяем качество, объем, технологичность оказываемой медицинской помощи.

Достигнутые успехи не позволяют останавливаться.

Оглядываясь на путь, который мы прошли, хочу выразить свою благодарность всему коллективу клиники и образовательным организациям, работающим на нашей базе. Именно вы своим самоотверженным трудом, опытом и профессионализмом спасли тысячи человеческих жизней, сохранили семьи, подарили родителям настоящее счастье.

Рассчитываю, что ваши рекомендации, опубликованные в статьях журнала, будут способствовать развитию рынка интеллектуальной собственности, помогут при подготовке новых эффективных решений в области неотложной помощи в медицине.

Желаю вам успехов в работе и всего самого доброго.



**КЛЮШКИН ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ**

*Руководитель научно-образовательного отдела  
ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова»,  
профессор, доктор медицинских наук*

**Дорогие друзья, коллеги!**

Перед Вами шестой номер медицинского журнала «Вестник современной клинической медицины». Популярный среди практических врачей и научных работников в области медицины, развивающих медицинскую науку во благо здоровья нашего населения. Предлагаемый Вам номер журнала посвящен X юбилейной Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи: «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации, от неотложной помощи до реабилитации. Проблемы, задачи, перспективы развития», проводимой в актовом зале и аудиториях Городской клинической больницы №7 им. М.Н. Садыкова города Казань. Клиники, оказывающей неотложную помощь в разных ее аспектах (хирургия, терапия, травматология, кардиология, неврология), а также при всех неотложных состояниях, требующих витальных вмешательств и дифференциальной диагностики.

Накопленный практический опыт нуждается в обработке и научном осмыслении (от практики к науке). Под руководством высококвалифицированных специалистов Городской клинической больницы №7 им. М.Н. Садыкова г. Казани, сотрудников высших учебных заведений, базирующихся в Городской клинической больнице №7 им. М.Н. Садыкова города Казань, выполняются клинические, поисковые исследования, квалификационные работы, диссертации. Специалисты клиники делятся своим опытом на конференциях различного уровня, проводят мастер-классы, семинары и тренинги, результаты прикладных и экспериментальных исследований публикуются в Российских и международных журнальных изданиях, в сборниках работ. В научной деятельности активное участие принимают молодые сотрудники больницы, это помогает им профессионально расти, эффективно развиваться, приобретая новые навыки, включать свои идеи в практику, способствовать прогрессу медицины.

Статьи, публикуемые в журнале «Вестник современной клинической медицины», представлены авторскими коллективами практических врачей, а также в научном сотрудничестве с профессорско-преподавательским составом. Ряд материалов носит мультидисциплинарный характер, что свидетельствует о научном интересе практических врачей.

Начало этому научному событию положено Маратом Наилевичем Садыковым, выдающимся организатором здравоохранения в Республике Татарстан. Желаю плодотворной работы на конференции, ставшей уже традиционной.



**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**

*Главный редактор журнала  
«Вестник современной клинической медицины»*

**Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!**

От имени Редакции журнала «Вестник современной клинической медицины»

Поздравляю всех участников 10-й, юбилейной конференции «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации, от неотложной помощи до реабилитации: проблемы, задачи, перспективы развития».

Городская клиническая больница № 7 является одним из ведущих лечебно-диагностических учреждений РТ, которое широко известно во всех регионах Российской Федерации. На базе 7ГБ осуществляются самые инновационные лечебные и диагностические методы, известные современной медицине.

Одним из наиболее значимых научно-практических мероприятий является проведение всероссийской конференции, которая в этом году уже 10я по счету – т.е. юбилейная.

В рамках конференции сотрудники клиники обменяются своими достижениями в развитии как диагностических методов, так и усовершенствования лечебных мероприятий, разработанных в клинике, включая хирургические пособия.

Другим, не менее важным моментом популяризации достижений этого современного лечебно-диагностического учреждения является высокая публикационная активность сотрудников в высокорейтинговых журналах из перечня ВАК РФ, Scopus, WoS. Мы с огромным вниманием изучаем достижения сотрудников 7 ГБ и гордимся возможностью публикации этих достижений на страницах нашего журнала.

От имени редакционной коллегии журнала «Вестник современной клинической медицины» поздравляю всех сотрудников городской клинической больницы, а также всех участников конференции с этим замечательным событием.

Желаю всем крепкого здоровья, счастья и благополучия!

*Главный редактор журнала*

**Н.Б. Амиров**

Рецензируемый и реферируемый  
научно-практический журнал  
Издается с 2008 г.  
Выходит 6 раз в год + приложения

**Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,728**

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

**Журнал индексируется в SCOPUS**

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью  
«Многопрофильный медицинский центр  
«Современная клиническая медицина»  
при участии ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский  
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

#### Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге  
«Пресса России» 41628  
Каталог Казахстана 41628

#### Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,  
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,  
тел. +7(843) 291-26-76,  
факс +7(843) 277-88-84,  
тел/факс +7(843) 238-07-35,  
e-mail: vsknjjournal@gmail.com

#### Доступен на сайтах:

web: <http://www.vsknjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru);  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru);  
<https://twitter.com/vsknjjournal>

#### Заведующая редакцией

**Амирханова Сурия Викторовна,**  
тел. +7-937-520-99-90,  
e-mail: 17suria@gmail.com

#### Отдел договоров и рекламы

Руководитель  
**Амирова Рената Наилевна,**  
тел. +7-903-307-99-47,  
e-mail: renata1980@mail.ru;  
RSCI Author ID: 809932

#### Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

**Шаймуратов Рустем Ильдарович,**  
тел. +7-917-900-55-10,  
e-mail: russtem@gmail.com;  
RSCI Author ID: 652069

#### Международный отдел Отдел переводов (английский, немецкий, французский)

**Сунцова Мария Станиславовна,**  
тел. +7-987-268-42-16,  
e-mail: emci2008@gmail.com

Редколлегия журнала  
может не разделять точку зрения авторов  
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная  
клиническая медицина», 2023  
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 16, выпуск 6 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич,** докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; H-index (RSCI) = 16, H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4

#### Заместители главного редактора

**Визель Александр Андреевич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10

**Галевич Альберт Сарварович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, Россия), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18

**Зиганшин Айрат Усманович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, Россия), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; H-index (RSCI) = 21; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17

**Марио Каззола,** почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, Италия), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73

#### Ответственный секретарь

**Ким Зульфия Фаритовна,** канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (Казань, Россия), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; H-index (РИНЦ, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5

#### Члены редколлегии

**Альбицкий Валерий Юрьевич,** докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, Россия), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; H-index (RSCI) = 37

**Амиров Наиль Хабибулович,** докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, Россия), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; H-index (RSCI) = 13

**Киясов Андрей Павлович,** докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, Россия), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; H-index (RSCI) = 17

**Малеев Виктор Васильевич,** докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, Россия), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; H-index (РИНЦ) = 39

**Менделевич Владимир Давыдович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: mendeleovich\_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 35; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3

**Синопальников Александр Игоревич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; H-index (RSCI) = 33

**Созинов Алексей Станиславович,** докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; H-index (RSCI) = 13

**Угрюмов Михаил Вениаминович**, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (**Москва, Россия**), e-mail: [mugrumov@mail.ru](mailto:mugrumov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **26**

**Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф., кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **19**

**Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (**Москва, Россия**), e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

**Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (**Москва, Казань, Россия**), e-mail: [kama.rf@tatar.ru](mailto:kama.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

#### Иностранные члены редколлегии

**Адо́льфо Бало́йра**, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (**Понтеведра, Испания**), e-mail: [adolfo.baloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

**Денисова Юлия Леонидовна**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

**Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr); **H-index** (SCOPUS) = **31**

**Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (**Брауншвейг, Германия**), e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index** (SCOPUS) = **16**

**Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (**Берлингтон, штат Коннектикут, США**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (**Хачеттепе, Турция**), e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

**Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (**Ташкент, Узбекистан**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (**Лондон, Великобритания**), e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

**Франтишек Вискочил**, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (**Лондон, Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (**Прага, Чехия**), e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index** (SCOPUS) = **30**

#### Редакционный совет

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (**Казань, Россия**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

**Адмакин Олег Иванович**, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (**Москва, Россия**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

**Богданов Энвер Ибрагимович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

**Григорьева Вера Наумовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN РИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

**Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [zhilyayev@mail.ru](mailto:zhilyayev@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

**Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой протопедетики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **15**

**Ичитовкина Елена Геннадьевна**, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: [elena.ichitovkina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovkina@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических нефункционных заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

**Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (**Новосибирск, Россия**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **11**

**Протасов Андрей Дмитриевич**, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

**Салева Гульшат Тауфиковна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

**Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **12**

**Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

**Соловьев Андрей Горганьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, (**Архангельск, Россия**), e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; **H-index** = **1**; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library Author ID: 635504

**Доступен на сайтах:** web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>  
Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.



Reviewed  
scientific-practical journal  
Published since 2008  
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2023 = 0,728

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

#### CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd  
with participation of FSBEI HE «Kazan State  
Medical University» of HM of RF

The journal is registered  
by the Federal Service for Supervision  
of Communication, Information Technology  
and Mass Media (Roskomnadzor).  
Certificate ПИ № ФС 77-53842 of 26.04.2013

#### The languages: russian and english

Subscription index of the journal  
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628  
Catalogue of Kazakhstan is 41628

#### Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,  
Vishnevsky str. 57–83.

##### Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),  
+7(843)277-88-84 (fax),  
+7(843)238-07-35 (tel/fax),  
e-mail: vskmjournal@gmail.com

##### Available on the websites:

web: <http://www.vskmjournal.org>;  
[www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru);  
[www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru);  
<https://twitter.com/vskmjournal>

#### Head of the Editorial Office:

**Suriya V. Amirkhanova**,  
+7-937-520-99-90 (tel.),  
e-mail: 17suriya@gmail.com

#### Marketing department

##### Contact person –

**Chief Renata N. Amirova**,  
+7-903-307-99-47 (tel.),  
e-mail: renata1980@mail.ru;  
RSCI Author ID: 809932

##### Computer support and web version:

**Chief Rustem I. Shaymuratov**,  
+7-917-900-55-10 (tel.),  
e-mail: russtem@gmail.com;  
RSCI Author ID: 652069

#### International department

##### Translation department (English, German, French)

**Maria S. Suntsova**,  
+7-987-268-42-16 (tel.),  
e-mail: emci2008@gmail.com

Editorial board of the journal may disagree  
with authors' point of view on one  
or another issue

© Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2023  
© Kazan SMU, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 16, issue 6 2023

#### EDITORIAL BOARD

##### Editor-in-chief

**Amirov Nail B.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 4**

##### Deputies Editor-in-chief

**Vizel Alexander A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**; **H-index (SCOPUS) = 10**

**Galyavich Albert S.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljsky Federal District (**Kazan, Russia**), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 51**; **H-index (SCOPUS) = 18**

**Ziganshin Airat U.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22**; **H-index (SCOPUS) = 21**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25**; **WoS = 17**

**Mario Cazzola**, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (**Rome, Italia**), e-mail: [mario.cazzola@uniroma2.it](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); **H-index (SCOPUS) = 58**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

##### Responsible Secretary

**Kim Zulfiya F.**, C.Med.Sci., deputy chief physician for Medical Affairs of State Clinical Hospital № 7; associate professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the RT, Honored doctor of the Republic of Tatarstan (**Kazan, Russia**), e-mail: [redartor.kim@yandex.ru](mailto:redartor.kim@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (РИИЦ, RSCI) = 9**; **H-index (SCOPUS) = 5**

##### Editorial Board Members

**Albitsky Valery Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (**Moscow, Russia**), e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru); RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

**Amirov Nail Kh.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (**Kazan, Russia**), e-mail: [amirovn@yandex.ru](mailto:amirovn@yandex.ru); RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

**Kiyasov Andrey P.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (**Kazan, Russia**), e-mail: [APKiyasov@kpfu.ru](mailto:APKiyasov@kpfu.ru); RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 17**

**Maleev Victor V.**, D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (**Moscow, Russia**), e-mail: [maleev@pcr.ru](mailto:maleev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИИЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 39**

**Mendelevich Vladimir D.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 36**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 3**

**Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (**Moscow, Russia**), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 33**

**Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [sozinov63@mail.ru](mailto:sozinov63@mail.ru); RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

**Ugrumov Mikhail V.**, D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (**Moscow, Russia**), e-mail: [mugrumov@mail.ru](mailto:mugrumov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PIHL: 4570-6612; **H-index** (PIHL, RSCI) = **26**

**Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **19**

**Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

**Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: [ksma.rf@tatar.ru](mailto:ksma.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

#### Foreign Members of Editorial Board

**Adolfo Baloira**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: [adolfo.baloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

**Denisova Yulia L.**, D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of Periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belarus**) e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

**Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr); **H-index** (SCOPUS) = **31**

**Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index** (SCOPUS) = **16**

**Majid Sadigh**, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Melih Elcin**, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

**Nazyrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

**František Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index** (SCOPUS) = **30**

#### Editorial Council

**Abdulganieva Diana I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

**Adamkin Oleg I.**, D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry, Moscow, Russia named after E.V. Borovsky, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (PIHL) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

**Bogdanov Enver I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

**Grigoryeva Vera N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**), e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, SPIN-PIHL: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

**Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: [zhilyayev@mail.ru](mailto:zhilyayev@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

**Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **15**

**Ichitovkina Elena G.**, D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [elena.ichitovckina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovckina@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Mamedov Mekhman N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

**Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **11**

**Protasov Andrey D.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

**Saleeva Gulshat T.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

**Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: [Safina\\_asiya@mail.ru](mailto:Safina_asiya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **2**

**Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

**Soloviev Andrey G.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

**Available on the websites:** web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

## СОДЕРЖАНИЕ

Эффективность медицинской реабилитации пациентов с последствиями травм и заболеваниями костно-мышечной системы в Республике Татарстан

**Делян А.М.** (Россия, Казань),  
**Бодрова Р. А.** (Россия, Казань),  
**Ахметова Г.И.** (Россия, Казань),  
**Вагизова А.М.** (Россия, Казань),  
**Галимуллина И.И.** (Россия, Казань) .....7

Влияние электронных сигарет на кислотообразующую и моторную функции желудка

**Галиханова Ю.И.** (Россия, Ижевск),  
**Шкляев А.Е.** (Россия, Ижевск),  
**Пантюхина А.С.** (Россия, Ижевск),  
**Дударев В.М.** (Россия, Ижевск),  
**Казарин Д. Д.** (Россия, Ижевск) ..... 14

Цифровые ресурсы в предикции преэклампсии и задержки роста плода

**Ганеева А.В.** (Россия, Казань),  
**Капелюшник П.Л.** (Россия, Казань) ..... 19

Оценка толерантности к физической нагрузке на стационарном этапе реабилитации у лиц, перенесших острый коронарный синдром

**Гумарова Л.Ш.** (Россия, Казань),  
**Бодрова Р.А.** (Россия, Казань),  
**Горелкин И.В.** (Россия, Казань),  
**Романова О.В.** (Россия, Казань),  
**Усманова Г.Г.** (Россия, Казань),  
**Сабирова Л.И.** (Россия, Казань),  
**Ахметзянова А.И.** (Россия, Казань) .....25

Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов IL1 $\beta$ , EDN1 и NOS3 на индивидуальный генетический профиль пациентов с ишемической болезнью сердца в Республике Крым

**Захарьян Е.А.** (Россия, Симферополь),  
**Грицкевич О.Ю.** (Россия, Симферополь) .....31

Возрастные особенности формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов у здоровых лиц и больных туберкулезом

**Мордык А.В.** (Россия, Омск),  
**Золотов А.Н.** (Россия, Омск),  
**Новиков Д.Г.** (Россия, Омск),  
**Романова М.А.** (Россия, Омск),  
**Индутный А.В.** (Россия, Омск),  
**Кириченко Н.А.** (Россия, Омск),  
**Птухин А.О.** (Россия, Омск) .....37

Липокалин сыворотки крови больных острым панкреатитом

**Сафина Н.А.** (Россия, Казань),  
**Чикаев В.Ф.** (Россия, Казань),  
**Петухов Д.М.** (Россия, Казань),  
**Бондарев Ю.В.** (Россия, Казань) .....46

Анализ дорожно-транспортного травматизма на общественном транспорте в Республике Татарстан за 2018-2022 гг.

**Тимерзянов М.И.** (Россия, Казань),  
**Делян А.М.** (Россия, Казань),  
**Хайрутдинов Н.Н.** (Россия, Казань),  
**Шарафутдинова А.Р.** (Россия, Казань) .....52

Экономическое бремя новой коронавирусной инфекции Республики Башкортостан

**Тимирьянова В.М.** (Россия, Уфа),  
**Лакман И.А.** (Россия, Уфа), **Валишин Д.А.** (Россия, Уфа),  
**Гареева Д.Ф.** (Россия, Уфа),  
**Султанов Б.Р.** (Россия, Уфа),  
**Загидуллин Н.Ш.** (Россия, Уфа) .....59

Полиморфизм RS247616 гена **СЕТР** у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: особенности липидного обмена и эффективности терапии статинами

**Хазова Е.В.** (Россия, Казань), **Булашова О.В.** (Россия, Казань), **Валеева Е.В.** (Россия, Казань),  
**Малкова М.И.** (Россия, Казань) .....67

Анемия различной степени тяжести у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

**Хамадуллина И.Ф.** (Россия, Казань),  
**Хусаинова А.А.** (Россия, Казань),  
**Иванцов Е.Н.** (Россия, Казань),  
**Хасанов Н.Р.** (Россия, Казань) .....78

Изменение систолической функции левого желудочка у пациентов с дефицитом железа в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда

**Хастиева Д.Р.** (Россия, Казань), **Тарасова Н.А.** (Россия, Казань), **Малкова М.И.** (Россия, Казань),  
**Закирова Э.Б.** (Россия, Казань),  
**Хасанов Н.Р.** (Россия, Казань) .....82

Депрессивные расстройства и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

**Якубова В.М.** (Россия, Казань), **Булашова О.В.** (Россия, Казань), **Хазова Е.В.** (Россия, Казань) .....88

### ОБЗОРЫ

Актуальные вопросы хирургического лечения деформаций заднего отдела стопы

**Губарь И.Е.** (Россия, Иркутск),  
**Усольцев И.В.** (Россия, Иркутск),  
**Леонова С.Н.** (Россия, Иркутск) .....95

Потенциальные биомаркеры эндометриоза: поиск продолжается

**Зарипова А.Ш.** (Россия, Казань),  
**Габидуллина Р.И.** (Россия, Казань),  
**Миннуллина Ф.Ф.** (Россия, Казань),  
**Ахметова Д.И.** (Россия, Казань),  
**Орлов Ю.В.** (Россия, Казань) ..... 103

Электрокардиография высокого разрешения в клинической практике

**Ослопов В.Н.** (Россия, Казань),  
**Кущева А.В.** (Россия, Казань),  
**Хайруллин А. Р.** (Россия, Казань),  
**Кадырова З.М.** (Россия, Казань),  
**Ослопова Ю.В.** (Россия, Казань),  
**Хазова Е.В.** (Россия, Казань),  
**Гришина Я.Д.** (Россия, Казань),  
**Ким З.Ф.** (Россия, Казань) ..... 110

Роль эпигенетических факторов в развитии и диагностике ишемической болезни сердца

**Садыкова А.Р.** (Россия, Казань),  
**Сафиуллина А.Р.** (Россия, Казань),  
**Нурияхметова К.Р.** (Россия, Казань),  
**Макаров М.А.** (Россия, Казань),  
**Садыкова А.М.** (Россия, Казань),  
**Кривоносова С.Ш.** (Россия, Казань) ..... 123

Распространенность непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка среди пациентов с различными заболеваниями

**Шамкина А. Р.** (Россия, Казань),  
**Ахметзянова А.И.** (Россия, Казань),  
**Газиев А.Р.** (Россия, Казань),  
**Макаров М.А.** (Россия, Казань) ..... 130

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

Efficacy of medical rehabilitation for patients with traumatic injury consequences and musculoskeletal disorders in the Republic of Tatarstan

**Delyan A.M.** (Russia, Kazan),  
**Bodrova R.A.** (Russia, Kazan),  
**Akhmetova G.I.** (Russia, Kazan),  
**Vagizova A.M.** (Russia, Kazan),  
**Galimullina I. I.** (Russia, Kazan) .....7

Impact of electronic cigarettes on acid-forming and motor functions of the stomach

**Galikhanova Yu.I.** (Russia, Izhevsk),  
**Shklyayev A.E.** (Russia, Izhevsk),  
**Pantyukhina A.S.** (Russia, Izhevsk),  
**Dudarev V.M.** (Russia, Izhevsk),  
**Kazarin D.D.** (Russia, Izhevsk) .....14

Digital resources in prediction of preeclampsia and fetal growth restriction

**Ganeeva A.V.** (Russia, Kazan),  
**Kapelyushnik P.L.** (Russia, Kazan) .....19

Assessing exercise tolerance changes in patients after acute coronary syndrome at the stage of residential rehabilitation

**Gumarova L.SH.** (Russia, Kazan),  
**Bodrova R.A.** (Russia, Kazan),  
**Gorelkin I.V.** (Russia, Kazan),  
**Romanova O.V.** (Russia, Kazan),  
**USMANOVA G.G.** (Russia, Kazan),  
**Sabirova L.I.** (Russia, Kazan),  
**Akhmetzianova A.I.** (Russia, Kazan) .....25

Impact of the single-nucleotide polymorphism of genes IL1 $\beta$ , EDN1, and NOS3 genes on the individual genetic profile of patients with coronary heart disease in the Republic of Crimea

**Zakharyan E.A.** (Russia, Simferopol),  
**Gritskovich O.Yu.** (Russia, Simferopol) .....31

Age-related differences of forming neutrophil extracellular traps in healthy individuals and in tuberculosis patients

**MORDYK A.V.** (Russia, Omsk),  
**ZOLOTOV A.N.** (Russia, Omsk),  
**NOVIKOV D.G.** (Russia, Omsk),  
**ROMANOVA M.A.** (Russia, Omsk),  
**INDUTNY A.V.** (Russia, Omsk),  
**KIRICHENKO N.A.** (Russia, Omsk),  
**PTUKHIN A.O.** (Russia, Omsk) .....37

Serum lipocalin in patients with acute pancreatitis

**Safina N.A.** (Russia, Kazan),  
**Chikaev V.F.** (Russia, Kazan),  
**Petukhov .M.** (Russia, Kazan),  
**Bondarev Yu.V.** (Russia, Kazan) .....46

Analysis of road traffic injuries on public transport in the Republic Of Tatarstan over the years 2018-2022

**TIMERZYANOV M.I.** (Russia, Kazan),  
**DELYAN A.M.** (Russia, Kazan),  
**KHAIRUTDINOV N.N.** (Russia, Kazan),  
**SHARAFUTDINOVA A.R.** (Russia, Kazan) .....52

Economic burden of covid-19 in the Republic of Bashkortostan

**Timiryanova V.M.** (Russia; Ufa),  
**Lakman I.A.** (Russia; Ufa),  
**Valishin D. A.** (Russia; Ufa),  
**Gareeva D.F.** (Russia; Ufa),  
**Sultanov B.R.** (Russia; Ufa),  
**Zagidullin N.Sh.** (Russia; Ufa) .....59

**CETP** RS247616 polymorphism in patients with chronic heart failure and coronary heart disease: traits of lipid metabolism and effectiveness of statin therapy

**Khazova E.V.** (Russia, Kazan),  
**Bulashova O.V.** (Russia, Kazan),  
**Valeeva E.V.** (Russia, Kazan),  
**Malkova M. I.** (Russia, Kazan) .....67

Anemia of varying severity degrees in patients with stemi

**Khamadullina I.F.** (Russia, Kazan),  
**Khusainova A. A.** (Russia, Kazan),  
**Ivantsov E.N.** (Russia, Kazan),  
**Khasanov Ni.R.** (Russia, Kazan) .....78

Changes in left ventricular systolic function in patients with iron deficiency within 6 months after myocardial infarction

**Khastieva D.R.** (Russia, Kazan),  
**Tarasova N.A.** (Russia, Kazan),  
**Malkova M. I.** (Russia, Kazan),  
**Zakirova E.B.** (Russia, Kazan),  
**Khasanov N.R.** (Russia, Kazan) .....82

Depressive disorders and prognosis in patients with ischemia-induced chronic heart failure

**Iakubova V.M.** (Russia, Kazan),  
**Bulashova O.V.** (Russia, Kazan),  
**Khazova E.V.** (Russia, Kazan) .....88

## REVIEWS

Current issues in surgical treatment of hindfoot deformities

**Gubar I.E.** (Russia, Irkutsk),  
**Leonova S.N.** (Russia, Irkutsk),  
**Usoltsev I.V.** (Russia, Irkutsk) .....95

Potential biomarkers of endometriosis: the search is underway

**Zaripova A.Sh.** (Russia, Kazan),  
**Gabidullina R.I.** (Russia, Kazan),  
**Minnullina F.F.** (Russia, Kazan),  
**Akhmetova D.I.** (Russia, Kazan),  
**Orlov Yu.V.** (Russia, Kazan) .....103

High-resolution electrocardiography in clinical practice

**Oslopov V.N.** (Russia, Kazan),  
**Kushcheva A.V.** (Russia, Kazan),  
**Khairullin A.R.** (Russia, Kazan),  
**Kadyrova Z.M.** (Russia, Kazan),  
**Oslopova Ju.V.** (Russia, Kazan),  
**Khazova E.V.** (Russia, Kazan),  
**Grishina Ya.D.** (Russia, Kazan),  
**Kim Z.F.** (Russia, Kazan) .....110

Role of epigenetic factors in the development and diagnosis of coronary heart disease

**Sadykova A.R.** (Russia, Kazan),  
**Safiullina A.R.** (Russia, Kazan),  
**Nuriakhmetova K.R.** (Russia, Kazan),  
**Makarov M.A.** (Russia, Kazan),  
**Sadykova A.M.** (Russia, Kazan),  
**Krivososova S.Sh.** (Russia, Kazan) .....123

Prevalence of inappropriate left ventricular mass in patients with various diseases

**Shamkina A.R.** (Russia, Kazan),  
**Akhmetzianova A.I.** (Russia, Kazan),  
**Gaziev A.R.** (Russia, Kazan),  
**Makarov M. A.** (Russia, Kazan) .....130

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ТРАВМ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

**ДЕЛЯН АРТУР МАРКОСОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2328-7679; главный врач ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова» г. Казани, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: gbk7@bk.ru

**БОДРОВА РЕЗЕДА АХМЕТОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3540-0162; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии, главный внештатный специалист МЗ РТ по медицинской реабилитации, г. Казани, 420103, Казань, ул. М.Чуйкова, 54, e-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

**АХМЕТОВА ГУЗЕЛЬ ИЛХАМОВНА**, ORCID ID: 0009-0006-0974-097; заведующая отделом медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции ЦНС, ПНС и костно-мышечной системы ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова», г. Казани, 420103, Казань, ул. М.Чуйкова, 54, e-mail: akhmeguzel@yandex.ru

**ВАГИЗОВА АЙСЫЛУ МАСГУТОВНА**, ORCID ID: 0009-0009-4677-4785.; заведующая отделом Единого центра маршрутизации РЛРЦ ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова», г. Казани, 420103, Казань, ул. М. Чуйкова, 54, e-mail: vagizova.aysilu@yandex.ru

**ГАЛИМУЛЛИНА ИНДИРА ИЛЬШАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0001-9059-3553; ординатор кафедры реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии, врач ПДО ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н.Садыкова», г. Казани, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54; e-mail: indira18.03.98@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Болезни костно-мышечной системы занимают третье место среди заболеваний, приводящих к первичной инвалидности среди взрослого населения Республики Татарстан. Для них характерны длительные сроки заживления, контрактуры. Своевременная реабилитация пациентов позволяет предотвратить многие осложнения и восстановить прежнюю активность. **Цель исследования** - оценить динамику оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в Республике Татарстан в 2020-2022 гг. **Методы и материалы.** Проведены клинико-экспертный метод статистической обработки, метод обобщения и сравнительный анализ данных пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, которым была оказана медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация» в Республике Татарстан за 2020-2022 гг. Использованы статистические данные Главного бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «GraphPadPrism 9». Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей; качественные переменные – в виде доли в процентах. Сравнительный анализ (для зависимых выборок) основывался на определении достоверности разницы показателей по критерию Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** В Республике Татарстан в 2022 году на 49% увеличилось количество пациентов, которым была оказана медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация», из них на 69% увеличилось количество пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы. В 2022 году уменьшилось количество впервые признанных инвалидов III группы на 3,8 %, так как в условиях круглосуточного стационара медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в 2022 году увеличилась на 42%, в амбулаторно-поликлинических условиях на 76 %. **Выводы.** Увеличение количества пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, которым была оказана медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация» на стационарном и амбулаторном этапе, привело к уменьшению количества впервые признанных инвалидов III группы на 3,8%. Это обосновывает необходимость дальнейшего развития медицинской реабилитации по профилю «травматология и ортопедия», в целях сохранения трудового потенциала, стабилизации уровня инвалидности, возвращение пациента к социально-бытовой деятельности и создание оптимальных условий для его активного участия в жизни общества и восстановления здоровья.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, пациенты с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, травматологический профиль.

**Для ссылки.** Делян А.М., Бодрова Р.А., Ахметова Г.И., и др. Эффективность медицинской реабилитации пациентов с последствиями травм и заболеваниями костно-мышечной системы в Республике Татарстан // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16. вып.6. – С. 7-13. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).7-13.

# EFFICACY OF MEDICAL REHABILITATION FOR PATIENTS WITH TRAUMATIC INJURY CONSEQUENCES AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

**DELYAN ARTUR M.**, ORCID ID: 0000-0002-2328-7679; Chief Physician, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: gkb7@bk.ru

**BODROVA RESEDA A.**, ORCID ID: 0000-0003-3540-0162; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Chief Medical Rehabilitation Consultant at the Ministry of Health of RT, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

**AKHMETOVA GUSEL I.**, ORCID ID: 0000-0003-3540-0162; Head of the Department of Medical Rehabilitation for Patients with CNS/PNS/Musculoskeletal Disorders, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: akhmeгуzel@yandex.ru

**VAGIZOVA AYSYLU M.**, ORCID ID: 0009-0009-4677-4785.; Head of the Unified Routing Center, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: vagizova.aysilu@yandex.ru

**GALIMULLINA INDIRA I.**, ORCID ID: 0009-0001-9059-3553; Resident Physician at the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Physician at City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: indira18.03.98@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Musculoskeletal and connective-tissue disorders rank the third among diseases leading to primary disablement among adults in the Republic of Tatarstan. They are characterized by long healing periods and contractures. Timely rehabilitation of patients allows preventing many complications and restoring their former activity levels. **Aim:** To assess changes in the medical rehabilitation for patients with musculoskeletal and peripheral nervous disorders in the Republic of Tatarstan in 2020-2022. **Materials and Methods.** Clinical and expert-assessment statistical processing techniques, generalization method, and comparative analysis were used to process the data of patients with musculoskeletal and peripheral nervous disorders, who underwent medical rehabilitation in the Republic of Tatarstan in 2020-2022. We also used the statistical data made available by the Head Office of Medical and Social Expert Assessment in the Republic of Tatarstan at the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation. Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism 9 software. Quantitative variables are presented as medians and quartiles, while the qualitative one as percentages. Comparative analysis (for dependent samples) was based on identifying the statistical significance of differences between indicators using Wilcoxon criterion. Differences at  $p < 0.05$  were considered statistically significant. **Results and Discussion.** In 2022, there was a 49-% increase in the number of patients who were provided with medical rehabilitation in the Republic of Tatarstan, including a 69-% increase in the number of patients with diseases relating to musculoskeletal and peripheral nervous systems. Number of first-declared disabled people (disability group 3) decreased by 3.8% in 2022, since as medical rehabilitation of patients with musculoskeletal and peripheral nervous disorders increased by 42% in inpatient hospital conditions and by 76% in outpatient and polyclinic conditions in 2022. **Conclusions.** Increasing number of patients with musculoskeletal and connective-tissue disorders, who had undergone medical rehabilitation at the inpatient and outpatient stages, led to a decrease in the number of first-declared disabled people (disability group 3) by 3.8%. This substantiates the need for further development of medical rehabilitation in traumatology and orthopedics to preserve the labor potential, stabilize the disability levels, return the patient to social and domestic activities, and create optimal conditions for their active engagement in social activities and health resumption.

**Keywords:** medical rehabilitation, patients with musculoskeletal and peripheral nervous disorders, trauma profile.

**For references:** Delyan AM, Bodrova RA, Akhmetova GI et al. Efficacy of medical rehabilitation for patients with traumatic injury consequences and musculoskeletal disorders in the republic of tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(6): 7-13. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).7-13.

**Введение.** Болезни костно-мышечной системы занимают третье место среди заболеваний, приводящих к первичной инвалидности среди взрослого населения Республики Татарстан. [1]. Частой причиной болезней костно-мышечной системы является травматизм [2]. Значительную долю в структуре травматизма и смертности от него составляют дорожно-транспортные травмы. Автомобильная травма – «повреждение, полученное в условиях транспортного происшествия» – является одной из причин приводящей к инвалидности. Особенно актуальным автомобильные травмы становятся для лиц трудоспособного (или экономически активного) возраста, когда гибель индивидуума оборачивается для общества потерей работника и его потенциального вклада в экономику страны [3].

Медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация» в Республике Татарстан с 2021 года проводится согласно Приказу Министерства здра-

воохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [4]. Медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация» пациентам травматологического профиля оказывается после перенесенных травматолого-ортопедических, нейрохирургических вмешательств и травм костно-мышечной системы таких как, реконструктивные идекомпрессионные операции при травмах и заболеваниях позвоночника, реконструктивно-пластические операции на костях таза, стоп, длинных трубчатых костях, восстановление целостности внутрисуставных образований, эндопротезирование суставов конечностей, ревизионное эндопротезирование, перелом проксимального отдела бедра, удаление грыж дисков, устранение стенозов позвоночного канала, состояния после политравмы, травмы позвоночника и таза с признаками консолидации, заболевания, травмы, последствия операций

периферической нервной системы, контрактуры суставов, обусловленные длительной иммобилизацией, сколиоз [5].

Раннее начало реабилитационных мероприятий у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, а также ее непрерывность и этапность позволяют значительно сократить сроки пребывания на стационарной койке и повысить степень независимости повседневной жизни.

Маршрутизация пациентов осуществляется согласно приказу Министерства здравоохранения РТ от 01.02.2021г. №107 «Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в медицинских организациях Республики Татарстан» в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа.

Первый осуществляется на базе 21 травмацентра Республики, второй этап базе 8 учреждений здравоохранения, третий на базе 14 медицинских организаций Республики Татарстан [5].

Реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани сокращает период нетрудоспособности и создает условия для восстановления активности пациента.

Успешность реабилитации зависит от раннего начала, непрерывности, адекватности, этапности, преемственности, мультидисциплинарного подхода.

В результате реабилитации пациентов после травм происходит уменьшение болевого синдрома, ускорение заживления ран, восстановление костей, сухожилий, связок до максимально возможного естественного состояния, возвращение двигательной активности, сохранение нормального мышечного тонуса, предотвращение атрофических процессов [6].

Индивидуальный план медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани включает:

- лечебная физическая культура [7];
- массаж;
- гимнастика в воде;
- выполнение упражнений с помощью специальных механических тренажеров;
- физиотерапия;
- иглорефлексотерапия;
- эрготерапия;
- лекарственная терапия.

В Республике Татарстан реабилитационная помощь пациентам проводится на новейшем высокотехнологичном оборудовании, в частности, биологическая обратная связь с применением нескольких модальностей на роботизированном комплексе «Интерфейс-мозг-компьютер» (Экзокисть-2, РФ); виртуальная реальность; навигационная транскраниальная магнитная стимуляция; роботизированные локомоторные системы: экзоскелет, высокоинтенсивная лазерная терапия; ударно-волновая терапия; криотерапия; механотерапия.

В Республике Татарстан актуальными остаются вопросы совершенствования медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани, которая позволяет

сохранить трудовой потенциал, стабилизировать уровень инвалидности, вернуть пациента к социально-бытовой деятельности.

#### **Цель исследования.**

Оценить динамику оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в Республике Татарстан в 2020-2022 гг.

#### **Методы и материалы.**

Проведены клинико-экспертный метод статистической обработки, метод обобщения, и сравнительный анализ данных пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, которым была оказана медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация» в Республике Татарстан за 2020-2022 гг. Были использованы статистические данные Главного бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «GraphPadPrism 9». Эффективность медицинской реабилитации определяли по шкалам ШРМ, Ривермид и FIM. Интегральным показателем эффективности явилась динамика качества жизни пациентов. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей; качественные переменные – в виде доли в процентах. Сравнительный анализ (для зависимых выборок) основывался на определении достоверности разницы показателей по критерию Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение**

Общее количество пациентов, прошедших курс медицинской реабилитации, в 2022 году составило 24240 пациентов, что на 49 % больше, чем в 2021 году (12453 пациента) и на 57 % больше, чем в 2020 году (10495 пациентов) [8].

В Республике Татарстан для проведения медицинской реабилитации взрослого населения функционирует 14 стационарных отделений медицинской реабилитации, в том числе 6 отделений для пациентов с нарушением функции центральной нервной системы – общей коечной мощностью 194 койки (0,64 на 10 тысяч взрослого населения), 5 отделений на 140 коек для пациентов с нарушением функций периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата (0,46 на 10 тысяч взрослого населения), 2 отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями на 78 коек (0,25 на 10 тысяч взрослого населения). Общее количество стационарных коек в Республике Татарстан составило 412 [8].

Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы за период 2020-2022гг. в Республике Татарстан представлены на *рис. 1*.

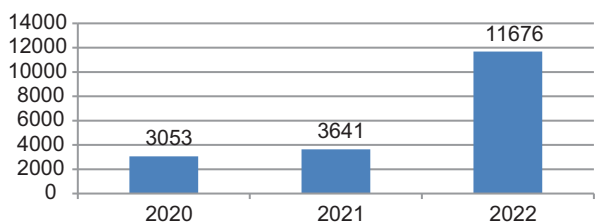


Рис. 1. Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы за период 2020-2022гг. в Республике Татарстан.

Fig 1. Number of cases of medical care in the profile "medical rehabilitation" for patients with diseases of musculoskeletal system and peripheral nervous system for the period 2020-2022 in the Republic of Tatarstan.

Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы за 2022 год была оказана 11 676 пациентам, что на 69% больше, чем в 2021 году (3641 пациент) и на 74% больше, чем в 2020 году (3053 пациента) [8].

Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю медицинская реабилитация пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в условиях круглосуточного стационара за период 2020-2022гг. в Республике Татарстан представлены на рис. 2.

Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, в условиях круглосуточного стационара за 2022 год была оказана 2582 пациентам, что на 42% больше, чем в 2021 году (1495 пациентов) и на 47% больше, чем в 2020 году (1367 пациентов) [8].

Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю медицинская реабилитация пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы на III этапе за

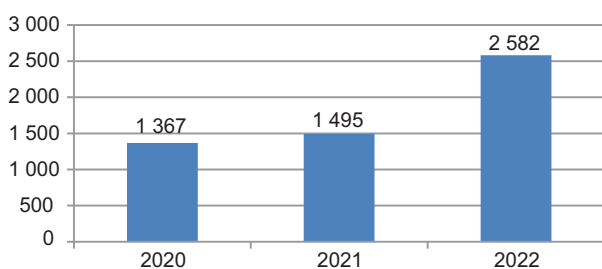


Рис. 2. Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в условиях круглосуточного стационара за период 2020-2022гг. в Республике Татарстан.

Fig 2. Number of cases of medical care in the profile of «medical rehabilitation» for patients with diseases of the musculoskeletal system and PNS in a 24-hour hospital for the period 2020-2022 in the Republic of Tatarstan.

период 2020-2022гг в Республике Татарстан представлены на рис. 3.

Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в амбулаторно-поликлинических условиях медицинских организаций и санаторно-курортных учреждениях Республики Татарстан была оказана за 2022 год 9094 пациентам, что в 4,2 раза больше, чем в 2021 году (2146 пациентов), и в 5,4 раза больше, чем в 2020 году (1686 пациентов) [8].

В соответствии с постановлением Кабинета Министров Республики Татарстан от 28.03.2011 № 233 «Об организации долечивания (реабилитации) работающих граждан непосредственно после стационарного лечения в условиях санаторно-курортного учреждения (государственного автономного учреждения здравоохранения)» в Республике Татарстан осуществляется направление работающих граждан на лечение в условиях санаторно-курортных организаций непосредственно после стационарного лечения после операций ортопедических, травматологических при дефектах и пороках развития позвоночника, пластики суставов, эндопротезирования и резектопротезирования, реплантации конечностей [9].

Количество пациентов, получивших санаторно-курортное лечение за период 2020-2022 гг. в Республике Татарстан представлены на рис. 4

Общее количество пациентов, из числа работающих граждан, прошедших долечивание в условиях санаториев Республики Татарстан, за 2022 год составило 4 600, что на 7% больше, чем в 2021 году (4292 пациента) и на 36% больше, чем в 2020 году (2971 пациент) [8].

По данным многих авторов (Епифанов В.А., Смычек В.Б.) медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы приводят к повышению качества жизни и самообслуживания, к профилактике осложнений [10].

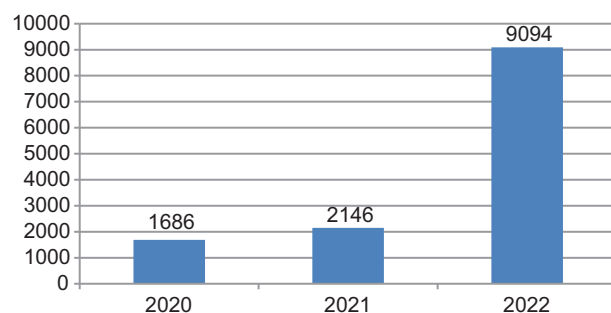


Рис. 3. Количество случаев оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы на III этапе за период 2020-2022 гг. в Республике Татарстан.

Fig. 3. Number of cases of medical care in the profile of «medical rehabilitation» for patients with diseases of the musculoskeletal system at the III stage for the period 2020-2022 in the Republic of Tatarstan.



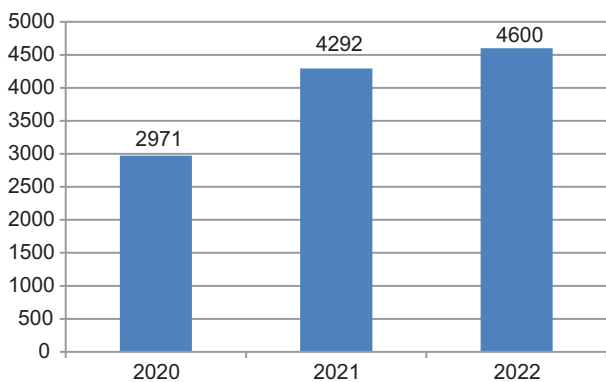


Рис. 4. Количество пациентов, получивших санаторно-курортное лечение за период 2020-2022 гг. в Республике Татарстан.

Fig. 4. Number of patients who received sanatorium-resort treatment for the period 2020-2022 in the Republic of Tatarstan.

Так, после проведенного курса медицинской реабилитации на базе ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова, у пациентов после оперативного лечения в связи с травмой нижних конечностей (234 чел.) отмечалось уменьшение болевого синдрома на 40% (ВАШ до лечения  $5,2 \pm 0,3$  балла, после лечения  $3,1 \pm 0,4$  балла,  $p=0,001$ ). Значение индекса мобильности у пациентов повысилось на 44,2% от исходного (Ривермид до лечения  $5,2 [5,0;6,75]$  балла, после лечения  $7,5 [6,0;9,0]$  балла,  $p=0,0005$ ), (табл. 1).

При анализе активности и участия у пациентов с переломами костей нижних конечностей после проведенного курса медицинской реабилитации с помощью шкалы FIM было выявлено увеличение баллов на 47,9%, что свидетельствует о независимости в быту, улучшении жизнедеятельности и, соответственно, качества жизни. В целом, при оценке статуса независимости по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) у 73% (171 чел.) наблюдали уменьшение баллов на 27,9% (до лечения  $4,3 [4,0;3,0]$  балла, после лечения  $3,1 [3,0;2,0]$ ,  $p=0,0078$ ); пациенты были направлены на 3-й этап реабилитации.

Таким образом, медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями и травмами костно-мышечной системы, направленная на улучшения качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома, повышения мобильности и независимости, призвана уменьшить инвалидизацию населения.

В 2022 году в Республике Татарстан в структуре первичной инвалидности граждан в возрасте 18 лет и старше выявлено, что болезни костно-мышечной системы и периферической нервной системы занимают третье место после злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения [1].

Структура первичной инвалидности среди граждан в возрасте 18 лет и старше по классам заболеваний представлена на рис. 5.

В 2022 году в Республике Татарстан 1153 пациента с болезнями костно-мышечной системы и периферической нервной системы были впервые

Таблица 1

Динамика основных реабилитационных показателей у пациентов с переломами костей нижних конечностей до и после лечения, баллы

Table 1

Dynamics of the main rehabilitation indicators in patients with fractures of the lower extremities before and after treatment, points

n=234	Шкалы (балл.)	До лечения (Me1±σ)	После лечения (Me2±σ)	Уровень значимости (p<0,001)
	ШРМ	4,3 [4,0;3,0]	3,1 [3,0;2,0]	0,0078
	Ривермид	5,2 [5,0;6,75]	7,5 [6,0;9,0]	0,0005
	FIM	65,1	96,3	0,006

Примечание: Me1 – медиана, до лечения, Me2 – медиана, после лечения, p-уровень значимости.

Таблица 2

Динамика болезней костно-мышечной системы, приводящих к первичной инвалидности, в структуре первичной инвалидности среди граждан в возрасте 18 лет и старше в Республике Татарстан за период 2020-2022 гг. (в %)

Table 2

Dynamics of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue leading to primary disability in the structure of primary disability among citizens aged 18 years and older in the Republic of Tatarstan for the period 2020-2022 (in %)

Наименование классов заболеваний	Признаны инвалидами (абс.)			Доля в структуре первичной инвалидности, (%)								
				I группа, %			II группа, %			III группа, %		
	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Болезни костно-мышечной системы	752	907	1153	3,0	2,0	2,5	19,7	19,5	22,8	77,3	78,5	74,7

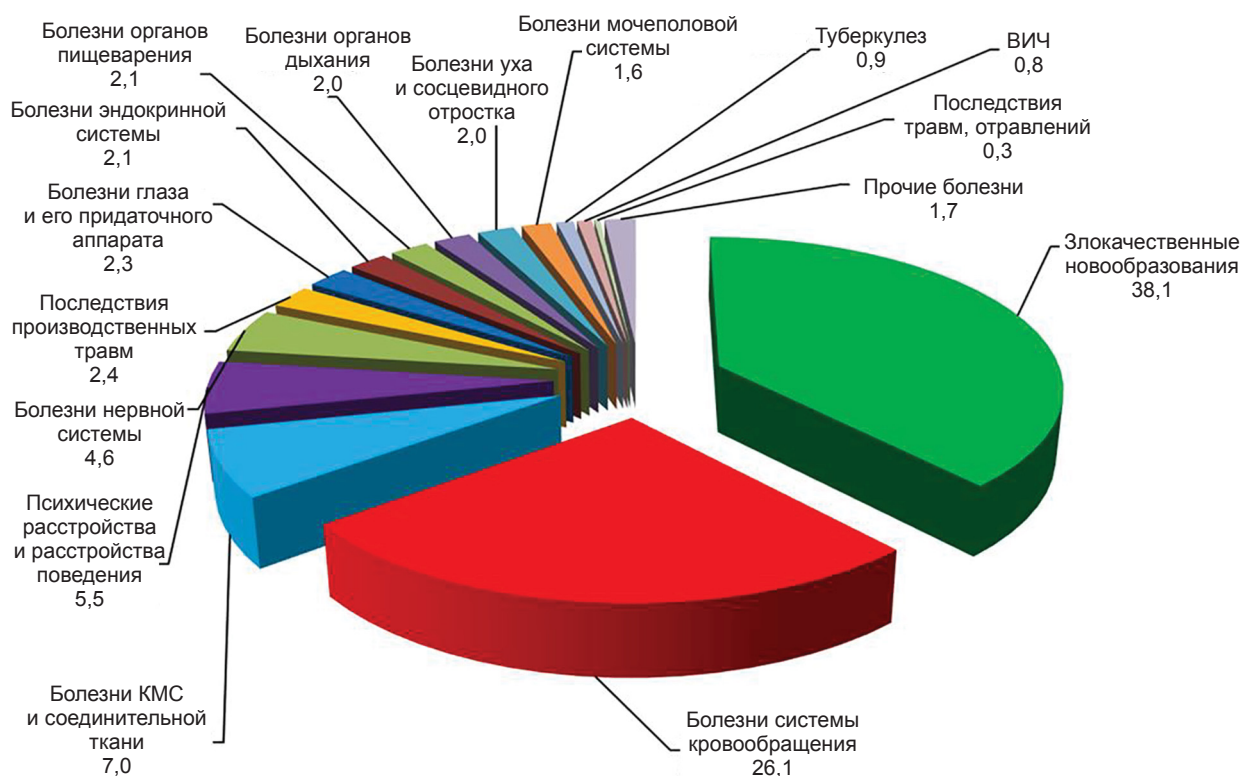


Рис. 5. Структура первичной инвалидности среди граждан в возрасте 18 лет и старше по классам заболеваний в 2022 году в Республике Татарстан (в %).

Fig. 5. Structure of primary disability among citizens aged 18 years and older by classes of diseases in 2022 in the Republic of Tatarstan (%).

признаны инвалидами - это на 21% больше, чем в 2021 году и на 35% больше, чем в 2020 году (табл.2), из них количество инвалидов I группы по сравнению с 2021 годом увеличилось на 0,5% (в 2022 г.-2,5%, в 2021-2,0%), количество инвалидов II группы увеличилось на 3,3% (в 2022 г.-22,8%, в 2021-19,5%) и количество инвалидов III группы уменьшилось на 3,8% (в 2022 г.-74,7%, в 2021-78,5%) [1].

#### Выводы.

В Республике Татарстан в 2022 году на 49% увеличилось количество пациентов, которым была оказана медицинская помощь по профилю «медицинская реабилитация», из них на 69% увеличилось количество пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы, что было обусловлено высокой потребностью в оказании данного вида помощи.

При оценке эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с переломами костей нижних конечностей до и после медицинской реабилитации было установлено значительное улучшение функций, активности и участия, снижение степени ограничения жизнедеятельности, уменьшение болевого синдрома, а также повышение качества жизни ( $p < 0,001$ ).

В 2022 г. было выявлено снижение впервые признанных инвалидов I группы (болезни костно-мышечной системы), что связано с увеличением охвата медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы в условиях круглосуточного стационара на 42%; снижение количества

впервые признанных инвалидов III группы на 3,8% в амбулаторно-поликлинических условиях на 76%.

Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований, что подтверждает эффективность медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы и периферической нервной системы.

Организация системы медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы с применением современного реабилитационного оборудования, подготовленных кадров, в частности мультидисциплинарной реабилитационной команды приводит к уменьшению количества впервые признанных инвалидов III группы на 3,8%.

В целях сохранения трудового потенциала, стабилизации уровня инвалидности, возвращение пациентов к социально-бытовой деятельности и создания оптимальных условий для его активного участия в жизни общества и восстановления здоровья [11] необходимо дальнейшее развитие медицинской реабилитации по профилю «травматология и ортопедия».

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи

была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Информационно-аналитический справочник Деятельности Федерального казенного учреждения // Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации. – Казань, 2022. – С. 66-86. [Informacionno-analiticheskii spravochnik Deyatelnosti Federalnogo kazennogo uchrejdeniya [Information and analytical directory of the activities of the Federal State Institution]. Glavnoe byuro mediko\_socialnoi ekspertizy po Respublike Tatarstan Ministerstva truda i socialnoi zashchiti Rossiiskoi Federacii [Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Republic of Tatarstan of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation]. Kazan. 2022; 66-86 (In Russ.).]
2. Гурьянова Е.А. Основы медицинской реабилитации // Чебоксары: Издательство Чувашского университета. – 2019. – 311 с. [Guryanova EA. Osnovi medicinskoj reabilitacii [Fundamentals of medical rehabilitation]. Cheboksary: Izdatelstvo Chuvashskogo universiteta [Cheboksary: Chuvash University press]. 2019; 311 p. (In Russ.).]
3. Епифанов В.А., Епифанов А. В. Основы реабилитации // Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020. – 492 с. [Epifanov VA, Epifanov AV. Osnovi reabilitacii [Basics of rehabilitation]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2020; 492 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5395-7-2020-OR2-1-640]
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых. Москва. – 2020. – С.1-15. [Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 31 iyulya 2020 g. № 788n. Ob utverjdenii Poryadka organizacii medicinskoj reabilitacii vzroslih [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 788n dated July 31, 2020. On Approval of the Procedure for Organization of Medical Rehabilitation of Adults]. Moskva [Moscow]. 2020; 1-15. (In Russ.).]
5. Приказ Министерства здравоохранения РТ от 01.02.2021г. №107 Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в медицинских организациях Республики Татарстан. Казань. – 2021. – С.10-20. [Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya RT ot 01.02.2021g. №107 Ob organizacii medicinskoj reabilitacii vzroslogo naseleniya v medicinskih organizacijah Respubliki [Order of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan from 01.02.2021g. No. 107 On organization of medical rehabilitation of adult population in medical organizations of the Republic of Tatarstan]. Kazan [Kazan]. 2021; 10-20. (In Russ.).]
6. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина // Москва: ГЭОТАР -Медиа. – 2023. – 618С. [Ponomarenko GN. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina [Physical and rehabilitation medicine]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2023; 618 p. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-99-109]
7. Епифанов В.А., Петрова М. С., Епифанов А. В. Лечебная физическая культура в системе медицинской реабилитации: национальное руководство // Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2022. – 610 с. [Epifanov VA, Petrova MS, Epifanov AV. Lechebnaya fizicheskaya kultura v sisteme medicinskoj reabilitacii- nacionalnoe rukovodstvo [Medical physical culture in the system of medical rehabilitation: a national guide]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2022; 610 p. (In Russ.). DOI:10.33029/9704-7147-0-TPE-2022-1-896]
8. Проект Региональной программы Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация в Республике Татарстан от 27.06.2023. – 55-56 с. [Proekt Regionalnoi programmi Optimalnaya dlya vosstanovleniya zdorovya medicinskaya reabilitaciya v Respublike Tatarstan ot 27.06.2023 [Draft of the Regional Program Optimal for health restoration medical rehabilitation in the Republic of Tatarstan dated 26.04.2022]. 55-56 p. (In Russ.).]
9. Постановление Кабинета Министров Республики Татарстан от 28.03.2011 № 233 Об организации долечивания (реабилитации) работающих граждан непосредственно после стационарного лечения в условиях санаторно-курортного учреждения (государственного автономного учреждения здравоохранения). [Postanovlenie Kabineta Ministrov Respubliki Tatarstan ot 28.03.2011 № 233 Ob organizacii dolechivaniya \_reabilitacii, rabotayuschih grajdan neposredstvenno posle stacionarnogo lecheniya v usloviyah sanatorno\_kurortnogo uchrejdeniya \_gosudarstvennogo avtonomnogo uchrejdeniya zdravooxraneniya [Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Tatarstan from 28.03.2011 № 233 On the organization of treatment (rehabilitation) of working citizens directly after inpatient treatment in a sanatorium-resort institution (state autonomous health care institution)].]
10. Хабиров Ф. А. Руководство по клинической неврологии позвоночника // Медицина. –Казань. – 2006. – 461 с. [Habirov FA. Rukovodstvo po klinicheskoj nevrologii pozvonochnika [Guidelines for clinical neurology of the spine]. Kazan: Meditsina [Kazan: Meditsina]. 2006; 461 p. (In Russ.).]
11. Фесюн А.Д. Научно-практическое руководство для врачей. Санаторно-курортное лечение // Москва. – 2022. – 25с. [Fesyun AD. Rukovodstvo po klinicheskoj nevrologii pozvonochnika [Scientific and Practical Guide for Doctors Sanatorium and Spa Treatment]. Moskva [Moscow]. 2022; 25 p. (In Russ.).]

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА КИСЛОТООБРАЗУЮЩУЮ И МОТОРНУЮ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

**ГАЛИХАНОВА ЮЛИЯ ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0005-4925; аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; врач пульмонологического отделения БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», Россия, Удмуртская Республика, 426039, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 57, e-mail: galihanova\_julia@mail.ru

**ШКЛЯЕВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2281-1333; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, Удмуртская Республика, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

**ПАНТЮХИНА АНГЕЛИНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0004-3352-0907; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, Удмуртская Республика, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: pantyukhina1985@yandex.ru

**ДУДАРЕВ ВАЛЕРИЙ МИХАЙЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5840-461X; ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, Удмуртская Республика, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: flatly@yandex.ru

**КАЗАРИН ДАНИИЛ ДМИТРИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1223-0316, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, Удмуртская Республика, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: ddkazarin@mail.ru

**Реферат. Введение.** В настоящее время употребление электронных сигарет становится наиболее популярным и распространенным явлением среди молодежи. Треть потребителей электронных сигарет в России – это лица в возрасте от 18 до 29 лет. Влияние вейпинга на различные органы и системы человека в настоящее время недостаточно изучено. **Цель исследования** – изучение кислотообразующей и моторной функций желудка у лиц, употребляющих электронные сигареты. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 54 человека (из них 27 человек, использующих электронные сигареты) без органических заболеваний органов пищеварительной системы. Оценивались выраженность гастроэнтерологических симптомов по опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale; моторная и кислотообразующая функции желудка по данным pH-импедансометрии. Статистическая обработка данных была проведена с использованием непараметрических критериев с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 10.0. **Результаты и их обсуждение.** Выявлена достоверная разница выраженности гастроэнтерологических симптомов у вейперов по сравнению с некурящими сверстниками. В группе обследованных, употребляющих электронные сигареты, наблюдалось большее количество патологических гастро-эзофагеальных рефлюксов и повышенная кислотность в нижней части пищевода и желудке по сравнению с некурящими. **Выводы.** Данные нашего исследования свидетельствуют о негативном влиянии электронных сигарет на функциональную активность верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** электронные сигареты, желудочно-кишечный тракт, pH-импедансометрия, GSRS.

**Для ссылки:** Галиханова Ю.И., Шкляев А.Е., Пантюхина А.С. и др. Влияние электронных сигарет на кислотообразующую и моторную функции желудка // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С. 14-18. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).14-18.

## IMPACT OF ELECTRONIC CIGARETTES ON ACID-FORMING AND MOTOR FUNCTIONS OF THE STOMACH

**GALIKHANOVA YULIA I.**, ORCID ID: 0000-0003-0005-4925; Postgraduate Student at the Department of Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia; Physician at the Pulmonology Department, First Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoe Highway, 426039, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; e-mail: galihanova\_julia@mail.ru

**SHKLYAEV ALEXEY E.**, ORCID ID: 0000-0003-2281-1333; Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; e-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

**PANTYUKHINA ANGELINA S.**, ORCID ID: 0009-0004-3352-0907; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; e-mail: pantyukhina1985@yandex.ru

**ДУДАРЕВ ВАЛЕРИЙ М.**, ORCID ID: 0000-0002-5840-461X; Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; e-mail: flatly@yandex.ru

**КАЗАРИН ДАНИИЛ Д.**, ORCID ID: 0000-0003-1223-0316, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; e-mail: ddkazarin@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Currently, the use of electronic cigarettes is becoming the most popular with and widespread among young people. In Russia, one third of electronic cigarettes consumers are people aged 18 to 29 years. The impact of vaping on various body organs and systems is still understudied now. The **aim** of our study is to investigate the

acid-forming and motor functions of the stomach in people consuming electronic cigarettes. **Materials and methods.** The study involved 54 people, of which 27 were consumers of electronic cigarettes, all without any diagnosed organic diseases in their digestive systems. The severity of gastroenterological symptoms was assessed using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire, while motor and acid-forming functions of the stomach were assessed according to pH-impedance measurements. The findings were processed statistically using nonparametric tests with the Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10.0 computer programs. **Results and discussions.** Vaping participants had significantly more gastrointestinal symptoms according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale as compared to their non-smoking peers. In the group of subjects consuming electronic cigarettes, there was a greater number of pathological gastroesophageal refluxes and increased acidity in the lower esophagus and stomach as compared to the control group. **Conclusions.** Our findings indicate the adverse effects provided by electronic cigarettes on the functional activity of the upper gastrointestinal tract.

**Keywords:** electronic cigarettes, gastrointestinal tract, pH impedance measurement, GSRS

**For reference:** Galikhanova Yul, Shklyaev AE, Pantyukhina AS, et al. Impact of electronic cigarettes on acid-forming and motor functions of the stomach. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 14-18. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).14-18.

**Введение.** Популярность вейпинга в мире среди молодого населения вызывает обеспокоенность в связи с малой изученностью его влияния на здоровье. Все больше внимания уделяется изучению электронных сигарет (ЭС) на различные системы. Доказано пагубное влияние на сердечно-легочную систему, в том числе со смертельными исходами. Описано развитие дистрофических изменений слизистой полости рта. Влияние вейпинга на пищеварительную систему требует дальнейшего изучения [1-11].

**Цель исследования:** изучить влияние электронных сигарет на кислотообразующую и моторную функции желудка.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 человека (17 мужчин и 37 женщин), не имеющих органической патологии органов пищеварения. Возраст участников исследования варьировал от 20 до 27 лет. Были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу: курящие ЭС (n=27) и некурящие (n=27). Перед проведением исследования всеми участниками было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Для оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов использовали опросник качества жизни GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), состоящий из 15 вопросов, направленных на выявление 5 основных синдромов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): AP – абдоминальной боли, RS – рефлюксный, IS – диспептический, DS – диарейный, CS – констипационный. Выраженность симптомов оценивается от 1 до 7 баллов, по возрастанию интенсивности. Их сумма отражает качество жизни обратно пропорционально полученному результату [12-13].

Кислотообразующую и моторную функции желудка определяли при помощи суточной рН-импедансометрии на аппарате «Гастроскан-ИАМ. По результатам обследования дифференцировали кислые, слабокислые и щелочные рефлюксы, оценивалось количество и причины их возникновения. Полученные данные отображались в программе GastroScan.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи стандартных программ Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 10.0. Для статистического анализа количественных признаков использовались: определение среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m). Нормальность распределения определялась по одновыборочному критерию Колмогорова-Смирнова. Данные считались параметрическими при  $p > 0,05$ . Достоверность различий определялась по t-критерию Манна-Уитни для независимых выборок. Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст участников исследования составил  $21,2 \pm 1,4$  лет. Стаж потребления ЭС составил от 6 месяцев до 8 лет (в среднем –  $3,1 \pm 1,9$  лет). При анализе результатов опросника GSRS, наблюдались достоверно более высокие показатели по всем шкалам у пользователей ЭС (таблица 1).

Диспепсический синдром был наиболее выраженным в группе пользователей ЭС, отражая, в первую очередь, наличие моторно-эвакуаторных нарушений в работе ЖКТ.

Результаты рН-импедансометрии были представлены следующим образом (рис. 1-7). Уровень рН в кардиальном отделе желудка у пользователей

Таблица 1

Выраженность гастроэнтерологических синдромов по опроснику GSRS, баллы (M±m)

Table 1

Severity of gastroenterological syndromes according to the GSRS questionnaire, points (M±m)

Шкалы	Курящие ЭС (n=27)	Некурящие ЭС (n=27)	P
Абдоминальная боль	6,2±2,6	2,4±1,0	0,000
Рефлюкс-синдром	6,1±3,4	3,1±0,6	0,000
Диспепсический синдром	13,1±4,6	5,3±1,4	0,000
Диарейный синдром	7,1±3,9	3,1±0,4	0,000
Синдром запоров	6,7±3,9	3,1±0,3	0,000
Шкала суммарного значения	39,3±11,7	17,1±1,7	0,012

ЭС, также как и у некурящих участников варьировал от 1,2 до 2,7 (в среднем у курящих – 1,8±0,5, у некурящих – 1,9±0,4). Треть пользователей ЭС (33,3%) имели повышенную кислотность желудка, у некурящих пациентов гиперацидное состояние наблюдалось в 14,8% случаев (рис. 1).

Результаты измерения pH в пищеводе у курящих ЭС находились в пределах от 3,6 до 7,0 (средний показатель pH в нижней части пищевода был равен 5,8±0,7, в верхней части - 6,5±0,3). У исследуемых без вредных привычек уровень pH варьировал от 4,6 до 7,2 (в средней в нижней части пищевода – 6,1±0,5, в верхней - 6,6±0,4). Показатели повышенной кислотности в нижней части пищевода наблюдались практически у половины потребителей ЭС (рис. 2, 3). Повышенная кислотность в желудке и нижней части пищевода, вероятно, связана не только с гиперсекрецией соляной кислоты, но и с гастро-эзофагеальными рефлюксами (ГЭР) на фоне дисмоторики верхних отделов ЖКТ.

Во время проведения pH-импедансометрии определялось время за кислнения пищевода (АЕТ), в течение которого pH<4 над нижним пищеводным сфинктером (НПС). Норма АЕТ<4,0%. Если АЕТ>6,0%, то устанавливается диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Диапазон значений АЕТ от 4,0% до 6,0% является неопределенным [14-15].

Средний показатель АЕТ у пользователей ЭС был равен 3,7±1,7% (варьировал от 1,4 до 7,1%),

у некурящих – 3,2±1,5% (от 1,2 до 7,1%) (рис. 4). Вероятно, компоненты ЭС увеличивают время воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода за счет уменьшения давления НПС, изменяя скорость опорожнения пищевода и желудка, создавая предпосылки к возникновению ГЭР.

Одним из основных параметров, который оценивается при pH-импедансометрии пищевода, является число ГЭР за 24 часа, обнаруженных по импедансу. В это число входят все эпизоды ГЭР: кислые, слабокислые, некислые. В Лионском консенсусе установлено, что число рефлюксов за 24 часа меньше 40 является нормальным, а больше 80 – патологическим [14-15].

Количество ГЭР у курящих участников в среднем равнялось 42,6±26,9 в сутки, у некурящих – 37,1±22,5. У всех исследуемых присутствовали кислые рефлюксы, их количество варьировалось от 8 до 92 ГЭР в сутки. Патологическое количество было обнаружено у 22,2% пользователей ЭС (данный показатель на 14,8% выше, чем аналогичный результат в группе некурящих) (рис. 5). Повышение числа ГЭР у курящих, очевидно, связано с релаксирующим влиянием ингредиентов ЭС на НПС.

ГЭР в основном были представлены кислыми рефлюксами (от 8 до 78 ГЭР), однако у трети курящих (33,3%) были обнаружены щелочные ГЭР (от 1 до 2, при этом даже единичные ГЭР данного типа являются патологическими), свидетельствуя о нарушении моторной функции нижележащих отделов ЖКТ (рис. 6).

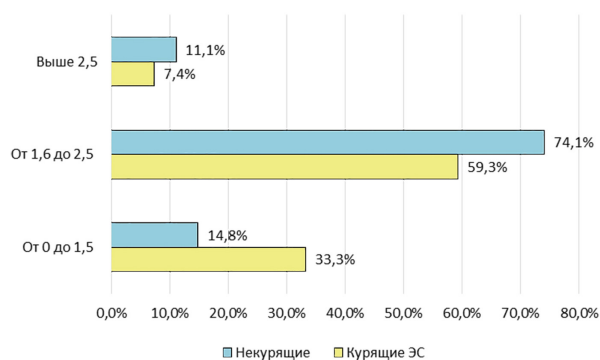


Рис. 1. pH в кардиальном отделе у участников исследования.

Fig. 1. pH in the cardiac region of study participants.

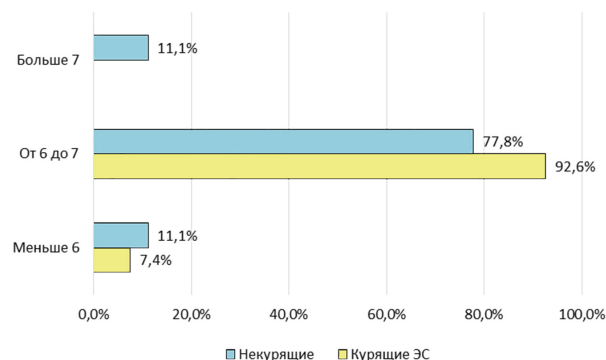


Рис. 3. pH в верхней части пищевода у участников исследования.

Fig. 3. pH in the upper esophagus of study participants.

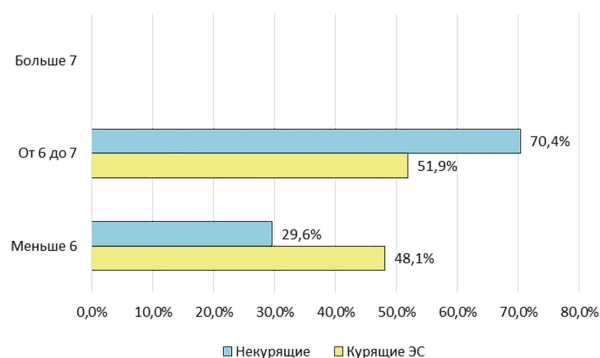


Рис. 2. pH в нижней части пищевода у участников исследования.

Fig. 2. pH in the lower esophagus of study participants.

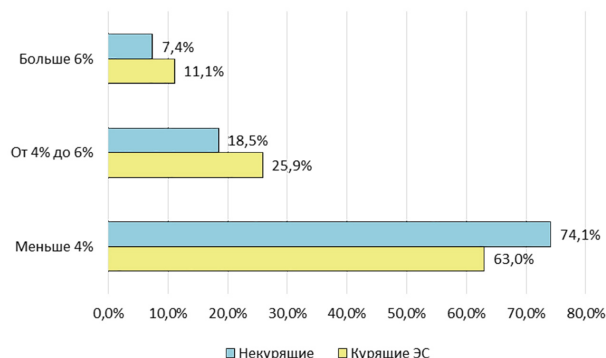


Рис. 4. Показатели времени за кислнения пищевода у участников исследования.

Fig. 4. Indicators of the time of acidification of the esophagus in study participants.

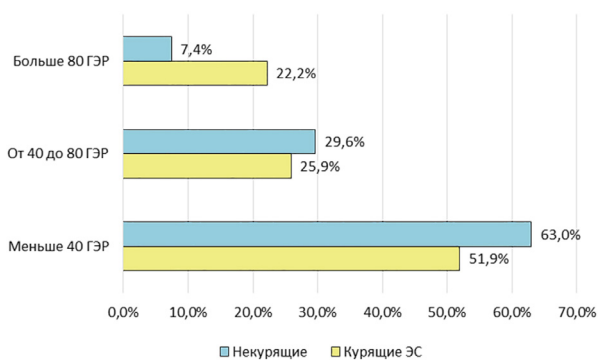


Рис. 5. Количество гастроэзофагеальных рефлюксов у участников исследования.

Fig. 5. Number of gastroesophageal reflux in study participants.

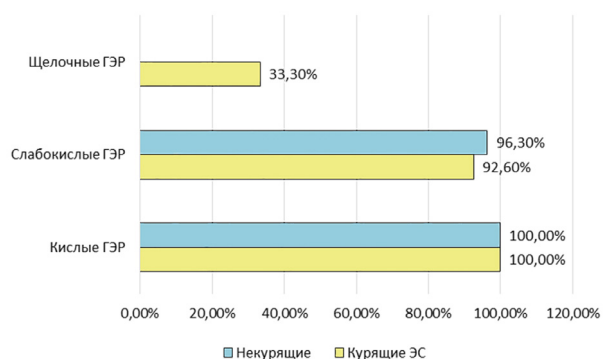


Рис. 6. Типы гастроэзофагеальных рефлюксов у участников исследования.

Fig. 6. Types of gastroesophageal reflux in study participants.

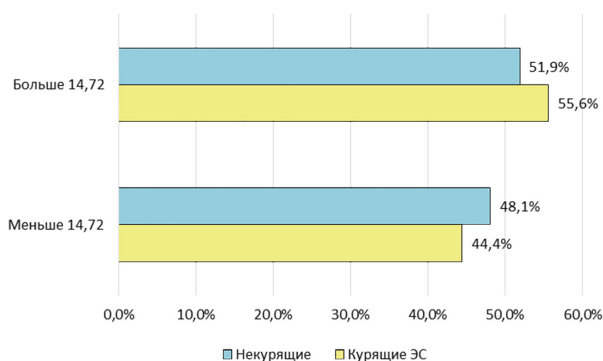


Рис. 7. Показатель DeMeester у участников исследования.

Fig. 7. DeMeester indicator among study participants.

В процессе работы оценивался универсальный показатель DeMeester. Нормальным считается показатель < 14,72, большее значение свидетельствует о наличии ГЭРБ [14-15].

У 55,6% курящих ЭС показатель DeMeester был более 14,72, что свидетельствует о наличии патологических рефлюксов (рис. 7).

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о негативном влиянии ЭС на функциональную активность верхних отделов пищеварительной системы. У пользователей ЭС наблюдались более высокие баллы по всем шкалам опросника GSRs, характеризуя большую выраженность клинической

симптоматики. Результаты рН-импедансометрии зафиксировали большее количество патологических ГЭР и повышенную кислотность в нижней части пищевода и желудке у лиц, потребляющих ЭС. В связи с вышеизложенным, актуально дальнейшее проведение исследований для определения степени влияния компонентов ЭС на морфофункциональное состояние ЖКТ.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №23-25-10015. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Думлер А.А., Утева Н.А. Распространенность вейп-ассоциированной травмы легких среди студентов медицинского вуза // Здоровье нации в XXI веке. – 2022. – Т. 1. – С. 23. [Dumler AA, Uteva NA. Rasprostranennost' veyp-associirovannoj travmy legkih sredi studentov medicinskogo vuza [Prevalence of vape-associated lung injury among medical students]. Zdorov'enacii v XXI veke [Health of the nation in the XXI century]. 2022;1: 23 (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-veyp-assotsirovannoy-travmy-legkih-sredi-studentov-meditsinskogo-vuza>.
2. Мизинов Д.С., Крюков Ю.Ю. Употребление никотинсодержащих веществ среди студенческой молодежи // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10. – №9. – С.243. [Mizinov DS, Kryukov YY. Upotreblenie nikotinsoderzhashchih veshchestv sredi studencheskoj molodezhi [Use of nicotine-containing substances among students]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij [Bulletin of Medical Internet Conferences]. 2020;10(9):243. (In Russ.)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46127936>
3. Каладзе Н.Н., Горобец С.М., Горобец И.В. и др. Анализ влияния электронных сигарет (вейпов) на стоматологический статус // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – №3. – С.74-79. [Kaladze NN, Gorobec SM, Gorobec IV. I dr. Analizvliyaniyaelektronnyhsigaret (vejpov) nastomatologicheskij status [Analysis of the effect of electronic cigarettes (vapes) on dental status]. Krymskij terapevticheskij zhurnal [Crimean therapeutic journal]. 2020;3:74-79.(In Russ.)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44344849>
4. Галиханова Ю.И., Шкляев А.Е., Пантюхина А.С., Горбунов Ю.В. Влияние электронных сигарет на качество жизни // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2023. – №2 (47). – С. 11-14. [Galihanova YI, SHklyayev AE, Pantyuhina AS, Gorbunov YV. Vliyanie elektronnyh sigaret na kachestvo zhizni [The impact of electronic cigarettes on quality of life]. Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Bulletin of Dagestan state medical academy]. 2023;2(47):11-14. (In Russ.)].
5. Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Пантюхина А.С., Горбунов Ю.В. Качество жизни пользователей электронных сигарет //Терапия. –2023.– Т. 9. – №3. – С. 464-465. [SHklyayev AE, Galihanova YI, Pantyuhina AS, Gorbunov YV. Kachestvo zhizni pol'zovatelej elektronnyh

- sigaret [Quality of life of e-cigarette users]. Terapiya [Therapy]. 2023;9(3):464-465. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2023.3suppl.464-465
6. Андреева О.П., Терехов А.А. Электронные сигареты: альтернатива курению или вред // Наука и образование. – 2022. – Т. 5. – №2. – С. 197. [Andreeva OP, Terekhov AA Elektronnye sigarety: al'ternativa kureniju ili vred [Electronic cigarettes: alternative to smoking or harm]. Nauka i obrazovanie [Science and education]. 2022;5(2):197. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49458738>
  7. Абайханова М. А. Влияние электронных сигарет на состояние слизистой полости рта // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2018. – №2. – С. 22-25. [Abajhanova MA. Vliyanie elektronnyh sigaret na sostoyanie slizistoj polosti rta [The influence of electronic cigarettes on the condition of the oral mucosa]. Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya [Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research]. 2018;2:22-25. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35559359>
  8. Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с evali // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – №84. – С. 93-99. [Mihajlovskij AI, Vojcekhovskij VV, Luchnikova TA. Vliyanie zhidkostej dlya elektronnyh sigaret na dyhatel'nyu sistem u cheloveka. Klinicheskoe nablyudenie pacienta s evali [The effect of e-liquids on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with evali]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2022;84:93-99. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zhidkostey-dlya-elektronnyh-sigaret-na-dyhatelnyu-sistemu-cheloveka-klinicheskoe-nablyudenie-patsienta-s>
  9. Мамченко М.М., Скворцова Е.С. Электронные сигареты в современном мире // Информационно-просветительская брошюра. М: РИОЦНИИОИЗМЗРФ. – 2019. – 20 с. [Mamchenko MM, Skvorcova ES. Elektronnye sigarety v sovremennom mire [Electronic cigarettes in the modern world]. Informacionno-prosvetitel'skaya broshyura. M: RIO CNIIOIZMZRf [Information and educational brochure. M: RIO TsNIIOIZ Ministry of Health of the Russian Federation]. 2019:20. (In Russ.).]
  10. Менделевич В.Д. Польза и вред электронных сигарет сквозь призму разных терапевтических методологий // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – №2. [Mendelevich VD. Pol'za i vred elektronnyh sigaret skvoz' prizmu raznyh terapevticheskikh metodologij [The benefits and harms of electronic cigarettes through the prism of different therapeutic methodologies]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015(2). (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polza-i-vred-elektronnyh-sigaret-skvoz-prizmu-raznyh-terapevticheskikh-metodologiy>
  11. Попова Н.М., Коробейников М.С., Алексеева Н.А. Распространенность курения сигарет, кальянов и электронных сигарет среди студентов ижевской медицинской академии // Вестник науки. – 2019. – Т.2. – №4(13). – С. 97-100. [Popova NM, Korobejnikov MS, Alekseeva NA. Rasprostranennost' kurenija sigaret, kal'yanov i elektronnyh sigaret sredi studentov izhevskoj medicinskoj akademii [Prevalence of smoking cigarettes, hookahs and electronic cigarettes among students of the Izhevsk Medical Academy]. Vestnik nauki [Bulletin of Science]. 2019;4(13):97-100. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-kurenija-sigaret-kalyanov-i-elektronnyh-sigaret-sredi-studentov-izhevskoy-meditsinskoj-akademii>
  12. Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Зорина А.М. Влияние гастроэнтерологической симптоматики на качество жизни пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Вятский медицинский вестник. – 2022. – №1 (73). – С. 39-43. [SHklyayev AE, Galihanova YI, Zorina AM. Vliyanie gastroenterologicheskoy simptomatiki na kachestvo zhizni pacientov s novoy koronavirusnoj infekciej [The impact of gastroenterological symptoms on the quality of life of patients with new coronavirus infection]. Vyatskij medicinskij vestnik [Vyatka Medical Bulletin]. 2022;1(73):39-43. (In Russ.). DOI: 10.24412/2220-7880-2022-1-39-43
  13. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника // Архив внутренней медицины. – 2016. – №4. – С. 53-57. [SHklyayev AE, Gorbunov YV. Primenenie specificheskogo i nespezificheskogo oprosnikov dlya ocenki kachestva zhizni pacientov s funkcional'noj patologiej kishchnika [The use of specific and nonspecific questionnaires to assess the quality of life of patients with functional intestinal pathology]. Arhiv vnutrennej mediciny [Archives of Internal Medicine]. 2016(4):53-57. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57
  14. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия // Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М. МЕДПРАКТИКА-М.–2018.–32 с. [Storonova OA, Truhmanov AS. 24-chasovaya pH-impedansometriya [24-hour impedance pH measurement]. Differencial'nyj diagnoz funkcional'nyh zabolevanij pishchevoda. Posobie dly avrachej. Pod red. Ivashkina V.T. M. MEDPRAKTIKA-M. [Differential diagnosis of functional diseases of the esophagus. The guide for doctors. ed. Ivashkin V.T. M. MEDPRACTICA-M.]. 2018:32 p. (In Russ.).]
  15. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. – Т. 25. – №5. – С. 10–15. [Evsyutina YV, Truhmanov AS. Rol' dvigatel'nyh narushenij pishchevoda i zheludka v patogeneze gastroezofageal'nojreflyuksnoj bolezni [The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015;25(5):10–15. (In Russ.).]



## ЦИФРОВЫЕ РЕСУРСЫ В ПРЕДИКЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

**ГАНЕЕВА АЛЬБИНА ВАЛЕРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1971-9141; Web of Science Researcher ID: GNP-3961-2022; SPIN-код: 4106-9047; канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

**КАПЕЛЮШНИК ПОЛИНА ЛЕОНИДОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1884-8248; Web of Science Researcher ID: GNP-4642-2022; SPIN-код: 7574-5264; врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им.М.Н.Садыкова», Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: pkapelyushnik@inbox.ru

**Реферат. Введение.** Преэклампсия и задержка роста плода – осложнения беременности, относящиеся к большому акушерским синдромам и имеющие схожий патогенез. Для обеих патологий не разработаны методы патогенетической терапии, однако имеется средство профилактики – ацетилсалициловая кислота. Препарат эффективен лишь у беременных, имеющих высокий риск развития данной патологии, поэтому для отбора пациентов разрабатываются различные модели предикции преэклампсии и задержки роста плода, в том числе, с использованием цифровых технологий. **Целью** настоящей работы являлось создание цифровой модели раннего прогнозирования развития преэклампсии на базе электронной медицинской карты пациента. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с участием 231 беременной женщины. Создан алгоритм ранней предикции преэклампсии, а также задержки роста плода, основанный на выявлении комбинации системного и локального гемодинамических маркеров: высокой вариабельности систолического артериального давления между визитами (долгосрочной вариабельности) и высокой резистентности кровотока в маточных артериях. Долгосрочная вариабельность вычисляется отдельно для каждого триместра: вначале рассчитывается среднее арифметическое между показателями систолического артериального давления на последовательных визитах, а затем - стандартное отклонение от полученной величины. Допплерометрия маточных артерий осуществляется на сроке 11-13 недель: проводится оценка резистентности (периферического сопротивления) правой и левой маточных артерий. **Результаты и обсуждение.** Для созданного алгоритма прогнозирования разработана цифровая модель – программный продукт «ЭКАПП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) – электронная амбулаторная карта беременной с калькуляцией риска развития преэклампсии и задержки роста плода. **Выводы.** Представленный IT-ресурс создает возможности для проведения эффективного раннего прогнозирования преэклампсии, а также предикции задержки роста плода.

**Ключевые слова:** преэклампсия, задержка роста плода, прогнозирование, цифровая модель.

**Для ссылки:** Ганеева А.В., Капелюшник П.Л. Цифровые ресурсы в предикции преэклампсии и задержки роста плода // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С.19-24. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).19-24.

## DIGITAL RESOURCES IN PREDICTION OF PREECLAMPSIA AND FETAL GROWTH RESTRICTION

**GANEVA ALBINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-1971-9141; Web of Science Researcher ID: GNP-3961-2022; SPIN-code: 4106-9047; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

**KAPELYUSHNIK POLINA L.**, ORCID ID: 0000-0003-1884-8248; Web of Science Researcher ID: GNP-4642-2022; SPIN-code: 7574-5264; doctor of City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuikova str., Kazan, Russia, e-mail: pkapelyushnik@inbox.ru

**Abstract. Introduction.** Preeclampsia and fetal growth restriction are pregnancy complications related to Great Obstetrical Syndromes and having a similar pathogenesis. No antipathogenetic therapy methods have been found for both pathologies, but there is a means of prevention: Acetylsalicylic acid. The drug is effective only in high-risk pregnant women; therefore, various models are being developed to predict preeclampsia and fetal growth restriction, including digital models. They aim to help select patients who need that prophylaxis. **Aim.** This study is aiming to create a digital model for the early prediction of preeclampsia, based on the patient's electronic medical card. **Materials and Methods.** The investigation involved 231 pregnant women. An algorithm was developed for the early prediction of preeclampsia and fetal growth restriction, based on detecting a combination of systemic and local hemodynamic markers: High variability of blood pressure between visits (long-term variability) and high resistance of blood flow in uterine arteries. Long-term (intervisit) variability of blood pressure is calculated for each trimester: First, the arithmetic mean is calculated among the values of systolic blood pressure at successive visits; second, the standard deviation is computed based on the result. Uterine arteries are checked using Doppler ultrasound technology at 11-13 weeks of gestation: Resistivity of blood flow (peripheral resistivity) in the right and left uterine arteries is assessed. **Results and Discussion.** For this new prediction algorithm, a digital model was developed, the ECAPP program (registration certificate No. 2018660666 – Electronic Prenatal Record with assessing the risk of developing preeclampsia based on blood pressure variability and uterine blood flow resistance). **Conclusions.** The IT resource presented has a potential for the effective early prediction of preeclampsia, as well as for predicting fetal growth restriction.

**Keywords:** preeclampsia, fetal growth restriction, prognosis, digital model.

**For reference:** Ganeeva AV, Kapelyushnik PL. Digital resources in prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 19-24. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).19-24.

**Введение.** За последнее десятилетие цифровые технологии с уверенностью вошли во все сферы нашей жизни. Не стала исключением и медицина: технические и организационные решения на основе информационных технологий (IT-сервисы) с успехом применяются как в управлении системой здравоохранения, так и в ежедневной деятельности медицинских работников на местах. В частности, создаются цифровые модели прогнозирования развития у пациентов ряда патологических состояний. Последнее соответствует современной концепции 4 П – медицины: персонализации, предикции, превентивности, партисипативности (мотивированному участию пациента). Описываемые цифровые модели прогнозирования нацелены на выявление пациентов высокого риска по развитию того или иного заболевания с целью проведения прицельного наблюдения и назначения профилактических мер, направленных на предотвращение его развития или отсрочку манифестации.

В акушерстве IT-технологии легли в основу скрининга беременных женщин на хромосомные аномалии плода (синдромы Дауна, Патау и Эдвардса), а также на развитие таких акушерских осложнений как преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП) и преэклампсия (ПЭ). Массовый скрининг на перечисленную патологию проводится в Российской Федерации с применением программы Astraia, разработанной в сотрудничестве с Институтом внутриутробной медицины (Fetal Medicine Foundation), Великобритания. При этом одно из этих состояний – ПЭ – ассоциировано как с перинатальной, так и с материнской заболеваемостью и смертностью.

ПЭ – осложнение второй половины беременности, характеризующееся развитием артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с протеинурией, либо одним из симптомов полиорганной недостаточности [1]. В основе патогенеза ранней преэклампсии лежит неполная инвазия клеток трофобласта в функциональный слой эндометрия, включая стенки спиральных артерий, что приводит к нарушению процесса их ремоделирования. Узость просветов спиральных артерий влечет за собой недостаточный приток кислорода и, как следствие, плацента формируется, находясь в состоянии ишемии, что сказывается на ее функционировании, включая продукцию биологически активных веществ. В результате происходит системное повреждение эндотелия, в первую очередь цитокинами плацентарного происхождения, и развитие так называемого «материнского синдрома» при ПЭ [2]. Необходимо отметить, что нарушение процесса инвазии трофобласта также определяет развитие другой патологии – ЗРП, которая, как и ПЭ, отнесена к большим акушерским синдромам [3]. Ни для ПЭ, ни для ЗРП не разработаны методы патогенетической терапии. Однако для профилактики тяжелой и ранней ПЭ в настоящее время рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты, начатый до 16 недель и продолженный до 36 недель беременности. Препарат эффективен лишь у беременных высокого риска, поэтому для отбора пациентов проводится скрининг с подсчетом индивидуального риска развития данных осложнений.

Проводимое в России обследование беременных на ПЭ и ЗРП базируется на комплексном скрининге, который в 2019 году предложила Международная Федерация гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Расчет индивидуального риска развития ПЭ производится на основе оценки четырех параметров: материнских факторов риска, пульсационного индекса а.утерина (ПИ, локальный гемодинамический маркер ПЭ), среднего артериального давления (системный гемодинамический маркер ПЭ) и концентрации ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРР-белок, биохимический маркер ПЭ). Обследование проводится на сроке 11 недель – 13 недель 6 дней. Калькуляцию риска производит упомянутая выше программа Astraia, применение которой доступно специалистам кабинетов антенатальной охраны плода, где и проводится скрининг беременных. FIGO предлагает использовать калькулятор для подсчета индивидуальных рисков ПЭ на сайте FetalMedicine, который доступен по ссылке <https://www.fetalmedical.org>. Он разработан также и в формате мобильного приложения The Fetal Medicine Foundation. Оба ресурса доступны к применению врачами акушерами-гинекологами на местах [4]. Однако указанные программы имеют недостаточную чувствительность и специфичность для женщин группы низкого риска ПЭ, а также для поздней ПЭ.

**Целью** настоящей работы явилось создание альтернативной цифровой модели раннего прогнозирования развития ПЭ на базе электронной медицинской карты пациента.

**Материалы и методы.** Создание цифровой модели предикции ПЭ проводилось в 2 этапа с участием 231 беременной женщины. На первом этапе был разработан алгоритм прогнозирования, в основу легло проспективное исследование с включением 131 пациентки. По завершении беременности они были разделены на 4 группы. Первая группа (n=54) включала участниц с физиологическим течением гестации при нормальном артериальном давлении (АД). Вторую группу (n=47) составили пациентки с ПЭ, не имевшие гипертензивных расстройств до беременности и в первой ее половине. В третью группу (n=30) вошли беременные с задержкой роста плода на фоне нормального АД. Наблюдение проводилось с 8 недель гестации до родоразрешения и включало оценку долгосрочной вариабельности артериального давления и показателей резистивности кровотока в маточных артериях. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Anaconda distribution. Программа «ЭКАПП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) разработана с помощью языка программирования C++ на основе открытых кроссплатформенных библиотек. На втором этапе оценивалась эффективность разработанной технологии при участии 100 вновь набранных пациенток. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. На обоих этапах участницы подписывали добровольное информированное

согласие на участие в исследовании. Учитывалось правило конфиденциальности и постулаты Хельсинкской декларации.

**Результаты и обсуждение.** Программный продукт «ЭКАПП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) - электронная амбулаторная карта беременной с калькуляцией риска развития преэклампсии и задержки роста плода - создана на базе Казанского государственного медицинского университета. Данный IT-сервис обеспечивает выполнение следующих функций:

- хранение персональных данных пациента;
- ведение персональных медицинских записей;
- хранение результатов лабораторных и инструментальных методов исследования;
- вычисление долгосрочной вариабельности артериального давления АД в каждом триместре;
- обнаружение комбинаций предикторов ПЭ и ЗРП и уведомление о риске развития данных осложнений.

Алгоритм предикции ПЭ, на котором базируется программный продукт, включает выявление высокой вариабельности АД между визитами в сочетании с высокорезистивным кровотоком в маточных артериях. Таким образом, предикция ПЭ в данном случае базируется на выявлении системного и локального гемодинамических маркеров данной патологии.

В качестве системного гемодинамического маркера ПЭ в нашей модели выступает высокая долгосрочная вариабельность систолического артериального давления у беременной. Как известно, величина АД определяется сердечным выбросом (минутным объемом крови) и общим периферическим сосудистым сопротивлением. Объем сердечного выброса регулируется, в первую очередь, автономной нервной системой. Периферическое сосудистое сопротивление при этом находится под влиянием следующих факторов: нейрогуморальных (включая барорецепторный аппарат); локальных факторов, секретируемых эндотелием; анатомии сосудистой стенки.

Таким образом, сложная система координирования АД определяет его изменчивость, а по-другому, вариабельность. Выделяют два вида вариабельности артериального давления (ВАД): краткосрочную (изменчивость АД в рамках одного визита) и долгосрочную (изменчивость АД между визитами). Краткосрочная ВАД оценивается путем повторяющихся измерений АД на приеме, также с этой целью применяют суточное мониторирование АД. Для расчета долгосрочной ВАД необходимо провести серию измерений АД с интервалами в несколько дней, недель или месяцев [5]. Некоторые факторы, определяющие величину АД, способны воздействовать и на его вариабельность, в частности, нарушение функционирования расположенных в стенках сосудов барорецепторов, хеморецепторов и адренергических рецепторов, дисфункция эндотелия, а также увеличение ригидности сосудистой стенки [6].

ПЭ – состояние, ассоциированное с изменениями как анатомии сосудистой стенки, так и функциони-

рования эндотелия. На первом этапе исследования было установлено, что развитие ПЭ сопровождается увеличением долгосрочной вариабельности систолического АД. При этом высокая ВАД (>5 мм рт. ст.) фиксируется задолго до клинической манифестации данного осложнения беременности - уже в конце первого триместра [7]. Программа ЭКАПП подразумевает измерения АД каждые 2 недели с внесением данных в соответствующую вкладку системы. Расчет долгосрочной ВАД производится программой на сроке 12-13 недель: вначале вычисляется среднее арифметическое между показателями систолического АД на последовательных визитах в первом триместре, а затем - стандартное отклонение от полученной величины. Кроме того, ЭКАПП производит расчет вариабельности систолического АД и во втором триместре. Было установлено, что у беременных с ЗРП на фоне нормального АД высокая долгосрочная вариабельность систолического АД (>5,5 мм рт.ст.) наблюдается со второго триместра. У пациенток с последующим развитием ПЭ ВАД во втором триместре также остается в пределах высоких значений (>5,5 мм рт.ст.) [8]. Долгосрочная вариабельность систолического АД >5 мм рт.ст. в конце первого триместра – первый маркер ПЭ, учитываемый в разработанной электронной модели ее прогнозирования. Для ЗРП это низкая (<5 мм рт ст) вариабельность систолического АД в первом триместре с дальнейшим повышением во втором (>5,5 мм рт.ст.).

Второй примененный в нашей модели фактор прогнозирования – резистентность маточных артерий - относится к локальным гемодинамическим маркерам ПЭ. Постепенное снижение резистентности кровотока в системе мать-плацента-плод является неперенной составляющей физиологически протекающей беременности. Этим обеспечивается адекватная оксигенация как самой плаценты, так и плода. Снижение периферического сопротивления в маточных артериях по мере прогрессирования беременности является показателем полноценной инвазии трофобласта. Поэтому высокорезистивный кровоток в *arteria uterina* служит прогностическим фактором в отношении акушерской патологии, связанной с неполноценной инвазией трофобласта: ранних ПЭ и ЗРП [9].

Определение показателей резистентности маточных артерий проводится на сроке 11 – 13 недель. Если программа *Astraia* для расчета индивидуального риска учитывает величину ПИ, то описываемый IT-ресурс ЭКАПП применяет другую величину – индекс резистентности маточных артерий (ИРМА). Согласно литературным данным, ИРМА может быть более информативным у женщин с высоким риском развития ПЭ, поскольку ПИ демонстрировал высокий коэффициент вариации в различных исследованиях [10, 11]. Измерения производятся в обеих маточных артериях, в расчет программа берет больший показатель. Нами выявлено, что высокий ИРМА (>0,75) в указанные сроки беременности ассоциирован как с развитием ПЭ, так и ЗРП [9].

Таким образом, в разработанной цифровой модели прогнозирования ПЭ в качестве прогности-

ческих факторов были определены: долгосрочная вариабельность систолического АД более 5 мм рт.ст. в первом триместре и более 5,5 мм рт.ст. во втором триместре, а также ИРМА >0,75 на сроке 11-13 недель. Прогнозирование ПЭ на основании ВАД в первом триместре и резистентности маточного кровотока продемонстрировало чувствительность 79% и специфичность 87%. (OR= 6, 95% ДИ 2–17,9). Мы считаем, что сочетание указанных маркеров: ВАД >5 мм рт.ст. и ИРМА >0,75 в первом триместре, является показанием к назначению низких доз аспирина со стартом не позднее 16 недель беременности с целью профилактики развития ПЭ [7].

Прогнозирование ЗРП строилось на выявлении низкой ВАД в первом триместре – менее 5 мм рт.ст., высокой – более 5,5 мм рт.ст. – во втором, ИРМА на сроке 11-13 недель при этом должен быть >0,75. Чувствительность метода составила 88%, специфичность – 100% (OR= 24, 95% ДИ 3,5 – 163,5).

Эффективность IT-сервиса ЭКАПП в построении прогнозов развития ПЭ и ЗРП апробирована на втором этапе исследования при участии 100 первобеременных, включенных в сроки до 14 недель гестации. Все пациентки имели не более одного фактора риска развития преэклампсии и относились к группе низкого риска. Соответственно пациенткам не был рекомендован профилактический прием ацетилсалициловой кислоты. В 11 случаях программа «ЭКАПП» выявила комбинацию маркеров высокого риска ПЭ, из них у 8 пациенток впоследствии развилась ПЭ в сроках от 28 до 36 недель беременности. Эффективность прогнозирования ПЭ составила 73%. Комбинация маркеров ЗРП была найдена у четырех беременных, диагноз впоследствии был установлен у троих (75%). Программа «ЭКАПП» по-

зволила прогнозировать развитие не только ранней, но и поздней преэклампсии, причем в группе женщин низкого риска. Представленные предварительные результаты требуют проведения дальнейших исследований для подтверждения с включением большего количества пациенток.

Таким образом, цифровой сервис «ЭКАПП» объединяет в себе функции электронной медицинской карты и программы расчета риска развития ПЭ, а также ЗРП у пациента. Она имеет все необходимые вкладки для фиксации данных при ведении беременности в рамках федерального приказа №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 20.10.2020 и действующих клинических рекомендаций «Нормальная беременность» 2020 г. (Рис. 1).

Помимо расчета вариабельности АД по триместрам, для наглядности программа выводит графическое отображение динамики АД (Рис. 2). При выявлении вышеописанных комбинаций маркеров она дает предупреждение о риске развития одной из двух патологий: ПЭ или ЗРП.

Необходимо отметить, что данный IT-сервис является кроссплатформенным (поддерживает Microsoft Windows, Apple macOS, Linux), устойчивым к санкциям, основан на открытых технологиях, что немаловажно в текущих условиях работы.

**Выводы.** Цифровые технологии нашли свое прикладное применение в акушерстве и гинекологии и имеют дальнейшие перспективы развития. По мере установления новых факторов прогнозирования осложнений беременности появляются и новые модели их прогнозирования. Создаваемые программные продукты стоит ориентировать не только

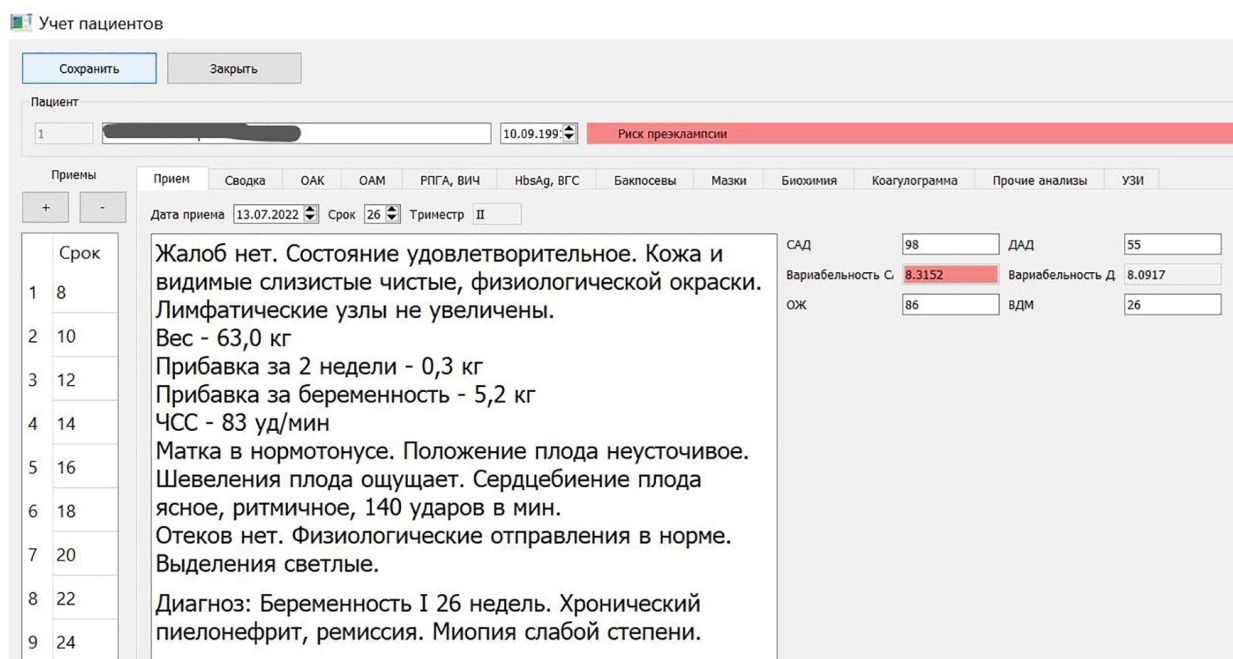


Рис. 1. Скриншот программы ЭКАПП  
Fig. 1. Screenshot of the ECAPP program

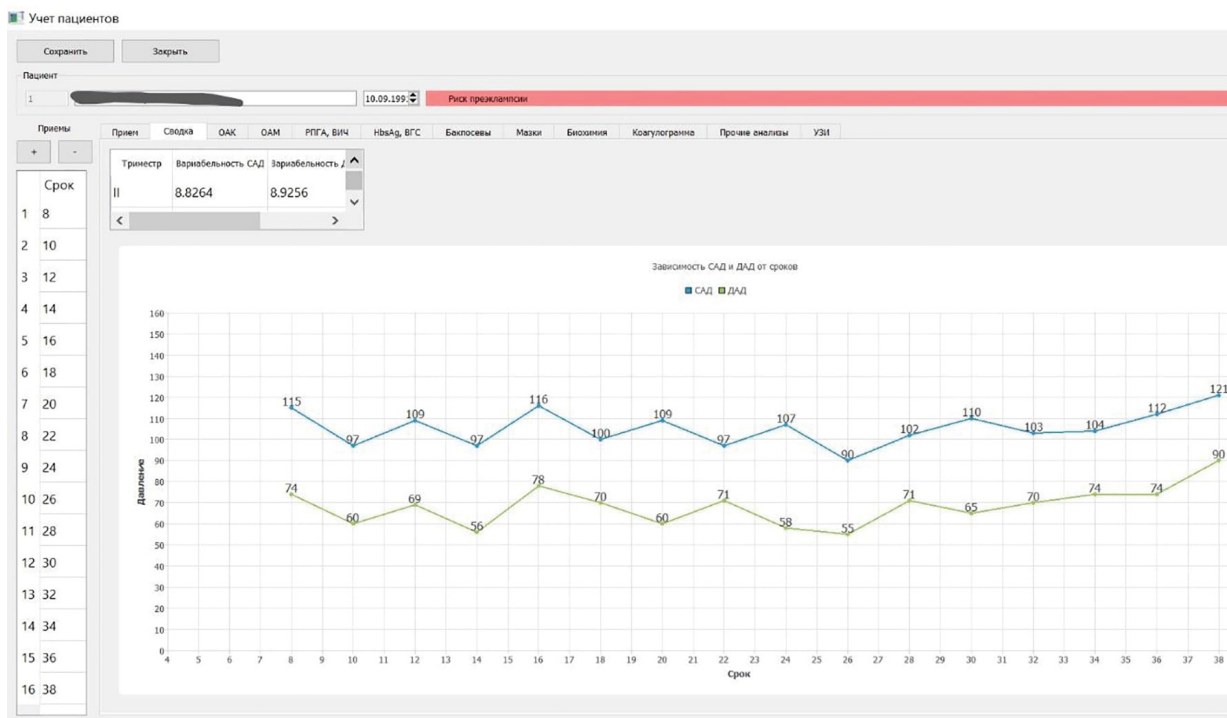


Рис. 2. Скриншот программы ЭКАПП: графическое отображение динамики АД и предупреждение о риске развития преэклампсии  
 Fig. 2. Screenshot of the ECAPP program: graphical display of blood pressure dynamics and warning about the risk of developing preeclampsia

на увеличение эффективности прогнозирования и профилактики акушерских осложнений, но и на оптимизацию работы с пациентами. Последнему способствует гибридизация электронных медицинских карт с калькуляторами индивидуальных рисков развития той или иной патологии, что позволяет производить расчеты на местах. По нашему мнению, созданный IT-ресурс имеет потенциал для эффективного раннего прогнозирования ПЭ и применим также для предикции ЗРП.

**Прозрачность исследования.** Исследование проводилось без поддержки спонсорами. Авторы несут всю полноту ответственности за подготовку окончательного варианта рукописи к печати.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы были задействованы в разработке идеи исследования, его проектировании и в подготовке статьи к печати. Окончательный вариант рукописи был утвержден всеми авторами. Авторы не получали финансовое вознаграждение за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291–310 DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
2. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226 (2): S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001

3. Harris LK, Benagiano M, D'Elios MM, et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221 (5): 457–469. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.010
4. Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Баранов И.И. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке) // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, вып. 4. – С.32–60. [Khodzhaeva ZS, Yarotskaya EL, Baranov II. Iniciativa po preeklampsii Mezhhdunarodnoj federacii ginekologii i akusherstva (FIGO): prakticheskoe rukovodstvo po skringingu v I trimestre i profilaktike zaboлевaniya (adaptirovannaya versiya na russkom yazyke) [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention (adapted version in Russian)]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie* [Obstetrics and gynecology: news opinions, training]. 2019; 7 (4): 32–60. (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14003
5. Маянская С.Д., Ганеева А.В., Габидуллина Р.И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии // *Казанский мед. ж.* – 2019. – Т. 100, вып. 3. – С.426–433. [Mayanskaya SD, Ganeeva AV, Gabidullina RI. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya u beremennyh s faktorami riska preeklampsii [Blood pressure variability in pregnant women with risk factors of preeclampsia]. *Kazanskij med. zh.* [Kazan medical journal]. 2019; 100 (3): 426–433. (in Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2019-426

6. Bencivenga L, Barreto PS, Rolland Y, et al. Blood pressure variability: A potential marker of aging. *Ageing Res Rev.* 2022; 80: 101677. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101677
7. Ганеева А.В., Габидуллина Р.И., Маянская С.Д. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления // *Практическая медицина.* – 2019. – Т.17. – No 4. – С. 43-47. [Ganeeva AV, Gabidullina RI, Mayanskaya SD. Effektivnost' nizkih doz aspirina v profilaktike preeklampsii u beremennyh gruppy riska s vysokoy variabel'nost'yu arterial'nogo davleniy [Effectiveness of low doses of aspirin in the prevention of preeclampsia in pregnant women at risk with high blood pressure variability]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2019; 17 (4): 43-47. (in Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-43-47
8. Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Маянская С.Д. и др. Вариабельность артериального давления у беременных с плацентарной недостаточностью // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. - No 6. – С. 47–52. [Gabidullina RI, Ganeeva AV, Mayanskaya SD et al. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya u beremennyh s placentarnoj nedostatochnost'yu [Variability of blood pressure in pregnant women with placental insufficiency]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist]. 2019; 6: 47–52. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20191906137
9. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (13): 3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
10. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012; 25 (7): 877–883. DOI: 10.3109/14767058.2011.601364
11. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015; 8: 7–12. DOI: 10.2147/IBPC.S50641

## ОЦЕНКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

**ГУМАРОВА ЛЯЙСЯН ШАМИЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5743-8113, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, и.о. заведующего отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: lyaisan@inbox.ru

**БОДРОВА РЕЗЕДА АХМЕТОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3540-0162, докт. мед. наук, заведующий кафедрой реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доцент; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

**ГОРЕЛКИН ИВАН ВАЛЕРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0003-0416-2015, врач лечебной физкультуры отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: romanovarov@mail.ru

**РОМАНОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0009-0005-8722-7113, врач-терапевт отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: romanovarov@mail.ru

**УСМАНОВА ГУЛЬНАЗ ГУМЕРОВНА**, ORCID ID: 0009-0002-7953-8948, врач-терапевт отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: gulnazkinm@mail.ru

**САБИРОВА ЛИДИЯ ИЛИЯРОВНА**, ORCID ID: 0009-0000-4204-4448, заведующий отдела учета и медицинской статистики ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: lid.0242@mail.ru

**АХМЕТЗЯНОВА АЙГУЛЬ ИЛДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2724-5115, врач-терапевт участковый ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани им. М.Н. Садыкова; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: aigul\_akh@bk.ru

**Реферат. Введение.** Доказано, что комплексная кардиореабилитация способствует снижению смертности, повторной госпитализации и повышает качество жизни пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Ключевым аспектом комплексной кардиореабилитации являются физические аэробные тренировки, способствующие повышению толерантности к физической нагрузке. **Цель исследования** – оценка динамики толерантности к физической нагрузке у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, на втором этапе медицинской реабилитации. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 162 пациента, перенесших острый коронарный синдром, находящихся в отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями. Для оценки толерантности к физической нагрузке использовали тест с шестиминутной ходьбой под контролем электрокардиограммы с помощью портативного комплекса Аккордиск (Нейрософт, Россия) при поступлении и выписке из отделения. Индивидуальный план медицинской реабилитации на фоне медикаментозной терапии включал: аэробные физические тренировки под контролем электрокардиограммы, лазеротерапию, психологическую коррекцию, занятия по эрготерапии. Эффективность реабилитационных мероприятий оценивали по тесту шестиминутной ходьбы (м), шкале функциональной независимости Functional Independence Measurement (балл.). Статистическая обработка проведена с использованием непараметрических критериев. **Результаты и их обсуждение.** У значительной части кардиологических пациентов до поступления в стационар была снижена переносимость физической нагрузки, имело место ограничение повседневной бытовой активности. После окончания курса медицинской реабилитации у пациентов значительно повысилась толерантность к физической нагрузке, что выразилось в улучшении субъективной переносимости физической нагрузки, повышении пройденной дистанции во время теста шестиминутной ходьбы, увеличении общего объема выполняемой пациентами бытовой нагрузки. **Выводы.** Включение физических тренировок под электрокардиографическим контролем на основании исходного уровня выносливости способствует повышению толерантности к физической нагрузке, переносимости бытовых нагрузок, уровня мобильности, независимости и, соответственно, качества жизни.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация, острый коронарный синдром, стационарный этап реабилитации, толерантность к физической нагрузке, тест с шестиминутной ходьбой.

**Для ссылки.** Гумарова Л.Ш., Бодрова Р.А., Горелкин И.В. и др. Эффективность индивидуально разработанного плана физической реабилитации у пациентов после острого коронарного синдрома на стационарном этапе реабилитации // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16. вып.6. – С. 25-30. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).25-30.

## ASSESSING EXERCISE TOLERANCE CHANGES IN PATIENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME AT THE STAGE OF RESIDENTIAL REHABILITATION

**GUMAROVA LAYSAN SH.**, ORCID ID: 0000-0002-5743-8113. Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Acting Head of the Department of Medical Rehabilitation of Adult Patients with Somatic Diseases, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: lyaisan@inbox.ru

**BODROVA REZEDA A.**, ORCID ID: 0000-0003-3540-0162, Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

**GORELKIN IVAN V.**, ORCID ID: 0009-0003-0416-2015, Physician at the Department of Medical Rehabilitation of Adult Patients with Somatic Diseases, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: romanovarov@mail.ru

**ROMANOVA OLGA V.**, ORCID ID: 0009-0005-8722-7113, Physician at the Department of Medical Rehabilitation of Adult Patients with Somatic Diseases, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: romanovarov@mail.ru

**USMANOVA GULNAZ G.**, ORCID ID: 0009-0002-7953-8948, Physician at the Department of Medical Rehabilitation of Adult Patients with Somatic Diseases, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: gulnazkinm@mail.ru

**SABIROVA LIDIYA I.**, ORCID ID: 0009-0000-4204-4448; Head of the Department of Medical Statistics, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: lid.0242@mail.ru

**AKHMETZIANOVA AIGUL I.**, ORCID ID: 0000-0003-2724-5115; Primary Care Physician, City Clinical Hospital 7; 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: aigul\_akh@bk.ru

**Abstract. Introduction.** It is proven that integrated cardiac rehabilitation helps reduce mortality and hospital readmission rates and improves the quality of life of patients with acute coronary syndrome experience. Key aspect of integrated cardiac rehabilitation is aerobic training contributing to higher exercise tolerance. **Aim.** This research aims at assessing the changes in exercise tolerance in acute coronary syndrome patients at the second stage of medical rehabilitation.

**Materials and Methods.** The research involved 162 patients of the Department of Medical Rehabilitation of Adult Patients with Somatic Diseases, who have experienced acute coronary syndrome. To assess the patients' exercise tolerance, we used the six-minute walk test under electrocardiography control with the Accordix system (Neurosoft, Russia) upon their admission and immediately before their discharge from the hospital. Along with drug therapy, the personalized medical rehabilitation plans included electrocardiography-controlled aerobic training, laser therapy, psychological intervention, and occupational therapy classes. Rehabilitation efficiency was assessed by six-minute walk test (m) and Functional Independence Measurement (FIM) scale (score). The findings were analyzed statistically using nonparametric criteria.

**Results and Discussion.** There were reduced exercise tolerance and limited daily activities in a significant part of cardiological patients before admission to the hospital. Upon completion of the medical rehabilitation course, the patients' exercise tolerance increased significantly, resulting in better individual exercise tolerances, longer distances covered within the six-minute walk test, and the larger total amount of daily activities the patients can perform. **Conclusions.** Electrocardiography-controlled physical training based on the patient's initial stamina level promotes increasing their exercise tolerance, their tolerance to daily activities, their mobility, independence, and, accordingly, their life quality.

**Keywords:** cardiac rehabilitation, acute coronary syndrome, residential rehabilitation, exercise tolerance, six-minute walk test

**For reference:** Gumarova LSh, Bodrova RA, Gorelkin IV et al. Assessing exercise tolerance changes in patients after acute coronary syndrome at the stage of residential rehabilitation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(6): 25-30. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).25-30.

**В**ведение. Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются значимой медицинской и социальной проблемой [1-7]. Восстановление функций психологического и социального статуса пациента, его реинтеграция в общество после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), оперативных вмешательств на сердце и сосудах достигается проведением реабилитационных мероприятий [1-4; 8; 9].

Во всем мире признана эффективность комплексной кардиореабилитации в снижении смертности, повторной госпитализации и повышении качества жизни пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). А краеугольным аспектом комплексной кардиореабилитации являются физические аэробные тренировки, способствующие повышению толерантности к физической нагрузке (ТФН) [10-12]. Оценка переносимости физической нагрузки в процессе реабилитационных мероприятий является одним из главных критериев эффективности реабилитации кардиологических пациентов [13-15].

Таким образом, целью нашего исследования являлась оценка динамики толерантности к физической нагрузке у пациентов, перенесших ОКС, на втором этапе медицинской реабилитации.

#### **Материал и методы исследования.**

Под наблюдением в отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями

ГАУЗ ГKB №7 г. Казани находилось 162 пациента (102 мужчины, 60 женщин), которые поступали на 8-10 сутки после ОКС. Из них 128 человек (79%) – после перенесенного острого инфаркта миокарда и 34 человека (21%) – с нестабильной стенокардией. Средний возраст пациентов составил 64,7±8,2 лет.

Программа физической реабилитации включала в себя ежедневные малогрупповые занятия лечебной физкультурой (20-30 мин в день), контролируемые физические тренировки на кардиотренажерах (велозерометре Lode (Нидерланды), тредмиле Орторент (Россия) до 30 мин в день 3-4 раза в неделю, а также дозированную ходьбу. Дозирование физических нагрузок проводилось под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью программного обеспечения Нейрософт (Россия). В начале курса медицинской реабилитации интенсивность нагрузки на тренажерах составляла 60-70% от максимальной ЧСС, установленной в ходе теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). В процессе реабилитации в случае хорошей переносимости тренировок интенсивность нагрузки увеличивалась до 80-90% от ЧСС максимальной.

Индивидуальный план медицинской реабилитации также включал выявление и коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, диагностику и коррекцию психологических на-



рушений, низкоинтенсивную лазеротерапию. Все больные получали медикаментозную терапию, которая включала двойную антиагрегантную терапию, статины, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), диуретики, по требованию – нитраты пролонгированного или короткого действия.

До и после окончания курса медицинской реабилитации всем пациентам проводили ТШХ с определением пройденной дистанции (м) под контролем ЭКГ с помощью портативного комплекса Аккордикс (Нейрософт, Россия).

Для оценки ограничения жизнедеятельности применяли шкалу FIM (Functional Independence Measurement, балл.).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 9,0. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей; качественные переменные – в виде доли в процентах. Сравнительный анализ (для зависимых выборок) основывался на определении достоверности разницы W-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение.

С учетом пройденной дистанции во время ТШХ все обследуемые были разделены на 3 группы: с низкой (49,45), средней (23,4%), высокой (27,2%) толерантностью к физическим нагрузкам (ТФН) (табл. 1).

После курса медицинской реабилитации у пациентов отмечалась положительная динамика в

изменении основных показателей работы сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Через 12-14 суток у пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке увеличилась длительность кардиотренировок на 41,6% (с 11,3 [9,0; 14,2] мин до 16,0 [12,0; 20,0] мин.; у пациентов со средней толерантностью к физической нагрузке – на 18,4% (с 16,3 [15,1; 18,0] мин до 19,3 [17,2; 21,1] мин.; у пациентов с высокой толерантностью – на 23,1% (с 17,3 [16,2; 18,7] мин до 21,5 [20,4; 23,6] мин. В процессе физических тренировок на тредмилле у пациентов увеличился уровень нагрузки на 21% с 1,9 Met [1,0; 2,2] до 2,3 Met [1,0; 2,9] ( $p < 0,0001$ ). Полученные результаты свидетельствуют об улучшении переносимости физических нагрузок.

С учетом пройденной дистанции по ТШХ у всех пациентов определялся функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA [13]. К концу курса медицинской реабилитации увеличилась средняя дистанция, пройденная в ходе ТШХ с 310,0 [180; 380] до 360,0 [250; 430] метров ( $p < 0,0001$ ). Медиана прироста пройденной дистанции к концу курса медицинской реабилитации составила 50 м, что указывает на повышение ТФН независимо от ее исходного уровня.

После проведения курса медицинской реабилитации 29% (47 чел.) был выставлен I-ый функциональный класс ХСН ( $p < 0,0001$ ), пациенты были направлены на амбулаторную реабилитацию. Также снизилось количество пациентов с II, III, IV функциональными классами ХСН ( $p = 0,01$ ) (табл.2).

После курса медицинской реабилитации количество пациентов с низкой ТФН сократилось на 36,2%

Таблица 1

Распределение пациентов по уровню толерантности к физической нагрузке на основании ТШХ до медицинской реабилитации [Аронов Д.М., 2014]

Table 1

Distribution of patients according to the level of exercise tolerance based on 6MWT [Aronov D.M., 2014]

ФК	ТШХ (мин) <sup>1</sup>	ВЭМ, Вт	Спироэргометрия, Met <sup>2</sup>	Уровень ТФН	Количество пациентов	
					абс	%
I	> 450	> 125	≥ 7,0	Очень высокий		
II	375 - 450	75-100	4,0-6,9	высокий	44	27,2
III	300 -374	50	2,0-3,9	средний	38	23,4
IV	< 300	< 25	< 2,0	низкий	80	49,4

<sup>1</sup> - рекомендации American College of Sports Medicine (ACSM) Walking Equation ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 2006; <sup>2</sup> - по классификации Аронова Д.М., 1983. ФК – функциональный класс. ТШХ – тест шестиминутной ходьбы. ВЭМ – велоэргометрия. ТФН – толерантность к физической нагрузке.

Таблица 2

Сравнительный анализ основных показателей ССС, Me[Q1;Q3]

Table 2

Comparative analysis of the main indicators of cardiovascular system, Me[Q1;Q3]

Параметры	1-2 сут.	12-14 сут.	p
САД, мм рт ст	135 [115; 144]	122 [109; 140]	0,012
ДАД, мм рт ст	76,9 [68; 90]	72,8 [65; 87]	0,018
ЧСС покоя, уд/мин	65[59,9; 79,5]	60 [55,4; 74,1]	0,001

САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений. ССС – сердечно-сосудистая система.

Так, наблюдалось достоверное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, ЧСС покоя, что свидетельствует об улучшении прогноза у этих больных.

Распределение пациентов по ФК ХСН (по NYHA) на основании показателей ТШХ до и после медицинской реабилитации

Table 3

Distribution of patients according to the functional class of chronic heart failure (according to NYHA) based on the indicators of 6MWT in the process of medical rehabilitation

ФК по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Количество пациентов (абс., %)		p
		1-2 сут.	12-14 сут.	
I	426-550	-	47 (29%)	p<0,0001
II	301-425	83 (51,2%)	67 (41,4%)	p=0,01
III	151-300	54 (33,3%)	38 (23,5%)	p=0,01
IV	< 150	25 (15,5%)	10 (6,1%)	p=0,01

ФК – функциональный класс. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ТШХ – тест шестиминутной ходьбы. 6MWT – six-minute walk test.

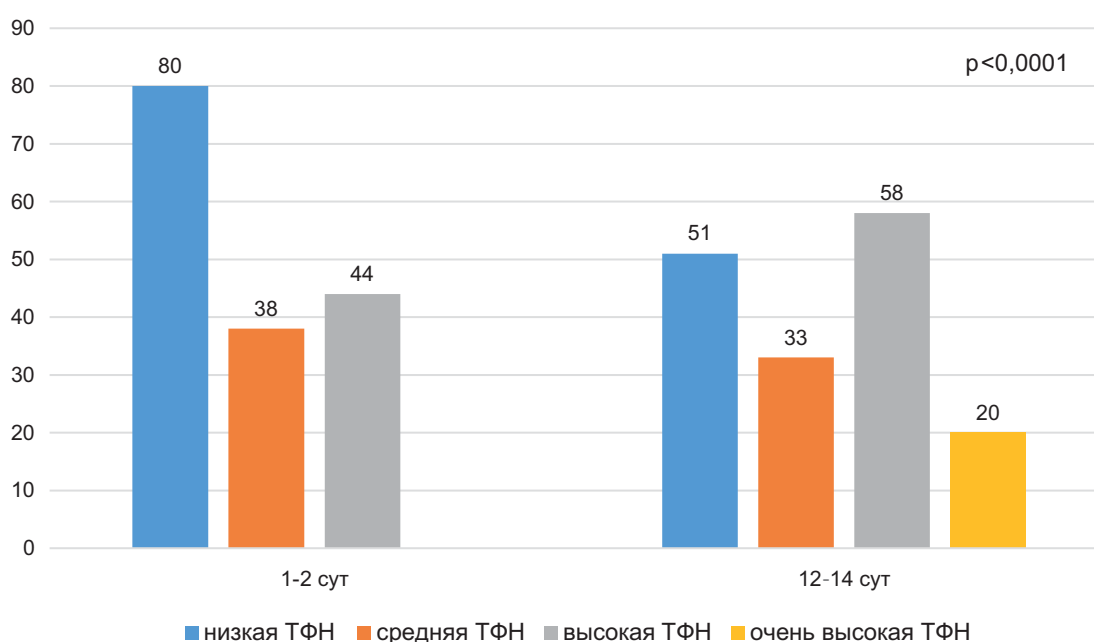


Рис.1 Динамика ТФН у пациентов, перенесших ОКС, до и после медицинской реабилитации.

Figure.1 Dynamics of 6MWT in patients who suffered acute coronary syndrome in the process of medical rehabilitation. ТФН – толерантность к физической нагрузке. ОКС – острый коронарный синдром. 6MWT – six-minute walk test.

(p<0,0001), а число пациентов с высокой ТФН выросло на 31,8% (p<0,0001). У 20 пациентов (12,3%) ТФН была оценена как очень высокая. Динамика среди больных со средней ТФН была статистически не значима (p=0,0625) (рис. 1).

У 149 пациентов (92%) к концу курса медицинской реабилитации повысилась ТФН, что способствует улучшению реабилитационного прогноза и потенциала.

При анализе результатов шкалы FIM после курса медицинской реабилитации было отмечено достоверное увеличение количества баллов на 18,3% с 75,0 [53,0; 96,0] до 98,0 [82,0; 110] (p=0,01), что соответствует полученным результатам у ряда авторов [16;17] (рис.2).

После проведенной медицинской реабилитации у пациентов повысился уровень самообслуживания, перемещения, мобильности согласно шкале FIM (балл.), что свидетельствовало об улучшении переносимости пациентами различных видов бытовых нагрузок, повышении их функциональных способностей в повседневной деятельности и независимости.

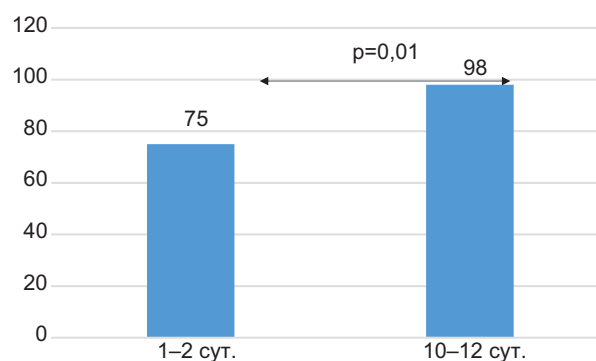


Рис.2 Динамика по шк. FIM (балл.) пациентов, перенесших ОКС, до и после медицинской реабилитации (Me [Q1;Q3]).

Figure.2 Dynamics rated using FIM-scale (score) of patients who suffered acute coronary syndrome, before and after medical rehabilitation (Me [Q1;Q3]). ОКС – острый коронарный синдром.

## Выводы.

После проведения комплексной медицинской реабилитации на 2-ом стационарном этапе с использованием индивидуально подобранной ЧСС-контролируемой программы физических тренировок у 92% пациентов, перенесших ОКС, наблюдалось повышение толерантности к физической нагрузке ( $p < 0,0001$ ). Улучшение переносимости физической нагрузки выражалось в увеличении пройденного расстояния в ходе ТШХ в среднем на 16% ( $p = 0,01$ ), интенсивности нагрузок во время кардиотренировок на тренажерах. Включение индивидуальных программ физической реабилитации пациентов после ОКС способствует нормализации показателей гемодинамики, в частности, уменьшению возможных рисков сердечно-сосудистой смертности. Повышение ТФН улучшает переносимость бытовых нагрузок, уровень мобильности, независимости и, соответственно, качество жизни.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Вербицкая Е.В., и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»: предварительные результаты реализации на первом и втором этапах медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – Т. 2, вып. 78. – С. 10-15. [Ivanova GE, Mel'nikova EV, Verbickaya EV i dr. Pilotnyj proekt «Razvitie sistemy medicinskoj reabilitacii v Rossijskoj Federacii»: predvaritel'nye rezul'taty realizacii na pervom i vtorom etapah medicinskoj reabilitacii. [Trial project "Development of a medical rehabilitation system in the Russian Federation": preliminary results of implementation at the first and second stages of medical rehabilitation]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2017; 2(78): 10-15. (In Russ.)].
2. Гальцева Н.В. Реабилитация в кардиологии и кардиохирургии // Клиницист. – 2015. – Т.2. – С. 13-22. [Gal'ceva NV. Reabilitaciya v kardiologii i kardiohirurgii. [Rehabilitation in cardiology and cardiac surgery]. Klinicist [Kinicist]. 2015; 2: 13-22. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650 / 1818-8338-2015-9-2-13-22
3. Иванова Г.Е., Труханов А.И. Глобальные перспективы развития медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – Т. 6, вып. 82. – С. 2-6. [Ivanova GE, Truhanov AI. Global'nye perspektivy razvitiya medicinskoj reabilitacii. [Global prospects for the development of medical rehabilitation]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2017; 6(82): 2-6. (In Russ.)].
4. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации // CardioСоматика. – 2014. – Т.1. – С. 5-41. [Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL i dr. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitaciya i vtorichnaya profilaktika. Rossijskie klinicheskie rekomendacii // CardioSomatika. – 2014. – T.1. – S. 5-41. [Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL i dr. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitaciya i vtorichnaya profilaktika. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. [Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines]. CardioSomatika [CardioSomatics]. 2014; 1: 5-41 (In Russ.)].
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018; 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. European Heart Journal. 2020; 41(1):12-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2020; 41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
8. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. European Heart Journal. 2019; 40(8): 678–685. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy417
9. Чистякова Ю.В., Мишина И.Е., Довгальук Ю.В. и др. Эффективность и переносимость физических тренировок пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от исходной толерантности к физической нагрузке // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. - №3. – 104-112. [Chistyakova YuV, Mishina IE, Dovgalyuk YuV i dr. Effektivnost' i perenosimost' fizicheskikh trenirovok pacientov, perenesshih infarkt miokarda, v zavisimosti ot iskhodnoj tolerantnosti k fizicheskoj nagruzke. [Efficiency and tolerability of physical training in patients after myocardial infarction, depending on initial exercise tolerance]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2021; 20(3): 104-112. (In Russ.)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-3-104-112
10. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 67 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

12. Sjölin I, Bäck M, Nilsson L, et al. Association between attending exercise-based cardiac rehabilitation and cardiovascular risk factors at one-year post myocardial infarction. *PLoS One*. 2020; 15(5): 1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0232772
13. Довгальюк Ю.В., Мишина И.Е., Чистякова Ю.В. Динамика толерантности к физической нагрузке в оценке эффективности программ реабилитации больных, перенесших острый коронарный синдром, на амбулаторном этапе // Вестник восстановительной медицины. – 2019. - №3. – с. 11-14. [Dovgalyuk YuV, Mishina IE, Chistyakova YuV. Dinamika tolerantnosti k fizicheskoy nagruzke v ocenke effektivnosti programm reabilitacii bol'nyh, perenessih ostryj koronarnyj sindrom, na ambulatornom etape. [Dynamics of tolerance to physical activity in assessing the effectiveness of rehabilitation programs for patients who have suffered acute coronary syndrome at the ambulatory stage]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2019; 3: 11-14. (In Russ.)].
14. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Кардиология. – 2015. – Т.55. – С. 125-132. [Aronov DM, Bubnova MG, Krasnickij VB. Novye podhody k reabilitacii i vtorichnoj profilaktike u bol'nyh, perenessih ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. [New approaches to rehabilitation and secondary prevention in patients who have suffered acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram]. *Kardiologiya*. [Kardiologija]. 2015; 55: 125-132 (In Russ.)].
15. Баклушин А.Е., Мишина И.Е., Романчук С.В. и др. Содержание и первые результаты реабилитации кардиологических больных в клинике // Вестник восстановительной медицины. – 2014. - №6. – с.43-46. [Baklushin AE, Mishina IE, Romanchuk SV i dr. Soderzhanie i pervye rezul'taty reabilitacii kardiologicheskikh bol'nyh v klinike. [Contents and first results of rehabilitation of cardiac patients in the clinic]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2014; 6: 43-46. (In Russ.)].
16. Kanejima Y, Izawa KP, Kitamura M, et al. Health Literacy Is Associated with Activities of Daily Living of Patients Participating in Cardiac Rehabilitation: A Multicenter Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(24): 16550. DOI: 10.3390/ijerph192416550
17. Zhang S, Lin D, Wright ME, Swallow N. Acute Inpatient Rehabilitation Improves Function Independent of Comorbidities in Medically Complex Patients. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2022; 4(2): 100178. DOI: 10.1016/j.arct.2022.100178

## ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL1 $\beta$ , EDN1 И NOS3 НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

**ЗАХАРЬЯН ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, Researcher ID: SPIN-код: 6221-9905, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, email: locren@yandex.ru

**ГРИЦКЕВИЧ ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0312-9972, Scopus ID: 278641, Researcher ID: ACC-1489-2022, SPIN-код: 5305-7655 младший научный сотрудник, кафедра внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина 5/7; e-mail: sudmedma@mail.ru

**Реферат. Введение.** Распространенность ишемической болезни сердца увеличивается, что обуславливает важность исследовательских поисков с целью совершенствования профилактики, диагностики и лечения данной патологии. **Цель исследования** – выявление ассоциаций полиморфизмов генов интерлейкина 1-бета, эндотелина-1 и эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** Методом мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией нами изучены полиморфные маркеры генов эндотелина-1 (rs5370), эндотелиальной синтазы оксида азота (rs2070244) и интерлейкина 1-бета (rs1143634 и rs16944) у пациентов с ишемической болезнью сердца (n=229) и представителей контрольной группы (n=56). Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов; для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала. **Результаты.** Анализ полиморфизма T-511C в гене интерлейкина 1-бета продемонстрировал тенденцию к увеличению риска развития ишемической болезни сердца, связанную с генотипом TT в исследуемой группе (Отношение шансов=2,2, 95% Доверительный интервал: 1,3–3,6). В то же время генотип CC позволяет ассоциировать его с протективным эффектом (Отношение шансов=0,3, 95% Доверительный интервал: 0,2–0,6). При анализе полиморфизма C3953T в гене интерлейкина 1-бета, генотип TT показал значительное увеличение риска развития в рамках исследуемой патологии (Отношение шансов=6,4, 95% Доверительный интервал: 1,7–23,4). Анализ полиморфного маркера C786T в гене NOS3 показал зависимость генотипа TT с предрасположенностью к возникновению ишемической болезни сердца (Отношение шансов=2,07, 95% Доверительный интервал: 1,3–3,2), а генотип CC продемонстрировал протективный эффект (Отношение шансов=0,3, 95% Доверительный интервал: 0,2–0,5). Аналогичный результат был получен в эксперименте с полиморфизмом Lys198Asp в гене эндотелина-1. Генотип TT демонстрирует ассоциацию с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (Отношение шансов=6,5, 95% Доверительный интервал: 3,4–12,4). Анализ отношения шансов влияния гетерозигот показал отсутствие риска возникновения ишемической болезни сердца (Отношение шансов =0,3, 95% Доверительный интервал: 0,1–0,5). **Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружена ассоциативная связь между полиморфными маркерами генов эндотелина-1 (rs5370), eNOS (rs2070244) и интерлейкина-1 $\beta$  (rs114634 и rs16944) и риском возникновения ишемической болезни сердца в популяции, что может оказаться полезным как для стратификации, так и выбора дальнейших терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, полиморфизмы, гены, EDN1, eNOS, IL1 $\beta$ .

**Для ссылки:** Захарьян Е.А., Грицкевич О.Ю. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов IL1 $\beta$ , EDN1 и NOS3 на индивидуальный генетический профиль пациентов с ишемической болезнью сердца в Республике Крым // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 6. – С. 31-36. DOI: 10.20969 / VSKM.2023.16(6).31-36.

## IMPACT OF THE SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF GENES IL1 $\beta$ , EDN1, AND NOS3 GENES ON THE INDIVIDUAL GENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

**ZAKHARYAN ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, SPIN-code: 6221-9905, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, 295006 Simferopol, Russia; email: locren@yandex.ru

**GRITSKEVICH OLGA YU.**, ORCID ID: Junior Researcher at the Department of Internal Medicine 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, 295006 Simferopol, Russia; e-mail: sudmedma@mail.ru

**Abstracts. Introduction.** Coronary heart disease prevalence rate grows, which determines the importance of researchers' inquiries aiming to improve the prevention, diagnosis, and treatment of this pathology. **Aim.** This study was aimed at identifying the associations of polymorphisms of genes interleukin 1-beta, endothelin-1, and endothelial nitric oxide synthase in patients with coronary heart disease. **Materials and Methods.** We studied polymorphic markers of endothelin-1 (rs5370), endothelial nitric oxide synthase (rs2070244), and interleukin 1-beta genes (rs1143634 and rs16944) in patients with ischemic heart disease (n=229) and in controls (n=56) by multiplex allele-specific polymerase

chain reaction with electrophoretic detection. Odds ratio (OR) was used to state the association of genotypes with the disease; 95% confidence interval limits were calculated to assess the significance of OR. **Results and Discussion.** Analysis of the T-511C polymorphism in the interleukin 1-beta gene demonstrated a trend towards an increased risk of coronary heart disease associated with the TT genotype in the study group (Odds ratio=2.2, 95%. Confidence interval: 1.3-3.6). At the same time, the CC genotype can be associated with a protective effect (Odds Ratio=0.3, 95%. Confidence Interval: 0.2-0.6). When analyzing the C3953T polymorphism in the interleukin 1-beta gene, the TT genotype showed a significantly increased disease development risk within the pathology under study (Odds Ratio=6.4, 95%. Confidence Interval: 1.7-23.4). Analysis of the polymorphic marker C786T in the NOS3 gene showed a correlation between the TT genotype and susceptibility to coronary heart disease (Odds ratio=2.07, 95%. Confidence interval: 1.3-3.2), while the CC genotype showed a protective effect (Odds ratio=0.3, 95%. Confidence interval: 0.2-0.5). A similar result was obtained in an experiment with the Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene. TT genotype showed an association with the increased risk of coronary heart disease (Odds ratio=6.5, 95%. Confidence Interval: 3.4-12.4). Odds ratio analysis of the effect of heterozygotes showed no risk of coronary heart disease (Odds ratio=0.3, 95%. Confidence Interval: 0.1-0.5).

**Conclusions.** This study allowed us to find an association between the polymorphic markers of genes endothelin-1 (rs5370), eNOS (rs2070244), and interleukin-1 $\beta$  (rs114634 and rs16944) and the coronary heart disease risk in the population, which may be useful for both stratification and selection of further therapeutic strategies.

**Keywords:** coronary heart disease, polymorphisms, genes, EDN1, eNOS, IL1 $\beta$ .  
**For reference:** Zakharyan EA, Griitskevich OYu. The influence of single nucleotide polymorphisms of the IL1 $\beta$ , EDN1 and NOS3 genes on the individual genetic profile of patients with coronary heart disease in the Republic of Crimea. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(6): 31-36. DOI: 10.20969/ VSKM.2023.16(6).31-36.

**Введение.** В 1953 году Francis Crick, James Watson и Maurice Wilkins представили миру раскодировку ДНК человека, тем самым раскрыв ее биологическое значение [1]. С этого поворотного события прошло 70 лет, и на сегодняшний день изучение различных мутаций генов и полиморфизмов остаётся актуальной темой исследований в различных областях медицины. Вариация генов приводит к изменению структуры белков, а значит и к изменению их свойств. Ассоциация патологии с полиморфными маркерами играет важную роль в молекулярной диагностике многих заболеваний и является составляющей индивидуального генетического паспорта пациента. Эти генетические различия вносят важный вклад в персональные особенности развития защитных реакций и доказано влияют на предрасположенность к целому ряду заболеваний, среди которых — ишемическая болезнь сердца (ИБС). Уникальные генетические особенности, приводящие к изменению в протеоме, могут стать основой для выявления предрасположенности к ишемической болезни сердца, агрессивности её течения и разработке новых терапевтических тактик в отношении пациентов кардиологического профиля.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в особенности, ишемическая болезнь сердца, находятся на первом месте среди причин смертности в большинстве экономически развитых стран мира [2]. Распространенность ИБС увеличивается пропорционально увеличению возраста и достигает 50% среди населения старше 70 лет, что обуславливает важность исследовательских поисков с целью совершенствования профилактики, диагностики и лечения данной патологии [2].

**Цель исследования** – выявление ассоциаций полиморфизмов генов интерлейкина 1-бета, эндотелина-1 и эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** В исследование включены 229 пациентов с диагностированной ИБС (143 мужчины и 86 женщин). Средний возраст составил 60,87 $\pm$ 12,3 лет. Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами в количестве 56 человек.

В лабораторных условиях было проведено исследование методом мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией с использованием реагентов НПФ «ЛИТЕХ» (Россия) согласно приложенной инструкции. Амплификация проводилась на CFX96 Touch Real Time, Bio-Rad (Швейцария). ДНК человека была выделена из периферической венозной крови фенол-хлороформным методом. Целевому анализу подвергались полиморфные маркеры: T-511C в гене IL1 $\beta$  (rs16944), C3953T в гене IL1 $\beta$  (rs1143634), Lys198Asn в гене EDN1 (rs5370), C786T в гене NOS3 (rs2070744).

Методы статистического анализа: об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (OR), которая показывает вероятность увеличения риска развития патологии для индивида с генотипом, ассоциированным с заболеванием:

$$OR = \frac{A/B}{C/D}$$

где А – число (процент) индивидов с генотипом, ассоциированным с заболеванием в группе больных;

В – число (процент) индивидов с генотипом, не являющимся фактором риска в группе больных;

С – число (процент) индивидов с генотипом, ассоциированным с заболеванием в контрольной группе;

Д – число (процент) индивидов с генотипом, не являющимся фактором риска в контрольной группе;

Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Формула для нахождения значения верхней границы 95% ДИ:

$$e^{\ln(OR) + 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Формула для нахождения значения нижней границы 95% ДИ:

$$e^{\ln(OR) - 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Для автоматического расчёта все формулы были внесены в таблицу Microsoft Office Excel.

Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения (протокол №5 от 19.05.2022); у всех испытуемых получены информированные согласия.

### Результаты и их обсуждение.

В 1985 году С J March et al. опубликовали статью, в которой была описана группа интерлейкинов 1 (IL1), в том числе IL1 $\beta$ , являющийся провоспалительным цитокином и принимающий участие в поддержании воспалительного процесса [3]. Воспаление является неотъемлемой частью развития атерогенеза, что впервые подробно и доказательно описано в 1999 году в статье Ross R [4] и в последующем подтверждено многочисленными работами. Сама воспалительная реакция может оказывать глубокое влияние на движение липопротеинов в артерии (рис. 1).

Результаты мета-анализа ассоциации между полиморфизмами гена IL1 и риском ИБС, опубликованные Zhou L, et al. в 2012 году, показали отсутствие достоверной связи. Однако исследования, проведенные в последующие годы как отечественными, так и зарубежными учеными [5-9], демонстрируют убедительные данные о наличии связей между IL1 и развитием данной патологии. Упомянутые исследования включали в себя изучение влияния различных SNP гена IL1, но объединяют их результаты о влиянии полиморфных маркеров T-511C (rs16944) и C3953T (rs1143634) в гене IL1 $\beta$  как наиболее важных точечных мутаций. Конкурирующие результаты исследований могут быть связаны с особенностями выбранных популяций. Так, Громова А.Ю. и Симбирцев А.С. опубликовали обзор о полиморфизмах

генов семейства IL1, в котором указывают, что носительство генотипа С SNP rs16944 и rs1143634 способствует адекватной продукции кодирующих белков, следовательно, осуществляет адекватное функционирование. Аналогичный результат был получен в ходе нашего исследования. В результате статистического анализа полученных распределений аллелей полиморфного маркера T-511C в гене IL1 $\beta$ , была продемонстрирована тенденция к увеличению риска развития ИБС, связанная с генотипом ТТ в исследуемой группе (ОШ=2,2, 95% ДИ: 1.3–3,6), что позволяет ассоциировать полиморфизм ТТ с неблагоприятным прогнозом. В то же время генотип СС позволяет ассоциировать его с протективным эффектом (ОШ=0,3, 95% ДИ: 0,2–0,6).

При анализе полиморфного варианта С3953Т в гене IL1 $\beta$ , генотип ТТ показал ассоциацию со значительным увеличением риска развития исследуемой патологии (ОШ=6,4, 95% ДИ: 1,7–23,4), однако, говорить об обратном эффекте генотипа СС затруднительно, так как доверительный интервал 0,9–2,4 не является надёжным. Это указывает на то, что носительство аллеля II с высокой вероятностью обуславливает предрасположенность к возникновению атеросклероза и ИБС [10].

Проведенный мета-анализ более пятидесяти научных работ подтверждает наличие достоверной связи полиморфного маркера С786Т (rs2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS, или NOS3) с предрасположенностью к ИБС [11]. К 1998 году Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad получили Нобелевскую премию за открытие “оксида азота (NO) как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе”, оказывающего прямое

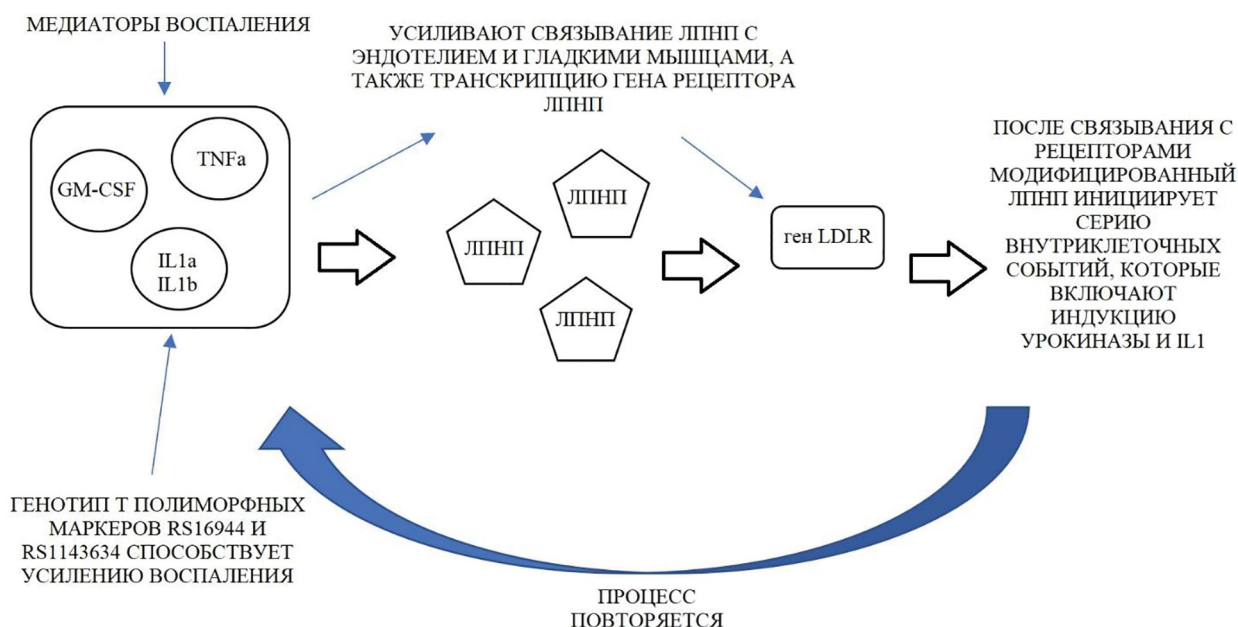


Рис. 1. Замкнутый круг воспалительного процесса с участием ЛПНП и IL1.

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; LDLR – ген-рецептор липопротеинов низкой плотности; TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли

Fig. 1 - Vicious circle of inflammatory process involving LDL and IL1.

Note: ЛПНП - low density lipoproteins; GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LDLR, low density lipoprotein receptor gene; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor

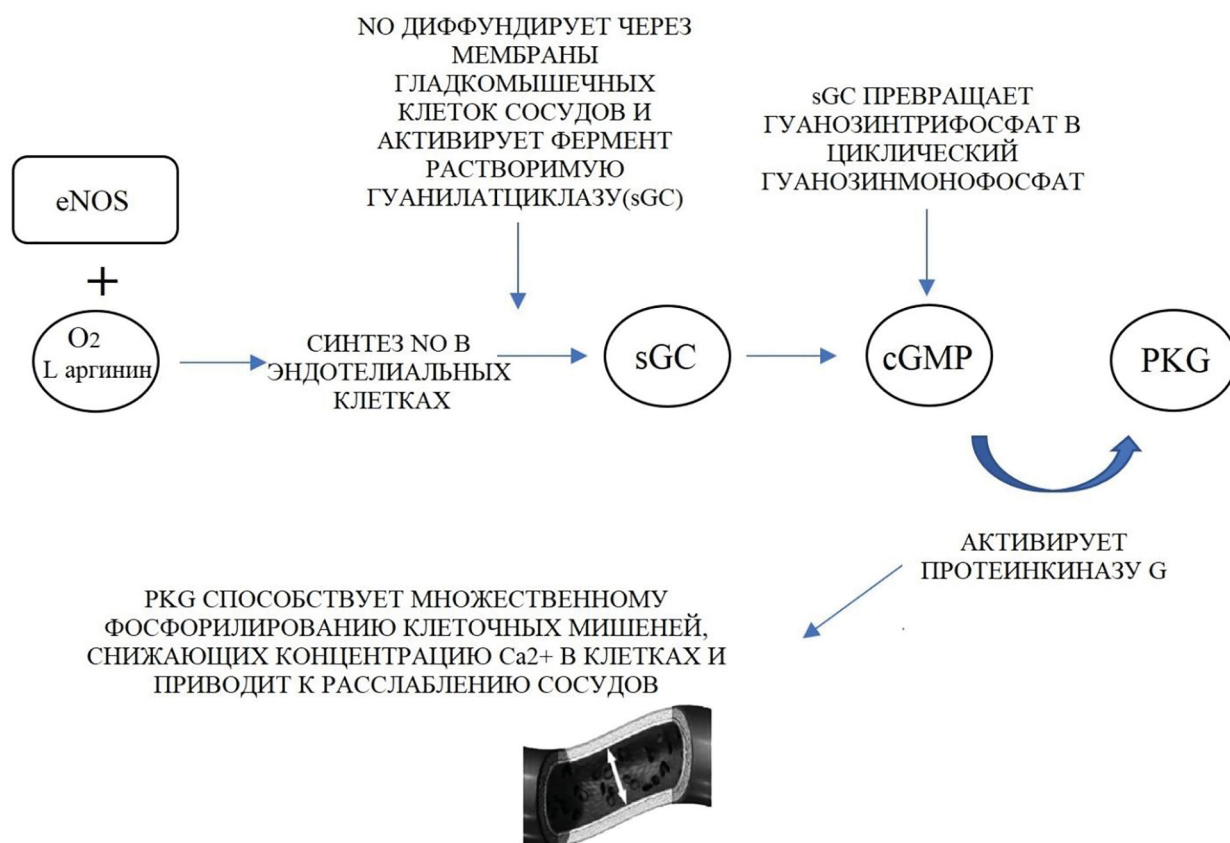


Рис. 2. Участие гена eNOS в расслаблении стенки сосуда

Примечание: cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; NO – оксид азота; O<sub>2</sub> – химический символ кислорода; PKG – протеинкиназа G; sGC – растворимые гуанилатциклазы

Fig. 2. Involvement of the eNOS gene in vessel wall relaxation

Note: cGMP, cyclic guanosine monophosphate; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; O<sub>2</sub> is the chemical symbol for oxygen; PKG, protein kinase G; sGC, soluble guanylate cyclases.

влияние на расслабление гладкой мускулатуры сосудов. L-аргинин и молекулярный кислород синтезируют три различные изоформы NO: индуцируемую (iNOS), нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS) [12]. Сообщалось, что все эти изоформы экспрессируются при атеросклеротических поражениях сосудов человека и играют важную роль в развитии атеросклероза [13]. Очевидно, что дефицит активности NO лежит в генезе коронарных спазмов [14] (рисунок 2).

Таким образом, функциональная роль эндотелиальной NO-синтазы зависит от количества молекул в клетке (уровня экспрессии гена eNOS) и от ее активности. Генотип 786Т в гене eNOS ассоциирован со снижением экспрессии данного гена и способностью повышать риск развития ИБС [15], что подтверждается результатами, полученными в нашем исследовании: генотип ТТ показал ассоциацию с неблагоприятным исходом заболевания (ОШ=2,07, 95% ДИ: 1,3–3,2), а генотип СС продемонстрировал протективный эффект (ОШ=0,3, 95% ДИ: 0,2–0,5).

В 1988 году в журнале Nature была опубликована статья Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al., в которой описан белок гена EDN1 как мощный сосудосуживающий фактор [16]. Уже в 1999 году эндотелин-1 определен как пептид, имеющий прямое отношение к возникновению ИБС, атеросклероза,

инфаркта миокарда, нарушениям ритма и другим заболеваниям [17]. В нашем исследовании изучение генотипа ТТ, приводящего к конверсии аминокислот лизина на аспаргин в кодоне 198 экзона 5 в гене EDN1, демонстрирует ассоциацию с увеличением риска развития ИБС и атеросклероза (ОШ=6,5, 95% ДИ: 3,4–12,4).

Аналогичный результат был получен в эксперименте с полиморфным маркером Lys198Asn в гене EDN1. Генотип ТТ демонстрирует ассоциацию с увеличением риска развития ИБС (ОШ=6,5, 95% ДИ: 3,4–12,4). Анализ отношения шансов влияния гетерозигот показал отсутствие риска возникновения ИБС (ОШ=0,3, 95% ДИ: 0,1–0,5). Однако, генотип GG не показал статистически значимого протективного эффекта. Аналогичные выводы были продемонстрированы и другими авторами, чьи результаты подтверждают связь данного полиморфного маркера с более низкими показателями ЛПВП, развитием атеросклероза и ИБС [18–20].

В других экспериментах статистический метод определения величины отношения шансов не позволяет оценить связь гетерозигот с риском возникновения ИБС в связи с отсутствием статистически значимых показателей доверительного интервала.

Общие сведения об описанных результатах представлены в таблице 1.



Интервальная оценка статистических параметров результатов snp маркеров T-511C в гене IL1 $\beta$  (rs16944), C3953T в гене IL1 $\beta$  (rs1143634), Lys198Asn в гене EDN 1 (rs5370), C786T в гене NOS3 (rs2070744)

Interval estimation of statistical parameters of the results of snp markers T-511C in the IL1 $\beta$  gene (rs16944), C3953T in the IL1 $\beta$  gene (rs1143634), Lys198Asn in the EDN 1 gene (rs5370), C786T in the NOS3 gene (rs2070744)

Полиморфизм	Генотипы	Частота генотипов		ОШ (95% ДИ)
		Клиническая группа	Контрольная группа	
T-511C в гене IL1 $\beta$	CC	56	18	0,3 (0,2–0,6)
	TC+TT	173	38	
	CT	87	26	1,2 (0,8–2,0)
	CC+TT	142	30	
	CC+CT	173	44	2,2 (1,3–3,6)
	TT	86	12	
C3953T в гене IL1 $\beta$	CC	96	18	1,5 (0,9–2,4)
	TT+CT	133	38	
	CT	89	36	0,3 (0,2–0,5)
	CC+TT	140	20	
	CC+CT	185	54	6,4 (1,7–23,4)
	TT	44	2	
Lys198Asn в гене EDN1	GG	73	22	0,7 (0,4–1,5)
	GT+TT	156	34	
	GT	55	28	0,3 (0,1–0,5)
	GG+TT	174	28	
	GG+GT	128	50	6,5 (3,4–12,4)
	TT	101	6	
C786T в гене NOS3	CC	61	28	0,3 (0,2–0,5)
	CT+CC	167	28	
	CT	54	10	1,4 (0,8–2,4)
	TT+CC	174	46	
	TT+CT	115	38	2,07 (1,3–3,2)
	TT	113	18	

**Выводы.** Опираясь на наши результаты изучения полиморфизмов среди пациентов в Республике Крым, с диагностированной ишемической болезнью сердца, в совокупности с проводимыми ранее исследованиями других авторов, можно заключить, что SNP мутации оказывают неоспоримое влияние на молекулярно-генетическом уровне, кодируя различные механизмы, как участвующие в возникновении патологии сердечно-сосудистой системы, так и препятствующие ей. Изучение индивидуального генотипа человека на сегодняшний день становится основой персонализированной медицины и позволяет применять данные знания и опыт в лечении уже развившегося патологического состояния применяя таргетную терапию. Важной составляющей являются профилактические мероприятия, так как

«гены предрасположенности» будут вероятнее усугублять течение заболевания в сочетании с такими негативными факторами как изменение экологии, инфекции, вредные привычки и другое.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171 (4356): 737-738. DOI: 10.1038/171737a0
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // *Терапевтический архив*. – 2011. – № 83. – С. 7-12. [Shal'nova SA, Deev AD. Ishemicheskaya bolezn' serdca v Rossii: rasprostranennost' i lechenie (po dannym kliniko-epidemiologicheskikh issledovanij) [Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies)]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2011; 83 (1): 7-12. (In Russ.)].
3. March CJ, Mosley B, Larsen A, et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*. 1985; 315 (6021): 641-647. DOI: 10.1038/315641a0
4. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340 (2): 115-26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
5. Zhou L, Cai J, Liu G, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *PLOS One*. 2012; 7 (9): 45641. DOI: 10.1371/journal.pone.0045641
6. Liang Y, Kelemen A. Shared polymorphisms and modifiable behavior factors for myocardial infarction and high cholesterol in a retrospective population study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (37): 7683. DOI: 10.1097/MD.00000000000007683
7. Chen X, Chen X, Xu Y, et al. Association of six CpG-SNPs in the inflammation-related genes with coronary heart disease. *Human Genomics*. 2016; 10: 21. DOI: 10.1186/s40246-016-0067-1
8. Rai H, Sinha N, Kumar S, et al. Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms and Their Association with Coronary Artery Disease: Separate Evidences from the Largest Case-Control Study amongst North Indians and an Updated Meta-Analysis. *PLOS One*. 2016; 11 (4): 0153480. DOI: 10.1371/journal.pone.0153480
9. Vargas-Alarcón G, Cruz-López M, Valladares A, et al. The interleukin-1 $\beta$ -511 T>C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients. *Immunology Letters*. 2015; 168 (1): 7-12. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.08.005
10. Хуторная М.В., Понасенко А.В., Байракова Ю.В., Головкин А.С. Взаимосвязь полиморфизмов гена IL1B и табакокурения с риском возникновения инфаркта миокарда // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2014. – № 5. – С.30-33. [Hutornaya MV, Ponasenko AV, Bajrakova YUV, Golovkin AS. Vzaimosvyaz' polimorfizmov gena IL1B i tabakokurenija s riskom vznikoveniya infarkta miokarda [Relationship of IL1B gene polymorphisms and tobacco smoking with risk of myocardial infarction]. *Acta Biomedica Scientifica* [Acta Biomedica Scientifica]. 2014; 5: 30-33. (In Russ.)].
11. Yu J, Wu X, Ni J, Zhang J. Relationship between common eNOS gene polymorphisms and predisposition to coronary artery disease: Evidence from a meta-analysis of 155 published association studies. *Genomics*. 2020; 112(3): 2452-2458. DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.01.019
12. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *Journal of Vascular Research*. 1994; 31 (3): 31-143. DOI: 10.1159/000159039
13. Yogo K, Shimokawa H, Funakoshi H, et al. Different vasculoprotective roles of NO synthase isoforms in vascular lesion formation in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000; 20 (11): 96-100. DOI: 10.1161/01.atv.20.11.e96
14. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation*. 1996; 94 (3): 266-271. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.266
15. Изитенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В. Ассоциация полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2017. – Т.1, вып. 15. – С. 40-44. [Izitenko SI, Ogorodova LM, Rukin KY, Petrova IV. Associaciya polimorfizma genov endotelial'noj NO-sintazy s riskom razvitiya i progressirovaniya ishemicheskoy boleznj serdca [Association of endothelial NO synthase gene polymorphisms with risk of development and progression of coronary heart disease]. *Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly* [Diary of the Kazan medical school]. 2017; 1 (15): 40-44. (In Russ.)].
16. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411-415. DOI: 10.1038/332411a0
17. Гомазков О. А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий // *Вопросы медицинской химии. Биомедицинская химия*. – 1999. – №45, вып. 4. – С. 290-302. [Gomazkov OA. Sistema endotelinovyh peptidov: mekhanizmy kardiovaskulyarnyh patologij [The endothelin peptide system: mechanisms of cardiovascular pathologies]. *Voprosy medicinskoj himii. Biomedicinskaya himiya* [Issues in medicinal chemistry. Biomedical Chemistry]. 1999; 45 (4): 290-302. (In Russ.)].
18. Ebrahimi N, Asadikaram G, Mohammadi A, Jahani Y, Moridi M, Masoumi M. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis. *Archives of Medical Science*. 2019; 17 (3): 613-620. DOI: 10.5114/aoms.2019.86770
19. Pare G, Serre D, Brisson D, et al. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 80 (4): 673-682. DOI: 10.1086/513286
20. Timizheva KB, Azova MM, Aissa AA, et al. Association of Gene Polymorphisms of Some Endothelial Factors with Stent Reendothelization after Elective Coronary Artery Revascularization. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2021; 171 (2): 194-197. DOI: 10.1007/s10517-021-05193-5

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК НЕЙТРОФИЛОВ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

**МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-649-21-10, e-mail: amordik@mail.ru  
**ЗОЛОТОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-977-77-96, e-mail: azolotov@mail.ru

**НОВИКОВ ДМИТРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ**, ORCID ID: 000-0002-4339-2222; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1, тел. (3812) 37-27-25, e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

**РОМАНОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-906-992-74-24, e-mail: rmari1@mail.ru

**ИНДУТНЫЙ АНТОН ВАСИЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1, тел. (3812) 37-20-51, e-mail: anton@indutny.com

**КИРИЧЕНКО НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1, тел. (3812) 37-27-25, e-mail: honomer\_1608@mail.ru

**ПТУХИН АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

**Реферат. Введение.** Формирование нейтрофилом внеклеточной ловушки (НВЛ) из ДНК (нетоз) рассматривается в качестве потенциально значимого маркера в диагностике туберкулеза. Однако данные о возрастных особенностях образования внеклеточных ловушек практически не представлены в научных публикациях. **Цель исследования.** Определить возрастные особенности нетоза у здоровых лиц и больных туберкулёзом. **Материалы и методы.** Исследовали способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек в 4 группах: 1) дети от 4 до 7 лет, с диагнозом первичный туберкулёзный комплекс, заболевших на территории Омской области; 2) здоровые и не инфицированные дети этого же возраста; 3) взрослые больные туберкулёзом и 4) взрослые, не болевшие туберкулёзом. Для этого стимулировали изолированную фракцию нейтрофилов из периферической крови исследуемых групп смесью бактерий (пробиотиком) в течение 30 минут. В препарате «раздавленная капля» определяли долю нейтрофильных внеклеточных ловушек и клеток, находящихся в состоянии разной степени активации. **Результаты и их обсуждение.** Возрастные особенности способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек характеризовались более выраженной реакцией нейтрофилов на стимулятор нетоза у детей в контрольной группе в сравнении с нейтрофилами, выделенными из крови в группе здоровых взрослых волонтеров – нейтрофилы детей ( $Me=16,1$ ;  $Q1=12,8$ ;  $Q3=18,3$ ) статистически значимо интенсивнее ( $p=0,0002$ ), чем у взрослых ( $Me=8,6$ ;  $Q1=7,1$ ;  $Q3=10,5$ ), формировали нитевидные НВЛ. В группах больных туберкулёзом легких детей и взрослых реакция нейтрофилов на стимулятор нетоза была диаметрально противоположной. Нейтрофилы детей с первичным туберкулёзным комплексом, как и в контрольной группе, преимущественно формировали нитевидные НВЛ, но в большем количестве, а нейтрофилы взрослых с инфильтративной или очаговой формой с объемом поражения 2 и менее сегментов в основном формировали облаковидные ловушки, тогда как у взрослых в контроле после стимуляции преобладали нитевидные НВЛ. При этом у здоровых детей и здоровых взрослых доля облаковидных ловушек не превышала 5%. Сопоставляя данные нашего исследования с литературными данными, мы предположили, что, вероятнее всего, у детей в большей степени увеличивается экспрессия PAD4 и более выражено цитруллинирование гистона H3 в нейтрофилах в сравнении с нейтрофилами взрослых. **Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженных индуцированных стимулятором нетоза процессах *ex vivo* как у здоровых детей, так и у больных туберкулёзом в сравнении с взрослыми соответствующих групп, что необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек при туберкулёзе.

**Ключевые слова:** дети, туберкулёз, нетоз, способность нейтрофила к формированию внеклеточных ловушек, возрастные особенности, нейтрофильные внеклеточные ловушки.

**Для ссылки.** Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., и др. Возрастные особенности формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов у здоровых лиц и больных туберкулёзом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С. 37-45. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45.

# AGE-RELATED DIFFERENCES OF FORMING NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND IN TUBERCULOSIS PATIENTS

**MORDYK ANNA V.**, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia, e-mail: amordik@mail.ru

**ZOLOTOV ALEXANDER N.**, ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; Cand. sc. med., Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia, e-mail: azolotov@mail.ru

**NOVIKOV DMITRIJ G.**, ORCID ID: 000-0002-4339-2222; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia, e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

**ROMANOVA MARIYA A.**, ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia, e-mail: rmari1@mail.ru

**INDUTNY ANTON V.**, ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; D. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, 15/1 20 let RKKA str., 644001 Omsk, Russia, e-mail: anton@indutny.com

**KIRICHENKO NIKOLAJ A.**, ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20 let RKKA str., 644001 Omsk, Russia, e-mail: honomer\_1608@mail.ru

**PTUKHIN ALEXANDER O.**, ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; Postgraduate Student at the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia, e-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

**Abstracts. Introduction.** Forming a neutrophil extracellular trap (NET) from DNA (NETosis) is considered as a potentially significant marker in the diagnosis of tuberculosis. However, there is practically a lack of data regarding the age-related differences in forming extracellular traps in research publications. **Aim.** To determine the age-related differences of NETosis in healthy individuals and in tuberculosis (TB) patients. **Materials and Methods.** The ability of neutrophils to form extracellular traps was investigated in 4 groups: 1) 4-7-year-old children diagnosed with the primary tuberculosis complex, who fell ill within Omsk region; 2) healthy and uninfected children at the same age; 3) adults with tuberculosis, and 4) adults without tuberculosis. For this purpose, isolated fractions of neutrophils from peripheral blood of the groups under research were stimulated with a mixture of bacteria (probiotic) for 30 minutes. In the hanging-drop preparation, we analyzed the proportion of neutrophil extracellular traps and cells in the state of various motility degrees. **Results and Discussion.** Age-related differences in the ability of neutrophils to form extracellular traps were characterized by a more pronounced response of neutrophils to the NETosis stimulant in children in the control group in comparison with neutrophils isolated from blood in the group of healthy adult volunteers: Neutrophils of children (Me=16.1; Q1=12.8; Q3=18.3) were statistically significantly more intense ( $p=0.0002$ ) than those of adults (Me=8.6; Q1=7.1; Q3=10.5) and formed filamentous NETs. In the groups of pediatric and adult pulmonary TB patients, the response of neutrophils to the NETosis stimulant was diametrically opposite. Neutrophils of children with primary tuberculosis complex, as of those in the control group, predominantly formed filamentous NETs, but in greater amounts, while neutrophils of adults with infiltrative or focal form and with at most 2 segments involved mainly formed cloudy NETs, whereas filamentous NETs prevailed for the adults in the control group after stimulation. At the same time, proportion of cloudy NETs did not exceed 5% in healthy children and healthy adults. Comparing the findings of our study with literature data, we hypothesized that, most likely, there is a greater increase in PAD4 expression and more pronounced histone H3 citrullination in children's neutrophils than in those of adults. **Conclusions.** Our findings indicate more pronounced ex vivo processes induced by NETosis stimulant in both groups of children (healthy individuals and TB patients) as compared to adults in the respective groups, which should be considered by the researchers interpreting the findings of the ability of neutrophils to form extracellular traps in tuberculosis.

**Keywords:** children, tuberculosis, NETosis, extracellular trap forming ability of neutrophils, age-related differences, neutrophil extracellular traps.

**For reference:** Mordyk AV, Zolotov AN, Novikov DG, et al. Age-related differences of forming neutrophil extracellular traps in healthy individuals and in tuberculosis patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 37-45. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45.

**Введение.** По оценкам специалистов, четверть населения Земли инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ) [1]. Несмотря на возможности современной фармакотерапии, которая за последние 70 лет претерпела значительный прогресс, туберкулез продолжает оставаться основной причиной смерти среди инфекционных заболеваний во всем мире [2, 3]. Одним из основных факторов, обуславливающих такую смертность, являются вероятные ограничения в возможностях диагностики туберкулеза и/или оценке степени его активности в результате чего ежегодно около 3 млн.

случаев туберкулеза (ТБ) диагностируются слишком поздно [4].

Диагноз активного ТБ может устанавливаться на основании визуализации МБТ при микроскопии мазка, этот метод оправдан простотой исполнения, но имеет низкую чувствительность, а также при оценке роста МБТ в культуре, что в свою очередь требует много времени [5]. Методы амплификации нуклеиновых кислот дороги, а значит непрактичны в бедных странах, вызывают трудности диагностики при низкой плотности населения [6]. Латентная туберкулезная инфекция выявляется при помощи

кожных проб, либо с помощью интерферонового теста (TB-Feron IGRA), основанных на выявлении гиперчувствительности замедленного типа на антигена МБТ [7]. На результат кожных проб может повлиять предшествующая вакцинация, инфекционные заболевания, аллергологический фон, что способствует ложноположительным результатам, а иммуносупрессия (в результате ВИЧ, подавляющей иммунный ответ терапии) – ложноотрицательным результатам [8]. На интерфероновый тест *in vitro* не влияет предшествующая вакцинация БЦЖ, его результат более объективен при наличии аллергических заболеваний, но у детей, особенно в возрасте до пяти лет, чувствительность этого теста снижена [9]. Ни кожные пробы, ни интерфероновый тест не позволяют отличить активный туберкулез от латентной туберкулёзной инфекции [10] для определения адекватного лечения. У пациента с симптомами активного ТБ (например, кашель, лихорадка, потеря веса, утомляемость) может быть положительный результат и кожных проб, и интерферонового теста, потому что у него активный ТБ или потому что у него латентная туберкулёзная инфекция и сопутствующая инфекция, не связанная с туберкулезом. Стратегия ВОЗ призывает к разработке новых диагностических тестов для более точной диагностики различных форм ТБ и для нивелирования недостатков уже существующих тестов [11].

Одними из потенциально значимых маркеров в диагностике туберкулеза являются измененные функционально-метаболические особенности нейтрофилов [12]. Недавно открытая функция нейтрофила – его способность к нетозу, т.е. свойство формировать внеклеточную ловушку из ДНК, также может рассматриваться в качестве перспективного маркера [13]. Но для правильной оценки этой функции при диагностике туберкулёза у детей необходимо учитывать, в том числе, и возрастные особенности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек в норме и патологии. В отечественных и зарубежных литературных источниках информации о возрастных особенностях этого процесса крайне мало, более того, эта информация представлена для узкого круга заболеваний, что не позволяет полученные другими исследователями результаты напрямую экстраполировать для правильной интерпретации результатов исследований нетоза при туберкулёзе.

**Цель исследования.** Определить возрастные особенности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек у здоровых лиц и больных туберкулёзом.

**Материалы и методы.** В исследовании изучали способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек у детей от 4 до 7 лет, с диагнозом первичный туберкулёзный комплекс, заболевших на территории Омской области за период 2022-2023 год – всего 21 ребенок (1а группа исследования). За указанный период генотипическими и фенотипическими методами *Mycobacterium tuberculosis* не обнаружена ни у одного ребенка, диагноз установлен на основании иммунодиагностических проб, рентгенологических

изменений и данных эпиданамнеза. Сравнение проведено с группой детей от 4-х до 7-и лет с отрицательной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным (пробу Манту с 2 ТЕ), всего 30 детей (2а – группа). Критериями исключения для детей обеих групп были сопутствующие хронические заболевания (диабет, ВИЧ, иммунодефициты), недавно перенесенное острое респираторное заболевание, вакцинация с интервалом менее 1 месяца. В 1а группе медиана возраста – 4 года (Q1=4 и Q3=7), в 2а группе Me – 6 лет (Q1=4,5 и Q3=7); ( $p > 0,05$ ). В 1а группе 10 (47,6%) мальчиков, во 2а группе – 20 (66,7%) мальчиков ( $\chi^2=1,85$ ;  $p>0,05$ ).

Для определения возрастных особенностей способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек в исследование были включены 22 взрослых пациента с ограниченным туберкулёзом легких (инфильтративная или очаговая форма с объемом поражения 2 и менее сегментов) без распада лёгочной ткани (1б - группа). Бактериовыделения у пациентов в 1б группе не выявлено, молекулярно-генетическими методами у 8 пациентов определили ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, из них у 2 ДНК МБТ содержала мутации, характерные для множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

Таким образом, в 1а и в 1б группы включены пациенты с туберкулезом органов дыхания, без распада и бактериовыделения.

Контрольную группу взрослых (2б группа) составили 22 здоровых добровольца сопоставимого с группой 2а возраста. Критериями включения в группы 1б и 2б являлись: отсутствие любой вакцинации в течение 1 месяца, 10-часовое голодание, отсутствие чрезмерных физических нагрузок накануне, отсутствие сопутствующих хронических (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния) и острых заболеваний, информированное согласие для участия в исследовании. Возраст больных в группах 1б и 2б был сопоставим – Me=39,8 лет по медиане (Q1=28,4 и Q3=54,7) и Me=41,3 лет (Q1=27,7 и Q3=55,4) соответственно;  $p>0,05$ . В группах 2а и 2б преобладали мужчины: 16 и 17 пациентов соответственно ( $p>0,05$ ).

Для оценки способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек применялась методика, разработанная сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории и кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России [14]. Выделение изолированной фракции нейтрофилов из венозной гепаринизированной крови проводилось не позднее 30 минут с момента взятия образцов.

Из гепаринизированной цельной крови выделяли изолированную фракцию нейтрофилов на двойном градиенте плотности фиколл-верографина. После выделения концентрацию гранулоцитов доводили до 5000 клеток на 1 мкл. В качестве стимулятора нетоза использовали пробиотик (смесь *Lactobacillus reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidumbacterium longum*). Для этого образец выделенных нейтрофилов инкубировали с пробиотиком в соотношении 10 условных объемов клеточной взвеси к 1 объему про-

биотика в течение 30 мин при 37°C. В отрицательном контроле 10 объемов нейтрофилов инкубировались с 1 объемом 0,9% NaCl в течение 30 мин при 37°C. После 30 мин инкубации клетки окрашивали раствором интеркалирующего красителя пропидий иодида и моноклональными антителами к CD15, меченными FITC. Готовили ex tempore препарат «раздавленная капля» и с помощью люминесцентной микроскопии подсчитывали процентное отношение клеток, находящихся на различных стадиях процесса образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) или не вступивших в этот процесс. В препарате определяли долю **интактных нейтрофилов** (клетки с прокрашенной цитолеммой, но без прокрашенного ядра) (рис. 1), **гипоактивированных нейтрофилов** (клетки с прокрашенной цитолеммой и слабо прокрашенным ядром), **активированных нейтрофилов** (прокрашена цитолемма и ядро обычной формы и размера) (рис. 1), **гиперактивированных нейтрофилов** (прокрашена цитолемма и увеличенное в размере ядро, которое касается цитолеммы), **клеток раннего нетоза** - гиперактивированные клетки с начальными признаками нетоза с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и увеличенным в размере красно-оранжевым ядром с визуализируемым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающее клетку со всех сторон (рис. 1), **облаковидных НВЛ** (рис. 1) (неструктурированная ДНК располагалась вокруг нейтрофила) и **нитевидных НВЛ** ловушка с нитчато-сетчатой структурой, превышающая размер нейтрофила в несколько раз (рис. 1). Дополнительно рассчитывали **коэффициент захвата НВЛ** – отношение общего числа фиксированных в НВЛ бактерий, входящих в

пробиотик, к суммарному количеству НВЛ (облаковидных и нитевидных) в препарате.

Члены Этического комитета ФГБОУ ВО Омский государственный университет рассмотрели пакет документов и дали разрешение на проведение исследования, выполняемого в рамках научного проекта №23-25-10043 (грант РФФИ) конкурс №65 на тему «Вклад нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенез и прогноз первичной туберкулезной инфекции у детей на материалах региона с сохраняющейся заболеваемостью детским туберкулезом (Омская область)». Принято единогласно, выписка из протокола №5 от 28.04.2023.

Для статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA v 6.0. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в формате медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1 – Q3), минимального и максимального значения (Мин. – Макс.). При сравнении двух независимых групп наблюдений использовался U-тест Манна – Уитни, для качественных данных использован критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия в сравниваемых группах при достигнутом уровне статистической значимости менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты и их обсуждение.

*Содержание НВЛ и клеток раннего нетоза в препарате изолированных нейтрофилов после воздействия стимулятором нетоза у здоровых лиц и больных туберкулезом*

После воздействия стимулятора нетоза нейтрофилы всех исследуемых групп (1а, 1б, 2а, 2б) формировали облаковидные и нитевидные НВЛ (рис. 2). В группах больных туберкулезом (1а и 1б), как у детей, так и у взрослых, нейтрофилы после стимуляции формировали НВЛ интенсивнее, чем нейтрофилы контрольных групп (2а и 2б). В частности, в препарате нейтрофилов у детей больных туберкулезом (группа 1а) облаковидных ловушек (Me=12,6; Q1=9,3; Q3=14,8) было статистически значимо выше ( $p=0,0076$ ) относительно их доли в препарате контрольной (2а) группы (Me=4,9; Q1=4,3; Q3=7,2), а в группе взрослых, больных туберкулезом (группа 1б) доля облаковидных ловушек (Me=24,4; Q1=18,6; Q3=27,5) в препарате после стимуляции нейтрофилов была статистически значимо выше ( $p=0,00005$ ) относительно контрольной (2б) группы (Me=4,8; Q1=4,0; Q3=7,1) (рис. 2). После стимуляции нейтрофилы в 1а группе формировали нитевидные ловушки на 29,2% интенсивнее, чем нейтрофилы в группе 2а, медиана и межквартильный диапазон в этих группах составили Me=20,8 (Q1=16,5; Q3=21,6) и Me=16,1 (Q1=12,8; Q3=18,3) соответственно, а уровень статистической значимости различий ( $p$ ) – 0,0046 (рис. 2). Различий в содержании нитевидных НВЛ в препаратах нейтрофилов после стимуляции в группах 1б и 2б выявлено не было. Процент клеток раннего нетоза в препаратах больных туберкулезом детей (1а группа) и взрослых (1б группа) был статистически значимо выше, чем в соответствующих контрольных группах, уровень статистической

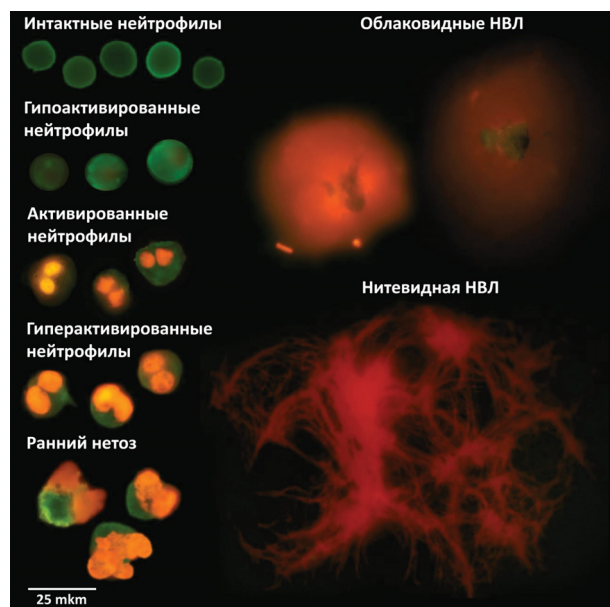


Рисунок 1. Примеры визуализируемых НВЛ и клеток разной степени активации в препарате изолированных нейтрофилов до стимуляции и после стимуляции пробиотиком.

Figure 1. Examples of visualized NETs and cells of different degrees of activation in a preparation of isolated neutrophils before stimulation and after probiotic stimulation.

значимости различий составил – 0,0291 и 0,0015 соответственно (рис. 2). Показатель «коэффициент захвата объектов на 1 сеть» не продемонстрировал статистически значимых различий между исследуемыми контрольными группами и группами больных туберкулёзом (рис. 2).

Таким образом, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек больных туберкулезом детей с первичным туберкулезным комплексом и взрослых была выше, чем у здоровых детей и взрослых.

#### Возрастные особенности формирования НВЛ

Выявлены возрастные особенности в формировании НВЛ нейтрофилами, как в контроле, так и в патологии. При сравнении содержания НВЛ в препарате нейтрофилов после воздействия стимулятора нетоза между детьми и взрослыми отмечались статистически значимые различия в содержании как облаковидных, так и нитевидных НВЛ (рис. 2). При сравнении групп 2а и 2б выявлено, что нейтрофилы здоровых детей (группа 2а) формировали нитевидные НВЛ статистически значимо ( $p=0,0002$ ) интенсивнее, чем нейтрофилы здоровых взрослых

волонтеров (2б группа), а при сравнении групп 1а и 1б выявлено, что после воздействия стимулятора нетоза доля нитевидных ловушек у детей больных туберкулёзом (группа 1а) была статистически значимо ( $p=0,0131$ ) выше, чем у взрослых больных туберкулёзом (группа 1б) (рис. 2). Нейтрофилы взрослых пациентов больных туберкулезом (группа 1б) статистически значимо ( $p=0,0188$ ) чаще формировали облаковидные НВЛ в сравнении с нейтрофилами детей больных туберкулезом (группа 1а) (рис. 2). Различий в содержании облаковидных НВЛ в препарате изолированной фракции нейтрофилов после стимуляции нейтрофилов в 2а и 2б группах не выявлено (рис. 2). Различий в содержании клеток раннего нетоза между группами детей и взрослых в препаратах здоровых лиц и больных туберкулёзом не было (рис. 2).

Таким образом, нейтрофилы взрослых пациентов больных туберкулезом легких чаще формировали облаковидные НВЛ, а нейтрофилы детей с первичным туберкулезным комплексом – чаще формировали нитевидные НВЛ (рис. 3). При этом особенность возрастной реактивности нейтрофилов

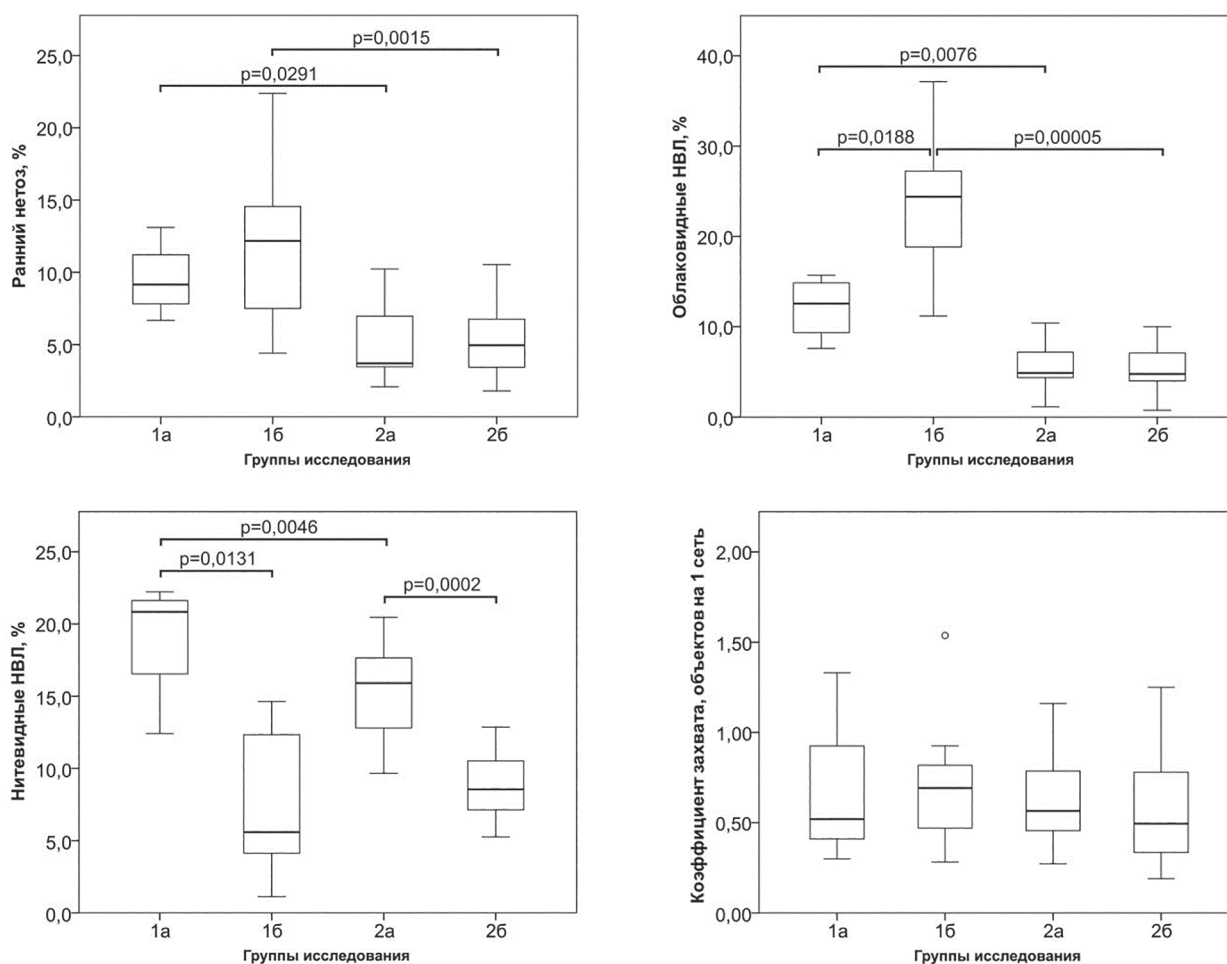


Рисунок 2. Доля клеток раннего нетоза, облаковидных НВЛ, нитевидных НВЛ и коэффициент захвата НВЛ после воздействия стимулятора нетоза в ex vivo препарате изолированной фракции нейтрофилов, выделенных из периферической крови больных туберкулёзом (детей и взрослых) и здоровых детей и взрослых

Figure 2. Proportion of early NETosis, cloudy NETs, filamentous NETs and NET capture ratio after exposure to NETosis stimulant in ex vivo preparation of isolated fraction of neutrophils isolated from peripheral blood of TB patients (children and adults) and healthy children and adults

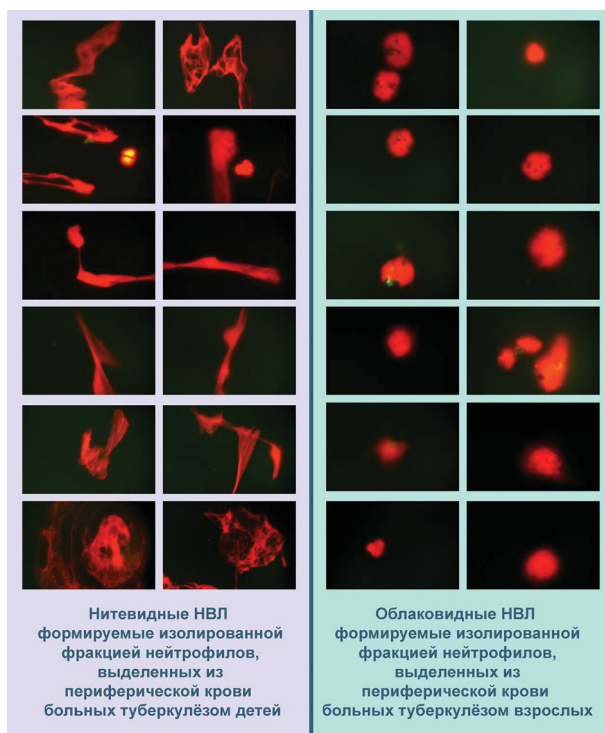


Рисунок 3. Примеры нитевидных НВЛ, преимущественно формируемых нейтрофилами детей с первичным туберкулезным комплексом и облаковидных НВЛ, преимущественно формируемых нейтрофилами взрослых больных туберкулезом

Figure 3. Examples of filamentous NETs predominantly formed by neutrophils of children with primary tuberculosis complex and cloudy NETs predominantly formed by neutrophils of adult TB patients

в норме заключалась в более интенсивной реакции нейтрофилов детей на стимулятор нетоза в контексте формирования нитевидных НВЛ в сравнении со здоровыми взрослыми волонтерами. Важно отметить, что и у детей, и у взрослых медиана доли облаковидных НВЛ в норме не превышала 5%.

*Содержание клеток в препарате изолированной нейтрофилов после воздействия стимулятора нетоза у здоровых лиц и больных туберкулезом*

В группах больных туберкулезом (1а и 1б группы) после стимуляции нейтрофилов снижалось процентное отношение интактных нейтрофилов в сравнении с процентом интактных нейтрофилов в препаратах контрольных групп (рис. 4). Так, в группе детей больных туберкулезом (группа 1а) интактных нейтрофилов ( $Me=43,2$ ;  $Q1=38,2$ ;  $Q3=45,6$ ) в препарате после стимуляции было статистически значимо меньше ( $p=0,0053$ ), чем в 2а группе ( $Me=54,9$ ;  $Q1=51,4$ ;  $Q3=58,3$ ). У взрослых пациентов с туберкулезом (1б группа) доля интактных нейтрофилов в препарате после стимуляции составила  $Me=40,3$  ( $Q1=34,2$ ;  $Q3=44,6$ ), что в сравнении с показателем 2б группы ( $Me=58,6$ ;  $Q1=50,9$ ;  $Q3=64,6$ ) было статистически значимо ниже ( $p=0,0001$ ) (рис. 4). После стимуляции в 1а и 1б группах значимо реже встречались гипоактивированные нейтрофилы в сравнении с контрольными группами (2а и 2б группы), уровень статистической значимости составил

у детей – 0,0109, а у взрослых – 0,0097 (рис. 4). Статистически значимых различий в содержании интактных и гипоактивированных нейтрофилов между взрослыми и детьми в контрольных группах и группах больных туберкулезом выявлено не было. В группе 2б ( $Me=12,3$ ;  $Q1=7,2$ ;  $Q3=17,6$ ) доля активированных нейтрофилов в препарате после стимуляции была статистически значимо выше ( $p=0,0377$ ) в сравнении с 2а группой ( $Me=7,3$ ;  $Q1=2,4$ ;  $Q3=10,4$ ) (рис. 4). После стимуляции изолированной фракции нейтрофилов доля гиперактивированных нейтрофилов в 1а группе была выше ( $p=0,0153$ ) в сравнении с 2а группой, и в 1б группе значимо выше ( $p=0,0023$ ) в сравнении с 2б группой. Статистически значимых различий в содержании гиперактивированных нейтрофилов между группами взрослых и детей в препарате после воздействия стимулятора нетоза выявлено не было (рис. 4).

Таким образом, возрастные особенности способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек характеризовались более выраженной реакцией нейтрофилов на стимулятор нетоза у детей в контрольной группе в сравнении с нейтрофилами, выделенными из крови в группе здоровых взрослых волонтеров – нейтрофилы детей интенсивнее, чем у взрослых, формировали нитевидные НВЛ. В группах больных туберкулезом легких детей и взрослых реакция нейтрофилов на стимулятор нетоза была диаметрально противоположной. Нейтрофилы детей с первичным туберкулезным комплексом, как и в контрольной группе, преимущественно формировали нитевидные НВЛ, но в большем количестве, а нейтрофилы взрослых с инфильтративной или очаговой формой с объемом поражения 2 и менее сегментов в основном формировали облаковидные НВЛ, тогда как у взрослых в контроле после стимуляции пробиотиком преобладали нитевидные НВЛ, а медиана доли облаковидных НВЛ была сопоставима с показателями контрольной группы детей и не превышала 5%.

Показано, что при туберкулезной инфекции в нейтрофильных лейкоцитах повышается генерация активных форм кислорода [15]. Данный процесс в первую очередь обусловлен активацией НАДФН-оксидазы [16]. Также имеются сведения об усиленной генерации митохондриального пула АФК в фагоцитировавших МБТ-макрофагах, что связано с усилением обратного транспорта электронов в ответ на воздействие  $TNF-\alpha$  [17]. Возможно, аналогичный процесс происходит и в нейтрофильных лейкоцитах. Известно, что активация НАДФН-оксидазы и генерация АФК являются ведущими событиями, которые необходимы для запуска суицидального и митохондриального механизмов нетоза [18]. Тем не менее, нетоз является высококонтролируемым процессом, результатом которого может быть гибель клетки или высвобождение внеклеточной ловушки. Эти оба процесса во многом зависят от стимулов, которые действуют на нейтрофил. Например, форбол-12-мирикат-13-ацетат или кристаллы холестерина, вызывают поздний (суицидальный) нетоз через АФК-зависимый механизм [19], а рецепторы комплемента, лиганды толл-подобных рецепторов 2 и 4



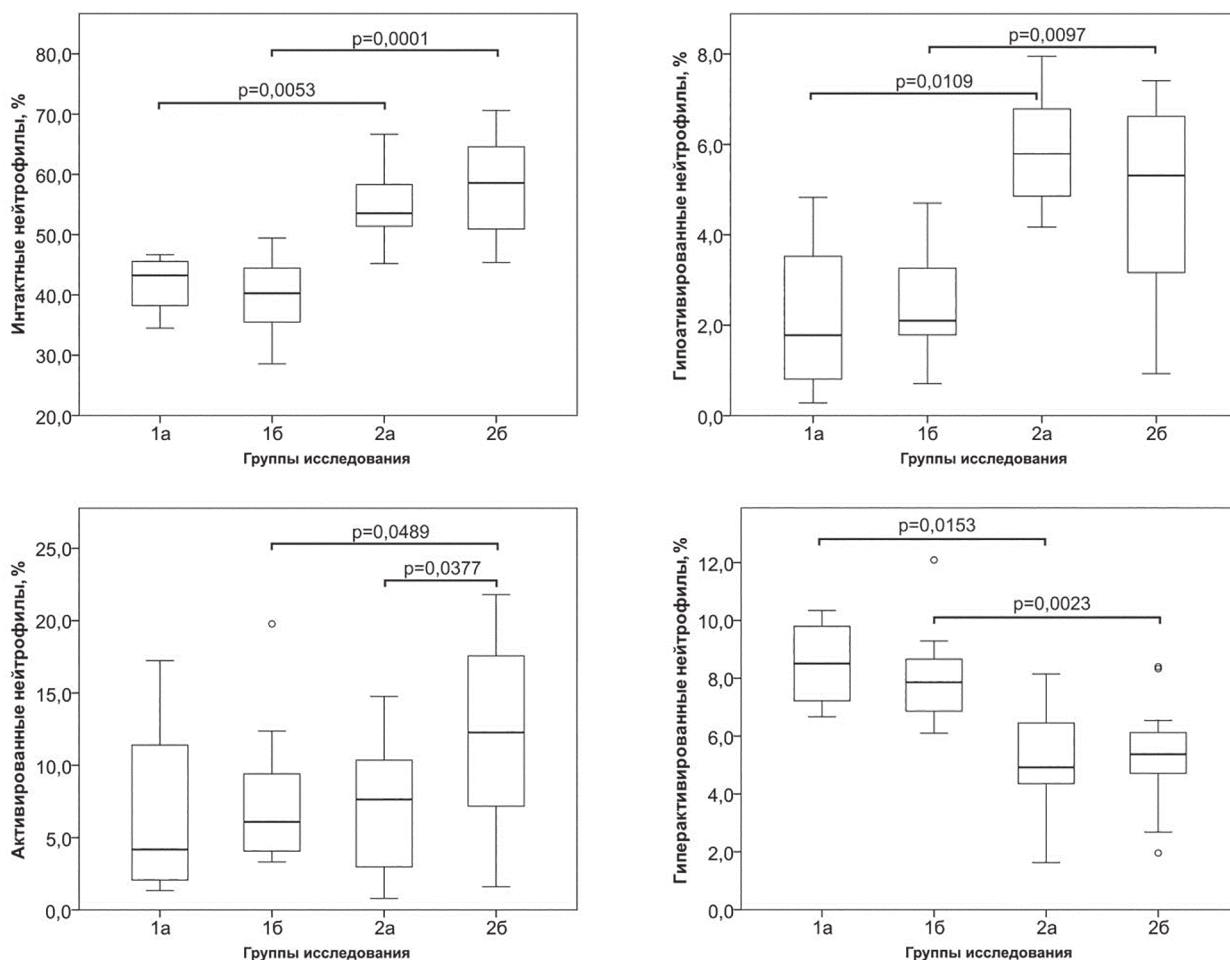


Рисунок 4. Доля интактных нейтрофилов и нейтрофилов разной степени активации после воздействия стимулятора нетоза в ex vivo препарате изолированной фракции нейтрофилов выделенных из периферической крови больных туберкулёзом (детей и взрослых) и здоровых детей и взрослых

Figure 4. Proportion of intact neutrophils and neutrophils of different degrees of activation after exposure to NETosis stimulant in ex vivo preparation of isolated fraction of neutrophils isolated from peripheral blood of TB patients (children and adults) and healthy children and adults

(TLR2/TLR4) или активированные TLR4 тромбоциты вызывают витальный нетоз через АФК-независимый механизм, но, в конечном итоге, оба процесса зависят от активации фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD4) [19, 20]. Ранее было показано, что с возрастом в сетчатке мыши снижается экспрессия и цитруллинирование как PAD2, так и PAD4. В частности, максимум активности PAD4 у мышей наблюдался через 2-4 недели после рождения (что соответствует возрасту детей у человека), быстро снижаясь в возрасте 6-8 недель, т.е. в возрасте, который соответствует возрасту взрослого человека [21]. Таким образом, можно предположить, что, вероятнее всего, активность PAD4, которая у детей выше в сравнении с взрослыми, определяет повышенную реактивность нейтрофила у детей в контексте формирования им НВЛ.

Тот факт, что нетоз может быть более выражен у детей, подтверждает исследование вызванной боррелиями и нейротропными вирусами патологии ЦНС у детей и взрослых. В этом исследовании показано, что активация нейтрофилов и выраженное

образование НВЛ происходят интенсивнее в образцах спинномозговой жидкости детей в сравнении с образцами взрослых [22]. В экспериментальном исследовании Colon D.F. с соавт. на мышах после моделирования сепсиса и ЛПС-индуцированной эндотоксемии определялся высокий уровень НВЛ, который у новорожденных мышей был значительно выше, чем у взрослых особей [23]. Более того, в сравнении с взрослыми мышами нетоз у новорожденных мышей сопровождался усилением выработки провоспалительных цитокинов и значительным повреждением органов, а повышение уровня НВЛ было связано с увеличением экспрессии PAD4 и усилением цитруллинирования гистона H3 в нейтрофилах [23].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что при туберкулезе у детей способность нейтрофила к формированию нитевидных НВЛ сохраняется. Однако у взрослых с ограниченным туберкулёзом легких (инфильтративная или очаговая форма с объемом поражения 2 и менее сегментов) без распада лёгочной ткани нейтрофилы при стиму-

ляции их *in vitro* формировали преимущественно не нитевидные НВЛ, а облаковидные. Облаковидные НВЛ в отличие от нитевидных характерны для иммунопатологических процессов [24], а значит, преобладание облаковидного нетоза над нитевидным у взрослых можно объяснить сочетанием незавершенного фагоцитоза, характерного для специфического воспаления при туберкулезе, со сниженной активностью PAD4.

**Выводы.** В совокупности полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженных процессах нетоза как у здоровых детей, так и у больных туберкулезом в сравнении с взрослыми соответствующих групп в ответ на воздействие стимулятора нетоза на изолированную фракцию нейтрофилов. Этот факт необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования индуцированного *in vitro* нетоза в норме и при туберкулезной инфекции.

**Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10043, <https://rscf.ru/project/23-25-10043/>

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002152
2. Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М., и др. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 67-75. [Yablonsky PK, Starshinova AA, Nazarenko MM, et al. Povyshenie jeffektivnosti lechenija bol'nyh tuberkulezom legkih s primeneniem novyh shem terapii [Increasing the efficiency of patients with pulmonary tuberculosis treatment with the use of new therapy regimens]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 15(2): 67-75. (In Russ.)]. DOI 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3
4. Denkinger CM, Kik SV, Cirillo DM, et al. Defining the needs for next generation assays for tuberculosis. *J Infect Dis*. 2015 Apr 1;211 Suppl 2(Suppl 2):S29-38. DOI: 10.1093/infdis/jiu821
5. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, et al. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis: Past Imperfect, Present Tense and Future Perfect? *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):1014-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000796
6. Liu HC, Gao YL, Li DF, et al. Value of Xpert MTB/RIF Using Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021 Mar 19;59(4):e02170-20. DOI: 10.1128/JCM.02170-20
7. Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon- $\gamma$  release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec;20(12):1457-1469. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30276-0
8. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin—past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Dec;66(3):273-80. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x
9. Tebruegge M, Clifford V, Curtis N. Interferon-gamma Release Assays Should Not Replace Tuberculin Skin Tests in Screening Programs for Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Aug;35(8):929. DOI: 10.1097/INF.0000000000001195
10. Pai M. Spectrum of latent tuberculosis - existing tests cannot resolve the underlying phenotypes. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Mar;8(3):242; author reply 242. DOI: 10.1038/nrmicro2236-c1
11. Kanchar A, Swaminathan S. Tuberculosis Control: WHO Perspective and Guidelines. *Indian J Pediatr*. 2019 Aug;86(8):703-706. DOI: 10.1007/s12098-019-02989-2
12. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А., и др. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 101-106. [Sabadash EV, Skorniakov SN, Pavlov VA, et al. Aktivnye formy kisloroda i vysokoaktivnye soedinenija azota lejkcitov krovi v mehanizmah zashhity i povrezhdenija pri tuberkuleze legkih [Reactive oxygen species and high-nitrogen compound in the mechanism of protection and damage in white blood cells in pulmonary tuberculosis]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2016; 60(4): 101-106. (In Russ.)].
13. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., и др. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 78-86. [Mordyk AV, Zolotov AN, Novikov DG, et al. Netozformirujushhaja sposobnost' nejtrofilov u pacientov s ogranichennym i rasprostranennym tuberkuleznym processom [NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2023; 101(3): 78-86. (In Russ.)]. DOI 10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86
14. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Н.А. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 20 с.: ил. – Текст: непосредственный. [Patent No 2768152 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Spособ obnaruzhenija nejtrofil'nyh vnekletochnyh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi [Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood preparation]: No. 2021129097: pending 06.10.2021: published 23.03.2022 / Novikov DG, Zolotov

- AN, Kirichenko NA, Mordyk AV; Applicant Omsk State Medical University. – 20 p.: fig. – Text: direct. (In Russ.)].
15. Yang S, Ouyang J, Lu Y, et al. A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Tuberculosis. *Front Immunol.* 2022 Feb 25;13:842858. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842858
  16. Nguyen GT, Green ER, Meccas J. Neutrophils to the ROScue: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Aug 25;7:373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373
  17. Roca FJ, Whitworth LJ, Prag HA, et al. Tumor necrosis factor induces pathogenic mitochondrial ROS in tuberculosis through reverse electron transport. *Science.* 2022 Jun 24;376(6600):eabh2841. DOI: 10.1126/science.abh2841
  18. Huang SU, O'Sullivan KM. The Expanding Role of Extracellular Traps in Inflammation and Autoimmunity: The New Players in Casting Dark Webs. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 30;23(7):3793. DOI: 10.3390/ijms23073793
  19. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017 Mar 7;23(3):279-287. DOI: 10.1038/nm.4294
  20. Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2010 Aug 30;207(9):1853-62. DOI: 10.1084/jem.20100239
  21. Hollingsworth TJ, Radic MZ, Beranova-Giorgianni S, et al. Murine Retinal Citrullination Declines With Age and is Mainly Dependent on Peptidyl Arginine Deiminase 4 (PAD4). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Aug 1;59(10):3808-3815. DOI: 10.1167/iovs.18-24118
  22. Appelgren D, Enocsson H, Skogman BH, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Cerebrospinal Fluid Samples from Children and Adults with Central Nervous System Infections. *Cells.* 2019 Dec 23;9(1):43. DOI: 10.3390/cells9010043
  23. Colón DF, Wanderley CW, Franchin M, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) exacerbate severity of infant sepsis. *Crit Care.* 2019 Apr 8;23(1):113. DOI: 10.1186/s13054-019-2407-8
  24. Yousefi S, Simon HU. NETosis - Does It Really Represent Nature's "Suicide Bomber"? *Front Immunol.* 2016 Aug 26;7:328. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00328

## ЛИПОКАЛИН СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

**САФИНА НЭЛЛЯ АХМЕТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2231-3716; канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, nellyasafina@mail.ru

**ЧИКАЕВ ВЯЧЕСЛАВ ФЕДОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4135-0387; докт. мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ХЭС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: prof.chikaev@gmail.com

**ПЕТУХОВ ДЕНИС МИХАЙЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5946-2950; врач-хирург, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: petuhoff@gmail.com

**БОНДАРЕВ ЮРИЙ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0003-8359-2741; канд. мед. наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением №3, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: hir\_otd\_3@mail.ru

**Реферат. Введение.** Острый панкреатит – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, уровень смертности при остром панкреатите тяжелой степени может достигать до 36–50%. Наиболее сложным является прогнозирование степени тяжести и клинического исхода ввиду ограниченности систем оценки и биохимических маркеров, которые продолжают активно изучаться. **Цель работы.** Изучить уровень сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести патологического процесса. **Материалы и методы.** В исследование было включено 68 пациентов с диагнозом острый панкреатит, проходивших лечение в стационаре городской больницы № 7 г. Казани в период с 2017 по 2019 год. Пациенты были стратифицированы по тяжести, полу и возрасту. В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых добровольцев, не имевших заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Материалом для исследования служили сыворотки больных острым панкреатитом и здоровых добровольцев. Забор крови у пациентов осуществляли при поступлении в стационар и перед выпиской. Уровень липокалина определяли методом ИФА с использованием набора «Human Lipocalin-2/NGAL ELISA» производства «BioVendor». Статистическая обработка полученных результатов проводилась при нормальном распределении данных. **Результаты исследования.** Исследование уровня липокалина в сыворотках больных острым панкреатитом показало значительное и достоверное превышение этого показателя у пациентов в сравнении со здоровыми добровольцами. Если у здоровых добровольцев этот показатель составил  $4,91 \pm 6,55$  нг/мл, то у пациентов уровень липокалина был  $78,19 \pm 89,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Исследование уровня сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом показало значительное и статистически достоверное превышение этого показателя по сравнению со здоровыми добровольцами. Наиболее высокие показатели уровня липокалина регистрировались у больных с острым панкреатитом тяжелой степени. Традиционная терапия приводила к снижению данного показателя при легкой, средней и тяжелой степени, хотя статистически достоверной разницы до и после лечения не наблюдалось.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, липокалин, прогнозирование.

**Для ссылки:** Сафина Н. А., Чикаев В. Ф., Петухов Д. М., Бондарев Ю. В. Липокалин сыворотки больных острым панкреатитом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С.46-51. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).46-51.

## SERUM LIPOCALIN IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**SAFINA NELLYA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2231-3716; Cand. sc. biol., Assistant Professor at the Department of Biochemistry & Clinical and Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University. 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: nellyasafina@mail.ru

**CHIKAEV VYACHESLAV F.**, ORCID ID: 0000-0002-4135-0387; Dr. sc. med., Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Surgery, Kazan State Medical University. 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: prof.chikaev@gmail.com

**PETUKHOV DENIS M.**, ORCID ID: 0000-0002-5946-2950), Surgeon, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: petuhoff@gmail.com

**BONDAREV YURIJ V.**, (ORCID ID: 0009-0003-8359-2741), Cand. sc. med., Surgeon, Head of the Department of Surgery 3, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: hir\_otd\_3@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Acute pancreatitis is a severe inflammatory disease of the pancreas. In case of severe acute pancreatitis, mortality rate reaches 36-50%. The most challenging issue is the prediction of its severity and clinical outcome due to the limitations of clinical scoring systems and biochemical markers, which are still being studied intensely. **Aim:** To study serum lipocalin levels in patients with acute pancreatitis of varying severity. **Materials and Methods.** Our study included 68 patients diagnosed with acute pancreatitis and treated in the inpatient facility of Kazan City Clinical Hospital 7 over the years 2017-2019. Patients were stratified by severity, gender, and age. As a comparison group, 20 healthy volunteers without any gastrointestinal issues were examined. Specimen to be studied were the sera of patients with acute pancreatitis and those of healthy volunteers. Blood was sampled from the patients upon admission to the hospital and before their discharge from it. Lipocalin levels were registered using BioVendor's Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kit. The findings were processed statistically at their normal distribution. **Results and Discussion.** Our study showed a significant excess of lipocalin levels in patients with acute pancreatitis as compared with healthy volunteers. In healthy volunteers this value varied within  $4.91 \pm 6.55$  ng/ml, while it was  $78.19 \pm 89.09$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) in acute pancreatitis patients. **Conclusions.** Our study of serum lipocalin in patients with acute pancreatitis

showed a significant and statistically reliable excess of this indicator as compared to healthy volunteers. The highest lipocalin levels were found in patients with severe acute pancreatitis. Conventional therapy reduced these levels in mild, moderate, and severe cases, although there was no statistically significant difference before and after treatment.

**Keywords:** pancreatic necrosis, lipocalin, prediction.

**For reference:** Safina NA, Chikhaev VF, Petukhov DM, Bondarev YuV. Serum lipocalin in patients with acute pancreatitis. The Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2023; 16(6): 46-51. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).46-51.

**Введение.** Острый панкреатит (ОП) – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое до сих пор остается значимой медико-социальной проблемой и входит в число самых распространенных патологий среди органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Уровень смертности при ОП тяжелой степени может достигать до 36–50% [1].

Прогрессирование ОП состоит из трех фаз: локального воспаления, генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Обширные исследования последних лет показали, что первые сутки после появления симптомов панкреатита имеют решающее значение для определения того, какие пациенты подвержены риску развития осложнений или смерти [2]. Этот период считается окном возможностей для выработки тактики лечения и проведения манипуляций для предотвращения панкреонекроза и развития полиорганной недостаточности.

Лечение ОП является сложной задачей, главным образом, из-за отсутствия ранних биохимических маркеров для прогнозирования степени тяжести и клинического исхода у этой группы пациентов. На сегодняшний день, ни одна из современных клинических систем оценки или биохимических маркеров не играет определяющей роли [3].

В настоящее время основными показателями в лабораторной диагностике острого панкреатита по-прежнему являются ферменты поджелудочной железы – амилазы, липазы, трипсиназы [4]. Среди потенциальных биомаркеров в последние годы рассматриваются фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и такие интерлейкины, как IL-1, IL-6, IL-8, а также прокальцитонин, эндотелин I [3].

В качестве возможного диагностического и/или прогностического показателя предлагается использовать липокалин-2 (LCN2) также известного как липокалин, связанный с нейтрофильной желатиной (NGAL), который относится к семейству липокалинов – секретируемых транспортных белков [5].

Липокалин привлек внимание ученых, как маркер воспаления. В норме биологические жидкости содержат липокалин не более 20 нг/мл. NGAL обнаружен в незначительных количествах в почках, легких, кишечнике, поджелудочной железе, однако, в условиях воспаления его экспрессия в этих тканях значительно повышается. Высокие концентрации NGAL в моче и сыворотке крови показаны при острой почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваниях, раке, сепсисе, воспалении кишечника и остром панкреатите [6,7, 8, 9]. Он высвобождается также из активированных нейтрофилов в местах инфекции и воспаления, где функционирует путем секвестрации бактериальных железосвязывающих белков, называемых сидерофорами [10]. По этому

механизму NGAL ведет себя как бактериостатический агент при острых инфекциях.

Некоторые литературные данные свидетельствуют, что концентрация сывороточного липокалина значительно повышается в первые 24 часа после появления первых симптомов острого панкреатита и его уровень тесно коррелирует с тяжестью заболевания [9]. Однако, эти данные немногочисленны и противоречивы.

**Цель исследования.** Изучить уровень сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести патологического процесса.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 68 пациентов с диагнозом острый панкреатит, проходивших лечение в стационаре городской больницы № 7 г. Казани в период с 2017 по 2019 год. Тяжесть панкреатита оценивали комплексно по характеру перипанкреатического скопления жидкости согласно критериям, предложенным международным консенсусом [11] и по данным компьютерной томографии (КТ) оценивали по шкале Balthazar [12]. В группу вошли больные: 22 – легкой степени тяжести (отечный панкреатит), что соответствует по Balthazar классу А и В, 37 – средней (асептический панкреонекроз), соответствует классу С и D, и 9 – тяжелой степени тяжести, класс Е (инфицированный панкреонекроз) с поражением 4–6 баллов. Гендерное распределение было в пользу мужчины – 43 (63,2%), женщины – 25 (36,8,3%); средний возраст составил 49±12,0.

В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых добровольцев, не имевших заболеваний органов ЖКТ.

Материалом для исследования служили сыворотки больных острым панкреатитом и здоровых добровольцев.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГКБ№7 г. Казани. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови у пациентов осуществляли при поступлении в стационар и перед выпиской. Сыворотки пациентов разливались по аликвотам и хранились при температуре –20°C. Перед исследованием сыворотки размораживали, центрифугировали при 10 000 об/мин. в течение 15 минут.

Уровень липокалина определяли методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) с использованием набора «Human Lipocalin-2/NGAL ELISA» производства «BioVendor».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS при нормальном распределении данных в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения. Описание данных, имеющих небольшую

выборку, результаты представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], где Me- медиана, Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили соответственно. Парное сравнение двух независимых величин проводили с использованием критерия Стьюдента, при сравнении двух зависимых величин – критерий Уилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Исследование уровня NGAL в сыворотках больных острым панкреатитом показало значительное и достоверное превышение этого показателя у пациентов в сравнении со здоровыми добровольцами. Если у здоровых добровольцев этот показатель составил  $4,91 \pm 6,55$  нг/мл, то у пациентов уровень NGAL был  $78,19 \pm 89,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Анализ уровня NGAL отдельно у пациентов различной степени тяжести патологического процесса показал, что во всех группах наблюдалось превышение этого показателя по сравнению с нормой, во всех случаях он носил статистически достоверную разницу ( $P < 0,05$ , таблица 2). Наиболее высокие показатели регистрировались у пациентов тяжелой степени тяжести как в сравнении со здоровыми, так и в сравнении с пациентами средней и легкой степени тяжести. При этом, не выявлено достоверной

Таблица 1  
Уровень NGAL у больных с острым панкреатитом в сравнении со здоровыми добровольцами

Table 1  
NGAL level in patients with acute pancreatitis compared with healthy subjects

Обследуемые группы	Уровень NGAL (нг/мл)	P
Острый панкреатит (n=46)	$78,19 \pm 89,09$	$< 0,05$
Здоровые (n=20)	$4,91 \pm 6,55$	

разницы в уровне NGAL между пациентами легкой и средней степени тяжести.

У части пациентов (n=20) уровень NGAL исследовали как до, так и после проведенной терапии; пробы забирали при поступлении в стационар и при выписке. Результаты показали, что во всех группах (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) имелась тенденция к снижению данного показателя, о чем свидетельствует линия тренда на рисунке 1, однако, ни в одном случае не выявлено достоверных различий в уровне NGAL до и после лечения (таблица 3).

Таблица 2  
Уровень NGAL у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести в сравнении между собой и со здоровыми добровольцами

Table 2  
NGAL level in patients with acute pancreatitis of different severity compared with healthy subjects

Обследуемые группы		Уровень NGAL(нг/мл)	P-сравнение между группами
Степень тяжести	Легкая <sup>1</sup> n=12	$52,89 \pm 35,95$	$P^{1,4} < 0,05$ $P^{1,2} > 0,05$ $P^{1,3} < 0,05$
	Средняя <sup>2</sup> n=20	$59,19 \pm 51,17$	$P^{2,4} < 0,05$ $P^{2,3} < 0,05$
	Тяжелая <sup>3</sup> n=14	$140,96 \pm 102,99$	$P^{3,4} < 0,05$
Здоровые <sup>4</sup> (n=20)		$4,91 \pm 6,55$	

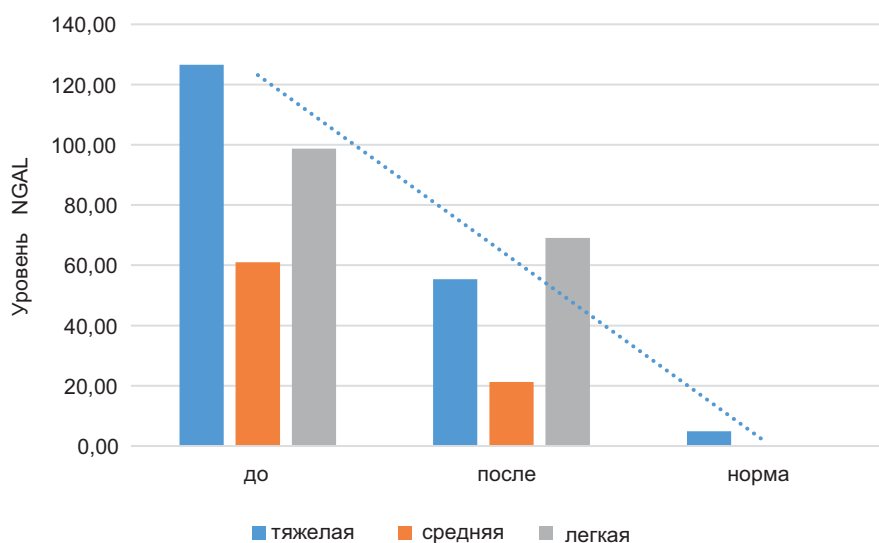


Рисунок 1. Сывороточный NGAL в группах острого панкреатита различной степени тяжести до и после проведенной терапии в сравнении с нормой

Fig. 1. Serum NGAL in acute pancreatitis groups of different severity before and after therapy compared with normal

## Уровень NGAL у пациентов различной степени тяжести до и после проведенной терапии

Table 3

## NGAL levels in acute pancreatitis groups of different severity before and after therapy

Исследуемые группы		Уровень NGAL (нг/мл)	P
Контрольная группа		2,18 [2,18;4,95]	
Легкая степень n=6	До лечения	45,44 [12,89;122,28]	P <sup>1</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	57,97 [40,73;92,7]	
Средняя степень n=8	До лечения	34,75 [19,81;62,59]	P <sup>1</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	20,91 [10,37;30,94]	
Тяжелая степень n=6	До лечения	61,81 [40,73;92,77]	P <sup>1,3</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	47,35 [15,97;92,19]	

P<sup>1</sup> – сравнение показателей до и после лечения,

P<sup>2</sup> – сравнение со здоровыми

**Обсуждение полученных результатов.** При поступлении пациентов в стационар с предварительным диагнозом ОП всегда возникает вопрос точной диагностики и выбора правильной тактики лечения. В большинстве случаев ОП протекает в легкой форме, однако, существует проблема возникновения тяжелых осложнений, которые могут привести к развитию системного воспаления (СИРС), полиорганной недостаточности и летальному исходу. Прогнозирование тяжести ОП, диагностика повреждения протока поджелудочной железы в течение 24–72 часов позволяет выбрать соответствующую медицинскую помощь для снижения развития и исхода тяжелых осложнений [13]. В настоящее время для этого используются клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Среди лабораторных показателей в настоящее время «золотым стандартом» в диагностике ОП является уровень сывороточной амилазы и липазы, а также появление трипсиногена-2 в моче [14]. Диагноз ОП ставится только тогда, когда уровни амилазы или липазы в три раза превышают верхнюю границу нормы; уровень трипсиногена-2 в моче более 50 нг/мл также считается признаком острого панкреатита. Однако, данные литературы свидетельствуют, что примерно у четверти людей с острым панкреатитом не удается диагностировать острый панкреатит с помощью данных тестов. Примерно у 1 из 10 пациентов без острого панкреатита с помощью этих тестов может быть ошибочно диагностирован ОП, и диагностическая эффективность этих тестов с течением времени снижается [4]. Это обстоятельство диктует необходимость поиска новых биомаркеров, способных, в сочетании с другими показателями, диагностировать ОП и предсказать клинический исход данной патологии.

В этой связи большой интерес представляют исследования, посвященные участию факторов воспаления, которые могут быть предикторами осложнений ОП.

Одним из таких факторов является NGAL - гликопротеин массой 24 кДа, относящийся к суперсемейству липокалинов. Он принимает участие в различ-

ных физиологических и патологических процессах, включая гомеостаз железа, воспаление, микробную инфекцию, органогенез, нейродегенерацию и онкогенез [6-10]. Широкая экспрессия NGAL в различных тканях и типах клеток делают его потенциально пригодным как в качестве диагностического биомаркера, так и в качестве прогностического индикатора для ряда заболеваний.

Учитывая представленные литературные данные, нами была поставлена цель исследовать уровень NGAL у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести и оценить влияние традиционной терапии на этот показатель.

В ходе наших исследований мы выявили значительную и статистически достоверную разницу в уровне сывороточного NGAL у пациентов с ОП по сравнению со здоровыми добровольцами (P<0,05).

Сравнительный анализ уровня сывороточного NGAL у пациентов с различной степенью тяжести также показал значительное и статистически достоверное превышение этого показателя в группе тяжелых больных по сравнению с больными легкой и средней степени тяжести (P <0,05), а также по сравнению с нормой (P <0,05). При этом, уровень NGAL был практически одинаков в группах легкой и средней степени тяжести (P>0,05), но был выше по сравнению со здоровыми (P <0,05).

Это хорошо согласуется с данными Subhankar Chakraborty: в их исследовании уровни NGAL в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением ОП были значительно выше, чем у пациентов с легким течением и здоровыми добровольцами [9].

Как свидетельствуют некоторые литературные данные, большую роль в интерпретации данных по уровню NGAL при ОП играет временной ход воспалительных изменений: наиболее значимая разница наблюдается в первые 24–48 часов, после 72 часов после первого приступа уровень NGAL снижается, как продемонстрировано на моделях животных [9]. У пациентов с ОП большую трудность представляет определить динамику биомаркеров, главным образом, из-за временного лага между появлением симптомов и первым обращением пациента в клинику.

В ходе наших исследований, согласно опросу, все пациенты были доставлены в стационар в первые 48 часов после возникновения первых симптомов, поэтому, вероятно, была получена статистически достоверная разница в группах тяжелой и легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также по сравнению со здоровыми добровольцами.

У части пациентов всех трех групп нами были исследованы уровни сывороточного NGAL как до лечения, так и перед выпиской. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, нами не установлено статистически достоверной разницы в уровне NGAL между первым и вторым забором, хотя тенденция к снижению данного показателя имела (рисунок 1). Интересно отметить, что при анализе индивидуальных изменений мы выявили значительное снижение данного показателя у тех пациентов, которые первоначально имели достаточно высокие уровни NGAL; при умеренно повышенных уровнях лечение не приводило к значимому снижению уровня NGAL.

Хотя патофизиология воспалительного ответа при ОП до конца не изучена, в настоящее время признано, что инициирующим событием является преждевременная активация пищеварительных ферментов в ацинарных клетках поджелудочной железы, что приводит к ее локальному повреждению. На ранних стадиях ОП развивается местная воспалительная реакция, которая запускает высвобождение провоспалительных медиаторов, активацию макрофагов в ацинарных клетках и привлечение нейтрофилов [15]. Предполагается, что источником NGAL на ранних стадиях ОП могут быть нейтрофилы, которые секретируют его под действием таких цитокинов, как IL-1, TNF. Начальное повышение уровня сывороточного NGAL при ОП может быть связано со спасением ацинарных клеток поджелудочной железы от окислительного стресса. По-видимому, NGAL обеспечивает регенерацию ацинарных клеток в фазе разрешения на ранних стадиях повреждения поджелудочной железы [16].

Известно, что заболеваемость и смертность при остром панкреатите тяжелой степени тяжести делятся на две фазы: ранняя фаза, характеризующаяся синдромом системного воспалительного ответа, который может привести к полиорганной недостаточности в течение первой недели, и поздняя фаза, характеризующаяся инфекционными осложнениями, некрозом поджелудочной железы, который обычно развивается после первых 2 недель болезни [14]. Поэтому источником липокалина в длительном периоде могут быть не только активированные нейтрофилы и макрофаги, но и органы, затронутые осложнением – легкие, почки, кишечник и др.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ОП при любой степени тяжести сопровождается значительным повышением уровня сывороточного NGAL. Наиболее высокие значения этого показателя регистрировались у пациентов с ОП тяжелой степени, что, по-видимому, поможет дифференцировать легкую и тяжелую

формы ОП. Впрочем, необходимы дальнейшие исследования.

**Заключение.** Исследование уровня сывороточного NGAL у пациентов с острым панкреатитом показало значительное и статистически достоверное превышение этого показателя по сравнению со здоровыми добровольцами. Наиболее высокие показатели уровня NGAL регистрировались у больных с ОП тяжелой степени. Традиционная терапия приводила к снижению данного показателя при легкой, средней и тяжелой степени, хотя статистически достоверной разницы до и после лечения не наблюдалось.

Таким образом, полученные нами данные, а также данные литературы свидетельствуют о перспективности исследования липокалина при остром панкреатите.

*Прозрачность исследования.* Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.* Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. PLoS One. 2016;11(10):e0165309. DOI: 10.1371/journal.pone.0165309
2. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg. 2019;14:27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0
3. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhao JG. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. Int J Mol Sci. 2020;21(1):338. DOI: 10.3390/ijms21010338
4. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD012010. DOI: 10.1002/14651858.CD012010.pub2
5. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengelov H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. Blood. 1994;83(3):799-807.
6. Li D, Li H, Bauer C, et al. Lipocalin-2 Variants and Their Relationship With Cardio-Renal Risk Factors. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:781763. DOI: 10.3389/fendo.2021.781763
7. Wei CT, Tsai IT, Wu CC, et al. Elevated plasma level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with breast cancer. Int J Med Sci. 2021;18(12):2689-2696. DOI: 10.7150/ijms.58789
8. Lu F, Inoue K, Kato J, Minamishima S, Morisaki H. Functions and regulation of lipocalin-2 in gut-origin sepsis: a narrative review. Crit Care. 2019;23(1):269. DOI: 10.1186/s13054-019-2550-2



9. Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2050-2059. DOI: 10.1038/ajg.2010.23
10. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002;10(5):1033-1043. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00708-6
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
12. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603-613. DOI: 10.1148/radiol.2233010680
13. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В. и др. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2021. – Т. 26, №2. – С. 15-24. [Dyuzheva TG, Shefer AV, Dzhus EV. Diagnostika povrezhdeniya protoka podzheludochnoj zhelezy pri ostrom pankreatite [Diagnosis of damage to the pancreatic duct in acute pancreatitis]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii [Annals of surgical hepatology].* 2021; 26: 15-24. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-15-24
14. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):69. DOI: 10.21037/atm-20-4802
15. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-959. DOI: 10.12688/f1000research.14244.2
16. Bhatia R, Muniyan S, Thompson CM, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Protects Acinar Cells From Cerulein-Induced Damage During Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2020;49(10):1297-1306. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001690

## АНАЛИЗ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОГО ТРАВМАТИЗМА НА ОБЩЕСТВЕННОМ ТРАНСПОРТЕ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН ЗА 2018-2022 гг.

**ТИМЕРЗЯНОВ МАРАТ ИСМАГИЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3918-8832; докт. мед. наук, доцент, начальник ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 31а; заведующий кафедрой профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

**ДЕЛЯН АРТУР МАРКОСОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2328-7679; главный врач ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, г.Казань, ул.Маршала Чуйкова, д.54; ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: gkb7@bk.ru

**ХАЙРУТДИНОВ НАИЛЬ НУРУЛЛОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0000-1607-0327; подполковник полиции, начальник отдела информационного обеспечения управления ГИБДД МВД по Республике Татарстан, Россия, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 5; e-mail: nail-hai@rambler.ru

**ШАРАФУТДИНОВА АДЕЛИЯ РАДИКОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2637-9982; заведующая отделом судебно-медицинской экспертизы трупов ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 31а; e-mail: Adel.Sharafutdinova@tatar.ru

**Реферат. Введение.** Дорожно-транспортные происшествия с участием транспортных средств, осуществляющих пассажирские перевозки, характеризуются высокой тяжестью последствий и, как правило, вызывают широкий общественный резонанс. Крупные аварии с участием общественного транспорта происходят нечасто, но всегда характеризуются большим количеством пострадавших – раненых и погибших. **Цель** настоящего исследования – изучение степени дорожно-транспортного травматизма с участием транспортных средств, осуществляющих пассажирские перевозки (автобус, троллейбус, трамвай). **Материалы и методы исследования.** Исследование опиралось на сведения федерального статистического наблюдения о дорожно-транспортных происшествиях с участием автомобильного и общественного транспорта общего пользования по Республике Татарстан за период с 2018 по 2022 гг. Были использованы методы обобщения, количественного, качественного и сравнительного анализа. Для анализа данных применялся метод математического моделирования с использованием вычислительных средств электронного пакета MS Excel. **Результаты и их обсуждение.** Острой проблемой современного общества является недостаточно эффективное обеспечение безопасности пассажирских перевозок, что приводит к увеличению дорожно-транспортных происшествий и травматизму на дорогах. Перевозка пассажиров городским общественным транспортом является одной из важнейших отраслей республиканского хозяйства. Вопросы обеспечения безопасности дорожного движения являются приоритетными во многих стратегических и программных документах социально-экономического развития республики. Одним из ключевых в сфере обеспечения безопасности на дорогах является человеческий фактор. Самыми частыми причинами таких дорожно-транспортных происшествий являются нарушение скоростного режима, невнимательность и халатность водителя. Несоблюдение водителями режима труда и отдыха приводят в результате к катастрофам и человеческим жертвам. Необходимо повышение осведомленности пассажиров о правилах безопасности и процедурах эвакуации в случае чрезвычайного происшествия. **Выводы.** В организации дорожного движения все еще имеются серьезные недостатки, приводящие к происшествиям с большим количеством погибших и раненых. Осуществление мероприятий по предотвращению дорожно-транспортных происшествий поможет повысить уровень обеспечения безопасности на дорогах и значительно сократить количество аварий.

**Ключевые слова:** дорожно-транспортные происшествия, общественный транспорт, участники дорожно-транспортных происшествий, регулярные перевозки, дорожно-транспортный травматизм, Республика Татарстан.

**Для ссылки:** Тимерзянов М.И., Делян А.М., Хайрутдинов Н.Н., Шарафутдинова А.Р. Анализ дорожно-транспортного травматизма на общественном транспорте в Республике Татарстан за 2018-2022 гг. // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16. вып.6. – С. 52-58. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).52-58.

## ANALYSIS OF ROAD TRAFFIC INJURIES ON PUBLIC TRANSPORT IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN OVER THE YEARS 2018-2022

**TIMERZYANOV MARAT I.**, ORCID ID: 0000-0003-3918-8832, Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Republic's Forensic Examination Office at the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 31a Siberian Route str., 420029 Kazan, Russia; Head of the Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str, 420008 Kazan, Russia, e-mail: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

**DELYAN ARTUR M.**, ORCID ID: 0000-0002-2328-7679; Chief Physician, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia, e-mail: gkb7@bk.ru

**KHAIRUTDINOV NAIL N.**, ORCID ID: 0009-0000-1607-0327; Police Lieutenant Colonel, Head of the Information Activities Office, Traffic Police Department of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, 5 Orenburg Route str., 420059 Kazan, Russia, e-mail: nail-hai@rambler.ru

**Report. Introduction.** Road traffic accidents involving passenger transport vehicles are characterized by highly severe consequences and usually cause massive public outcry. Major accidents involving public transport occur infrequently, but they are always characterized by many victims, injured and dead. **Aim** of this paper is to study the injury degree of road traffic accidents involving passenger transport vehicles, such as buses, trolleybuses, or trams. **Materials and Methods.** The study is based on the data made available via the federal statistical observation over road accidents involving motor and public transport in the Republic of Tatarstan over the years 2018-2022. For this purpose, we used generalization methods and quantitative, qualitative, and comparative analysis techniques. Mathematical simulation techniques were used to analyze the data with the computational tools of the MS Excel electronic package. Необходимо повышение осведомленности пассажиров о правилах безопасности и процедурах эвакуации в случае чрезвычайного происшествия. **Results and Discussion.** An acute problem of modern society is the lack of effectively ensuring passenger transport safety, which leads to more frequent road accidents and injuries on the roads. Transporting passengers by urban public transport is one of the most important industries in the economy of the Republic of Tatarstan. Road safety issues are a priority in many strategic and program documents of the socio-economic development of the Republic. Human factor is one of the key factors in ensuring road safety. The most common causes of such accidents are speed limit violations and drivers' inattention and negligence. Eventually, drivers' failure to comply with the work-rest ratio leads to accidents and loss of life. There is a need for raising passengers' awareness of safety rules and emergency evacuation procedures. **Conclusions.** There are still serious shortcomings in traffic management, leading to accidents with many dead and injured. Implementing measures aimed at preventing road accidents will help enhance road safety and significantly reduce the number of accidents.

**Keywords:** road accidents, public transport, parties involved in a traffic collision, regular transport, traffic injuries, Republic of Tatarstan

**For reference:** Timerzyanov MI, Delyan AM, Khairutdinov NN, Sharafutdinova AR. Analysis of road traffic injuries on public transport in the Republic of Tatarstan for 2018-2022. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2023; 16(6): 52-58. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).52-58.

**Введение.** Проблема обеспечения безопасности дорожного движения при осуществлении пассажирских перевозок от года к году не теряет своей актуальности. Дорожно-транспортные происшествия (далее – ДТП) с участием транспортных средств, осуществляющих пассажирские перевозки, характеризуются высокой тяжестью последствий и, как правило, вызывают широкий общественный резонанс. Крупные аварии с участием общественного транспорта происходят нечасто, но всегда характеризуются большим количеством пострадавших – раненых и погибших [2,3,4,5]. Так, например, в ночь на 2 июля 2017 г. в 9 км от г.Зайнска произошло дорожно-транспортное происшествие с участием грузового автомобиля «КАМАЗ» и пассажирского автобуса «Неоплан». Автобус, следовавший по маршруту Самара – Ижевск, столкнулся с грузовиком, опрокинулся на проезжую часть и загорелся. В результате данной чрезвычайной ситуации погибло 14 человек в возрасте от 1 года до 78 лет (в том числе 4 несовершеннолетних), еще 16 было ранено [1].

Интенсивность дорожного движения в России за последние десятилетия выросла кратно, численность транспортных средств увеличилась на несколько порядков, при этом городская инфраструктура не везде и не всегда поспевает за новыми реалиями, дороги не соответствуют возросшему транспортному потоку, что создает предпосылки для возникновения ДТП, включая те, в которых участвует общественный транспорт. К числу опасных факторов дорожного травматизма можно отнести также недостаточное количество дорог, неудовлетворительное качество дорожного покрытия, отсутствие разделительных полос, неправильную организацию дорожного движения, отсутствие дорожных знаков, светофоров и др. [6,7].

Помимо этого, особую опасность представляют неправильные действия водителей общественного транспорта, такие как превышение скорости, нарушение правил перевозки пассажиров, усталость и другие нарушения. Это может привести к серьезным последствиям для всех участников дорожного движения.

Статистические данные из открытых источников свидетельствуют о значительном числе дорожно-транспортных происшествий с участием общественного транспорта. Так, в 2019 г. в Российской Федерации произошло более 12 тысяч ДТП с участием автобусов и троллейбусов, в результате которых погибли 300 человек, а около 1,5 тысяч получили травмы различной степени тяжести [5].

В связи с этим, научные исследования, посвященные анализу различных аспектов дорожно-транспортного травматизма, являются востребованными для специалистов в области общественного здравоохранения, их результаты имеют прямое практическое применение и могут способствовать спасению жизней и снижению количества дорожно-транспортных происшествий. Исследования в этой области также помогают формировать правовую базу и политику в сфере дорожной безопасности.

#### **Цель исследования.**

Целью настоящего исследования стало изучение степени дорожно-транспортного травматизма с участием транспортных средств, осуществляющих пассажирские перевозки (автобус, троллейбус, трамвай).

#### **Материал и методы.**

Исследование опиралось на сведения федерального статистического наблюдения о дорожно-транспортных происшествиях с участием автомобильного и общественного транспорта общего пользования

[1,5,10,11] по Республике Татарстан за период с 2018 по 2022 гг. В исследовании были применены метод обобщения, метод количественного, качественного и сравнительного анализа, сопоставительный метод. Для анализа данных применялся метод математического моделирования с использованием вычислительных средств электронного пакета MS Excel.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Безопасность дорожного движения характеризуется сложным комплексом взаимодействия водителя, автомобиля, дороги, окружающей среды и других участников движения. Автобус всегда считался более или менее надежным в отношении безопасности автотранспортом. Ежегодная статистика подтверждает, что столкновения рейсовых автобусов действительно, минимальны, в сравнении с другим транспортом. Однако если подобное случается, число жертв бывает очень велико. Особенно печальны цифры, приводимые в отношении инцидентов с пассажирскими рейсовыми автобусами.

Всего за период с 2018 по 2022 гг. в Республике Татарстан произошло 20204 дорожно-транспортных происшествий, из них 799 с участием автомобильного транспорта, осуществляющего автобусные перевозки, 142 – ДТП с участием троллейбусов и 122 – ДТП с участием трамваев, что составляет 3,9%, 0,7% и 0,6% соответственно. Согласно исследованию нескольких страховых компаний в тройку городов, в которых чаще всего происходят аварии на дорогах с участием общественного транспорта заняли по итогам 2022 года - Москва (37,5%), Новосибирск (13,2%) и Ставрополь (7,6%). Казань (6,9%) на четвертом месте [4,6,8].

Для ДТП характерны, как правило, сочетанные и комбинированные травмы. Чаще всего это травмы головы (черепно-мозговая травма, раны, ушибы, ссадины), также наиболее часты травмы нижних конечностей (ушибы, переломы, рваные раны), на третьем месте – травмы верхних конечностей. Если говорить о травмах позвоночника, то чаще травмируются грудной и шейный отделы, часты переломы костей таза. У пострадавших в ДТП может развиваться болевой шок, наблюдаться сочетание открытых и закрытых кровотечений. У пострадавших пассажиров наиболее распространены ушибы – как правило, они фиксируют синяки и ссадины мягких тканей. Далее идут сотрясения и переломы. Реже встречаются тяжелые травмы со сложными переломами, например, костей бедра. В основном вред здоровью наступает при резких торможениях автобуса, когда водитель хочет избежать ДТП. Если столкновение все же происходит, тяжесть травм возрастает пропорционально серьезности аварии. Кроме того, нужно отметить, что дорожно-транспортное происшествие всегда выступает как мощный стрессовый фактор, влияющее на психологическое состояние человека, социальную и профессиональную адаптацию. Зачастую психологическое состояние пострадавшего в ДТП переходит в затяжную глубокую депрессию и требует вмешательства врача-психиатра [4,5,6,8].

В *табл. 1* представлена информация о дорожно-транспортных происшествиях с участием

автомобильного транспорта общего пользования в Республике Татарстан за период с 2018 по 2022 годы. Информация разделена на несколько категорий, включая ДТП с участием автомобильного транспорта общего пользования, осуществляющего автобусные перевозки, регулярные перевозки в городском сообщении, регулярные перевозки в пригородном сообщении, перевозки в городском сообщении по заказам, регулярные перевозки в междугородном (международном) сообщении, ДТП с участием троллейбусов и ДТП с участием трамваев. Можно сразу отметить, что в ДТП с участием общественного транспорта бывает сравнительно немного смертельных исходов, но весьма значительно число раненых, а значит, во многих случаях, это потеря трудоспособности на длительное время, расходы на лечение, возможная инвалидизация участников ДТП.

Обращают на себя внимание цифры за 2021 и 2022 год: в 2021 г. отмечается значительное снижение показателей ДТП с участием регулярного автобусного транспорта и кратный, взрывной рост этих же показателей в 2022 г.

Причинами дорожно-транспортных происшествий в большинстве случаев становятся усталость и утрата концентрации водителем. Большая часть таких происшествий происходят при засыпании водителя за рулем от усталости, и тяжелый автобус становится неуправляемым. Кроме того, иногда пассажир оказывается пострадавшим по своей собственной вине, поскольку не соблюдал правила пользования данным видом транспорта. Например, не воспользовался поручнем и потерял равновесие во время поворота. Или пассажир во время движения опирался на дверь и упал при ее открытии на остановке. Бывают случаи, когда травма получена пассажиром по вине водителя: например, водитель допустил превышение скорости и применил резкое торможение, в результате чего гражданин упал и получил сильный ушиб [9,10,12].

*Табл. 2* иллюстрирует статистические данные о ДТП с участием общественного транспорта в разрезе различных видов перевозок. Очевидно, что наибольшее число ДТП, происходящих с участием общественного транспорта, приходится на долю автобусов регулярного городского сообщения. Общее количество таких ДТП за 5 лет, в период с 2018 по 2022 гг. составило 725 случаев, в них погибло 23 и ранено 904 человека, 1 пассажир погиб, 671 ранен [2].

На 2 месте – регулярные перевозки в городском сообщении с высадкой пассажиров в любом не запрещенном правилами дорожного движения месте, таких происшествий за 5 лет произошло 688, в них погибло 13 человек и ранено 842, из них погибших пассажиров – 1, раненых – 629.

3 место занимают происшествия с участием троллейбусов – 142 ДТП, погибших нет, 183 ранено, из них пассажиров – 126. На четвертом – ДТП с участием трамваев: 122 происшествия, 10 человек погибло, среди погибших пассажиров нет, 147 ранено, из них 70 пассажиров.

Дорожно-транспортные происшествия с участием автомобильного транспорта общего пользования в Республике Татарстан за период 2018 – 2022 г.г.

Road traffic accidents involving public motor vehicles in the Republic of Tatarstan for the period 2018 – 2022

	2018	2019	2020	2021	2022
ДТП с участием автомобильного транспорта общего пользования осуществляющего автобусные перевозки					
Всего ДТП:	154	155	133	95	262
из них <b>погибло</b> всего,	6	3	3	3	16
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	1	-	-	1	-
<b>ранено</b>	220	207	146	119	324
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	149	147	119	87	211
--в том числе--					
регулярные перевозки в городском сообщении с высадкой пассажиров в установленных остановочных пунктах.					
Всего ДТП:	149	147	130	85	214
из них <b>погибло</b> всего,	4	2	3	-	8
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	1	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	207	182	143	107	265
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	143	126	117	84	201
регулярные перевозки в городском сообщении с высадкой пассажиров в любом незапрещенном ПДД месте.					
Всего ДТП:	139	142	128	82	197
из них <b>погибло</b> всего,	4	1	3	-	5
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	1	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	191	177	141	103	230
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	134	125	115	81	174
перевозки в городском сообщении по заказам					
Всего ДТП:	2	2	2	5	7
из них <b>погибло</b> всего,	-	-	-	2	2
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	2	2	2	3	16
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	2	2	-	13
регулярные перевозки в пригородном сообщении					
Всего ДТП:	4	4	1	2	9
из них <b>погибло</b> всего,	-	-	-	-	1
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	6	5	1	2	18
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	3	1	1	2	13
перевозки в пригородном сообщении по заказам					
Всего ДТП:	1	-	-	1	-
из них <b>погибло</b> всего,	-	-	-	1	-
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	1	-
<b>ранено</b> всего	2	-	-	4	-
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	3	-
регулярные перевозки в междугородном (международном) сообщении					
Всего ДТП:	5	1	1	-	10
из них <b>погибло</b> всего,	-	1	-	-	1
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	9	-	1	-	12
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	5	-	1	-	4
перевозки в междугородном (международном) сообщении					
Всего ДТП:	1	6	1	4	4
из них <b>погибло</b> всего,	2	1	-	-	-
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	7	23	1	5	5
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	6	19	-	-	1
ДТП с участием троллейбусов					
Всего ДТП:	47	37	23	34	1
из них <b>погибло</b> всего,	-	-	-	-	-
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	54	63	24	39	3
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	41	37	19	27	2
ДТП с участием трамваев					
Всего ДТП:	36	30	22	30	4
из них <b>погибло</b> всего,	2	2	4	1	1
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	-	-	-	-	-
<b>ранено</b> всего	45	38	25	36	3
в т.ч. пассажиров автобусов, троллейбусов, трамваев	23	12	18	16	1

**Обобщенная информация о ДТП с участием общественного транспорта за период 2018-2022 гг.  
в Республике Татарстан с разбивкой по видам перевозок**

**Generalized information on road accidents involving public transport for the period 2018-2022.  
in the Republic of Tatarstan, broken down by type of transportation**

Наименование показателя	Республика Татарстан (Татарстан)				
	ДТП	погибло		ранено	
		всего	пассажиры автобусов, троллейбусов, трамваев	всего	пассажиры автобусов, троллейбусов, трамваев
ДТП с участием автомобильного транспорта общего пользования, осуществляющего автобусные перевозки	799	31	2	1016	713
--в том числе--					
регулярные перевозки в городском сообщении с высадкой пассажиров в установленных остановочных пунктах	725	23	1	904	671
регулярные перевозки в городском сообщении с высадкой пассажиров в любом не запрещенном ПДД месте	688	13	1	842	629
перевозки в городском сообщении по заказам	18	4		25	17
регулярные перевозки в пригородном сообщении	20	1		32	20
перевозки в пригородном сообщении по заказам	2	0	1	6	3
регулярные перевозки в междугородном (международном) сообщении	17	2		22	9
перевозки в междугородном (международном) сообщении	16	3		41	26
ДТП с участием троллейбусов	142	0		183	126
ДТП с участием трамваев	122	10		147	70

### Выводы

Острой проблемой современного общества является недостаточно эффективное обеспечение безопасности пассажирских перевозок, что приводит к увеличению дорожно-транспортных происшествий и травматизму на дорогах. Перевозка пассажиров городским общественным транспортом является одной из важнейших отраслей республиканского хозяйства. Ежедневно пассажиры данного вида транспорта совершают более 850 тысяч поездок. Вопросы обеспечения безопасности дорожного движения являются приоритетными во многих стратегических и программных документах социально-экономического развития республики.

В число мероприятий, направленных на снижение аварийности и происшествий с участием общественного транспорта, в частности, автобусов регулярного городского или междугороднего сообщения, входят, в первую очередь, совершенствование системы обучения водителей и инженерно-технических работников; улучшение технического состояния транспортных средств, дорожных условий, совершенствование организации перевозок и контроль за работой водителей на линии; соблюдения всеми участниками дорожного движения, включая водителей общественного транспорта и пассажиров правил дорожного движения. Необходимо соблю-

дение скоростного режима, правил сигнализации и маневрирования, а также использование ремней безопасности и других средств защиты [14,15,16].

Одним из ключевых в сфере обеспечения безопасности на дорогах является так называемый человеческий фактор. 54% происшествий составляют ДТП с участием автобусов, в которых водитель не справился с управлением. Самыми частыми причинами таких ДТП являются нарушение скоростного режима, невнимательность и халатность водителя (примерно 27%) [6]. Несоблюдение водителями режима труда и отдыха, а в результате - невнимательность, сонливость, приводящие к катастрофам и человеческим жертвам. Кроме того, необходимо повышение осведомленности пассажиров о правилах безопасности и процедурах эвакуации в случае ЧП. Для этого следует проводить информационные кампании и размещать информационные материалы в общественном транспорте.

В завершение можно отметить, что в организации дорожного движения все еще имеются серьезные недостатки, приводящие к происшествиям с большим количеством погибших и раненых. Осуществление мероприятий по предотвращению ДТП поможет повысить уровень обеспечения безопасности на дорогах, а также значительно сократить количество аварий [17,18,19,20-23].

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тимерзянов М.И., Хромова А.М., Анисимова Т.А. и др. Судебно-медицинская служба Республики Татарстан в 2017 году // Казань. – 2018. – 115 с. [Timerzyanov MI, Khromova AM, Anisimova TA et al. Sudebno-medicinskaya sluzhba Respubliki Tatarstan v 2017 godu [Forensic Medical Service of the Republic of Tatarstan in 2017]. Kazan. 2018; 115 p. (In Rus)].
2. Кузнецов В.В., Горбатенко Д.С., Порташников О.М. Аварийность на общественном автомобильном транспорте // Вестник экономической безопасности. – 2020. – №1: 294-297. [Kuznetsov VV, Gorbatenko DS, Portashnikov OM. Avarijnost' na obshchestvennom avtomobil'nom transporte [Accident rate on public road transport]. Vestnik ekonomicheskoy bezopasnosti [Bulletin of Economic Security]. 2020; (1): 294-297. (In Rus)].
3. Самигуллина А. Г. Проблемы роста числа аварий с участием общественного транспорта // Молодой ученый. – 2017. – № 19, вып.153. – С. 83-85. [Samigullina AG. Problemy rosta chisla avarij s uchastiem obshchestvennogo transporta [Problems of increasing the number of accidents involving public transport]. Molodoy uchenyj. [Young scientist]. 2017; 19 (153): 83-85 (In Rus)]. <https://moluch.ru/archive/153/43245> (accessed: 06.10.2023).
4. Кихтенко Д.Б., Редков С.Н., Орлов В.Н. Травматизм при ДТП в Российской Федерации: пути решения этой проблемы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум». – 2021. – XVII. – С.150-156. [Kikhtenko DB, Redkov SN, Orlov VN. Travmatizm pri DTP v Rossijskoj Federacii: puti resheniya etoj problemy [Injuries in road accidents in the Russian Federation: ways to solve this problem]. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Nauka i socium». [Materials of the All-Russian scientific and practical conference "Injuries in road accidents in the Russian Federation: ways to solve this problem"]. 2021; 17: 150-156 (in Rus)]. DOI: 10.38163/978-5-6045317-3-0\_2021\_150
5. Об обеспечении безопасности дорожного движения в Казани // Доклад заместителя руководителя Исполнительного комитета г.Казани И.С.Шакирова на заседании штаба по противодействию распространению коронавирусной инфекции 22.06.2020 г. [Ob obespechenii bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya v Kazani [On ensuring road safety in Kazan]. Doklad zamestitelya rukovoditelya Ispolnitel'nogo komiteta g.Kazani I.S.Shakirova na zasedanii shtaba po protivodejstviyu rasprostraneniu koronavirusnoj infekcii 22.06.2020 g. [Report of the Deputy Head of the Executive Committee of Kazan I.S.Shakirov at a meeting of the headquarters for countering the spread of coronavirus infection on June 22, 2020 (in Rus)]. <http://kzn.ru/meriya/press-tsentr/doklady-s-dp/ob-obespechenii-bezopasnosti-dorozhnogo-dvizheniya-v-kazani/?lang=ru> (дата обращения: 10.10.2023).
6. Дюмина А.А. Проблемы обеспечения безопасности пассажирских перевозок // Вестник Прикамского социального института. – 2017. – № 2, вып.77. – С.24-28. [Dyumina AA. Problemy obespecheniya bezopasnosti passazhirskih perevozk. [Problems of ensuring the safety of passenger transportation]. Vestnik Prikamskogo social'nogo instituta [Bulletin of the Prikamsky Social Institute]. 2017; 2 (77):24-28 (in Rus)].
7. Семенова К.С., Чиганаева Ю.П., Полякова Д.Ю., Булычева О.С. Проблема безопасности пассажирских перевозок на территории Российской Федерации // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 101. [Semenova KS, Chiganaeva YuP, Polyakova DYu, Bulychева OS. Problema bezopasnosti passazhirskih perevozk na territorii Rossijskoj Federacii [The problem of passenger transportation safety on the territory of the Russian Federation]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of modern natural science]. 2013; 9: 101. (In Rus)].
8. Всемирная организация здравоохранения. Дорожно-транспортные травмы (2022). [World Health organization. Road traffic injuries (2022)]. (in Rus.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries> (accessed: 25.09.2023).
9. Плахотников А.В, Чикун В.И, Дуков Д.В. и др. Анализ дорожно-транспортных происшествий со смертельным исходом в г. Красноярске и его пригородах по данным Красноярского Краевого бюро судебно-медицинской экспертизы за 2014-2015 годы // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №4, вып. 106. – С. 19-23. [Plakhotnikov AV, Chikun VI, Dukov DV et al. Analiz dorozhno-transportnyh proisshestvij so smertel'nym iskhodom v g. Krasnoyarske i ego prigorodah po dannym Krasnoyarskogo Kraevogo byuro sudebno-medicinskoj ekspertizy za 2014-2015 gody [Analysis of traffic accidents with fatal outcome in Krasnoyarsk and suburbs according to the Krasnoyarsk bureau of the forensic medical expertise data for the period 2014-2015]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. 2017; 4(106): 19-23. (In Rus.). DOI: 10.20333/2500136-2017-4-19-23
10. Шпак В.В. Судебно-медицинская экспертиза транспортной травмы: учеб.-метод. пособие для студентов 4 и 5 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей-стажеров судебных медиков // М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т. – Гомель: ГомГМУ. – 2015. – 36 с. [Shpak VV. Sudebno-medicinskaya ekspertiza transportnoj travmy: ucheb.-metod. posobie dlya studentov 4 i 5 kursov vsekh fakul'tetov medicinskih vuzov, vrachej-stazherov sudebnyh medikov [Forensic medical examination of a transport injury: an educational and methodological guide for students of the 4 and 5 courses of all faculties of medical universities, trainee doctors of forensic physicians]. M-vo zdavoohraneniya Resp. Belarus', Gmel. gos. med. un-t. – Gmel': GomGMU [Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel State Medical University – Gomel: GomGMU]. 2015; 36 p. (In Rus)].
11. Тимерзянов М.И., Хромова А.М., Анисимова Т.А. и др. Судебно-медицинская служба Республики Татарстан в 2022 году // Казань, – 2023. – 130 с. [Timerzyanov MI, Khromova AM, Anisimova TA et al. Sudebno-medicinskaya sluzhba Respubliki Tatarstan v 2022 godu. [Forensic Medical Service of the Republic of Tatarstan in 2022]. Kazan. 2023; 130 p. (In Rus)].
12. Федеральный закон Российской Федерации «О безопасности дорожного движения» от 15.11.1995 г. с изм. и доп. до 14.04.2023 г. №127-ФЗ. [Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii «O bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya» ot 15.11.1995 g. s izm. i dop. do 14.04.2023 g. №127-FZ [Federal Law of the Russian Federation "On Road Safety" dated 15.11.1995, with amendments

- and additions until 14.04.2023, No. 127-FZ (In Rus.]. <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102038671> (access date: 05.09.2023).
13. Министерство экономического развития Российской Федерации, Федеральная служба Государственной статистики «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Министерством внутренних дел Российской Федерации федерального статистического наблюдения о дорожно-транспортных происшествиях» от 4 июня 2021 года N 305. [Ministerstvo ekonomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii, Federal'naja sluzhba Gosudarstvennoj statistiki «Ob utverzhenii formy federal'nogo statisticheskogo nabljudenija s ukazanijami po ee zapolneniju dlja organizacii Ministerstvom vnutrennih del Rossijskoj Federacii federal'nogo statisticheskogo nabljudenija o dorozhno-transportnyh proisshestvijah» ot 4.06.2021 goda N 305. [Federal Law of the Russian Federation "On Road Safety" dated 15.11.1995, with amendments and additions until 14.04.2023, No. 127-FZ]. (In Rus.]. <https://docs.cntd.ru/document/603995112> (access date: 05.09.2023).
  14. Делян А.М., Тимерзянов М.И., Кильдюшов Е.М., Шарафутдинова А.Р. Анализ 5-летнего мониторинга статистических показателей дорожно-транспортного травматизма в Казани // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022; № 65, вып.4. – С.18-23. [Delyan AM, Timerzyanov MI, Kildyushov EM, Sharafutdinova AR. Analiz 5-letnego monitoringa statisticheskikh pokazatelej dorozhno-transportnogo travmatizma v Kazani [Analysis of 5-year monitoring of road traffic injuries rates in Kazan]. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza [Forensic medical examination]. 2022; 65(4):18-23. (In Rus.]. DOI: 10.17116/sudmed20226504118
  15. Бунятов М.О., Микаилов У.С. Судебно-медицинский анализ случаев смертельного дорожно-транспортного травматизма // Биомедицина. 2013. – №1. – С.23-26 [Bunjatov MO, Mikailov US. Sudebno-medicinskij analiz sluchaev smertelnogo dorozhno-transportnogo travmatizma [Forensic analysis of cases of fatal road traffic injuries]. Biomedicina [Biomedicine]. 2013; (1): 23-26. (In Rus.].
  16. Тумакаев Р. Ф., Айдаров В. И. Сравнительный анализ дорожно-транспортного травматизма и смертности в аспекте сочетанной травмы // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №4-1. – С. 335-338. [Tumakaev RF, Ajdarov VI. Sravnitel'nyj analiz dorozhno-transportnogo travmatizma i smertnosti v aspekte sochetannoj travmy [Comparative analysis of road traffic injuries and mortality in the aspect of combined injury]. Acta Biomedica Scientifica. 2011; (4-1): 335-338. (In Rus.]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-dorozhno-transportnogo-travmatizma-i-smertnosti-v-aspekte-sochetannoy-travmy> (access date: 05.09.2023).
  17. Шайхутдинов И.И., Залялиев Д.Р., Ягудин Р.Х. Травматизм и его последствия в Республике Татарстан // Практическая медицина. – 2012. – №8, вып.64. – С.178-179. [Shaykhtudinov II, Zalyaliev DR, Yagudin RKH. Travmatizm i ego posledstviya v Respublike Tatarstan [Traumatism and its consequences in the Republic of Tatarstan]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2012;8-2(64):178-179. (In Rus.]. [http://pmarchive.ru/travmatizm-i-ego-posledstviya-v-respublike-tatarstan/?y\\_sclid=Imywb84wx9250180248](http://pmarchive.ru/travmatizm-i-ego-posledstviya-v-respublike-tatarstan/?y_sclid=Imywb84wx9250180248) (access date: 05.09.2023).
  18. Боровков В.Н., Семенова В.Г., Хрупалов А.А. и др. Дорожно-транспортный травматизм как комплексная медико-социальная проблема потерь здоровья населения России // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С.101-108. [Borovkov VN, Semenova VG, Hrupalov AA et al. Dorozhno-transportnyj travmatizm kak kompleksnaja mediko-social'naja problema poter' zdorov'ja naselenija Rossii. Travmatologija i ortopedija Rossii [Road traffic injuries as a complex medical and social problem of loss of health of the population of Russia]. 2011; 3: 101-108. (In Rus.]. <https://cyberleninka.ru/article/n/dorozhno-transportnyy-travmatizm-kak-kompleksnaya-mediko-sotsialnaya-problema-poter-zdorovya-naseleniya-rossii> (access date: 09.09.2023).
  19. Шпорт С.В. Медико-социальные факторы работы профессиональных водителей – виновников дорожно-транспортных происшествий // Медицина катастроф. 2019. – №2, вып. 106. – С.33–37. [Shport SV. Mediko-social'nye faktory raboty professional'nyh voditelej – vinovnikov dorozhno-transportnyh proisshestvij [Medical and social factors of the work of professional drivers responsible for road accidents]. Medicina katastrof [Disaster Medicine]. 2019; 2(106): 33–37. (In Rus.]. DOI: 10.33266/2070-1004-2019-2-33-37
  20. Абдульязнов А.Р. Факторы, влияющие на безопасность дорожного движения в регионе // Регионология. – 2017. – № 4, вып.25. – С. 642–655. [Abdul'zhanov AR. Faktory, vliyayushchie na bezopasnost' dorozhnogo dvizheniya v regione [Factors influencing on safety of travelling motion in a region]. Regionologiya [Regionology]. 2017; 25; 4: 642–655. (In Rus.].
  21. Кузьмин А.Г. Дорожно-транспортный травматизм как национальная проблема // Экология человека. – 2011. – №3. – С. 44–49. [Kuz'min AG. Road traffic injuries as a national problem [Road and transportation traumatism as national problem]. Ekologiya cheloveka [Human ecology]. 2011;3: 44–49 (In Rus.].
  22. Юшков В.С., Юшков Б.С., Бургутдинов А.М. Система активной безопасности и снижение аварийности на автомобильных дорогах // Вестник МГСУ. – 2014. – №10. – С. 168-176. [Jushkov VS, Jushkov BS, Burgunutdinov AM. Sistema aktivnoj bezopasno-sti i snizhenie avarijnosti na avtomobil'nyh dorogah [Active safety system and reduction of accidents on highways]. Vestnik MGSU [Bulletin of MGSU]. 2014;10:168-176. (In Rus.].
  23. Тимко С. А., Подшивалов А. П. Характеристика дорожно-транспортной аварийности с участием детей // Виктимология. – 2019. №4 (22). – С.56-65. [Timko SA, Podshivalov AP. Harakteristika dorozhno-transportnoj avarijnosti s uchastiem detej [Characteristics of road traffic accidents involving children]. Viktimologiya [Victimology]. 2019; 4 (22): 56-65. (In Rus.]. <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-dorozhno-transportnoy-avarijnosti-s-uchastiem-detey> (access date: 29.09.2023).



## ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

**ТИМИРЬЯНОВА ВЕНЕРА МАРАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1004-0722, Scopus Author ID: 57194428883, Researcher ID: N-3449-2015, SPIN-код: 1449-1716, докт. экон. наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории исследования социально-экономических проблем регионов, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32, e-mail: 79174073127@mail.ru

**ЛАКМАН ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9876-9202, Scopus Author ID: 57192164952, Researcher ID: K-6878-2017, SPIN-код: 4521-9097, канд. тех. наук, доцент, доцент кафедры биомедицинской инженерии, заведующая лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32, e-mail: Lackmania@mail.ru

**ВАЛИШИН ДАМИР АСХАТОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1811-9320, Scopus Author ID: 6506590910, SPIN-код: 9582-5853, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: damirval@yandex.ru

**ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1874-8661, Scopus Author ID: 56700303400, Researcher ID: G-3941-2016, SPIN-код: 4542-3725, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: danika09@mail.ru

**СУЛТАНОВ БУЛАТ РАМДИСОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-8657-6793, Scopus Author ID: 57200257040, SPIN-код: 3526-8255, аспирант кафедры цифровой экономики и коммуникации в экономике, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32, e-mail: sultanoff.bulat.3.4@yandex.ru

**ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, Scopus Author ID: 6603435096, Researcher ID: O-8304-2016, SPIN-код: 5910-1156, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник управления научно-исследовательских работ, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: znaufal@mail.ru

**Реферат. Введение.** Масштабы потерь, с которыми столкнулось общество в результате пандемии COVID-19, несмотря на ее официальное завершение, по-прежнему не получили окончательной оценки. **Цель исследования.** Изучить социально-экономическое бремя новой коронавирусной инфекции на данных Республики Башкортостан.

**Материалы и методы исследования.** В работе применялся метод учета экономического ущерба, обусловленного госпитализацией, временной нетрудоспособностью и смертью. Рассматривались 4 степени тяжести болезни (лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая и критически тяжёлая) и два варианта лечения (стационарный, амбулаторный). Для расчетов прямых затрат использовались данные Тарифного соглашения по обязательному медицинскому страхованию на территории Республики Башкортостан. Оценка косвенных потерь учитывала период нетрудоспособности пациентов, а также включала определение объема «недопроизведенного» ВРП в результате преждевременной смерти. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты указывают на то, что прямые медицинские затраты на диагностику и лечение коронавирусной инфекции при снижении стоимости отдельных этапов лечения, в совокупном объеме ежегодно увеличиваются. Только исходя из официально публикуемых данных объем прямых затрат за три года на амбулаторное лечение составил 0,3 млрд руб., в стационаре – 7,4 млрд руб., расходы на проведение тестов ПЦР – 4,6 млрд руб. В структуре потерь значительными являются косвенные расходы, связанные с периодом нетрудоспособности (4,7 млрд руб.) и смертностью населения (2,3 млрд). **Выводы.** Пандемия COVID-19 привела к значительным социально-экономическим потерям.

**Ключевые слова:** социально-экономическое бремя заболевания; COVID-19; прямые затраты, косвенные затраты. **Для ссылки:** Тимирьянова В.М., Лакман И.А., Валишин Д.А. и др. Экономическое бремя новой коронавирусной инфекции Республики Башкортостан // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 6. – С. 59-66. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).59-66.

## ECONOMIC BURDEN OF COVID-19 IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

**TIMIRYANOVA VENERA M.**, ORCID ID: 0000-0002-1004-0722; Scopus Author ID: 57194428883; Researcher ID: N-3449-2015; SPIN code: 1449-1716; Dr. sc. econ., Associate Professor, Chief Researcher at the Laboratory for the Research in Social and Economic Problems of Regions, Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi str., 450076 Ufa, Russia; e-mail: 79174073127@mail.ru

**LAKMAN IRINA A.**, ORCID ID: 0000-0001-9876-9202; Scopus Author ID: 57192164952; Researcher ID: K-6878-2017; SPIN code: 4521-9097; Cand. sc. tech., Associate Professor, Associate Professor at the Department of Biomedical Engineering, Head of the Laboratory for the Research in Social and Economic Problems of Regions, Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi str., 450076 Ufa, Russia; e-mail: Lackmania@mail.ru

**VALISHIN DAMIR A.**, ORCID ID: 0000-0002-1811-9320; Scopus Author ID: 6506590910; SPIN code: 9582-5853; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases offering an Additional Professional Education Course, Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., 450008 Ufa, Russia; e-mail: damirval@yandex.ru

**GAREEVA DIANA F.**, ORCID ID: 0000-0002-1874-8661; Scopus Author ID: 56700303400; Researcher ID: G-3941-2016; SPIN code: 4542-3725; Cand. sc. med., Senior Researcher at the Research Department, Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi str., 450076 Ufa, Russia; Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., 450008 Ufa, Russia; e-mail: danika09@mail.ru

**SULTANOV BULAT R.**, ORCID ID: 0000-0002-8657-6793, Scopus Author ID: 57200257040, SPIN code: 3526-8255; Postgraduate Student at the Department of Digital Economics and Communication in Economics, Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi str., 450076 Ufa, Russia; e-mail: sultanoff.bulat.3.4@yandex.ru

**ZAGIDULLIN NAUFAL SH.**, ORCID ID: 0000-0003-2386-6707; Scopus Author ID: 6603435096; Researcher ID: O-8304-2016; SPIN code: 5910-1156; Dr. sc. med., Professor, Senior Researcher of the Research Department, Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi str., 450076 Ufa, Russia; Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., 450008 Ufa, Russia; e-mail: znaufal@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Extent of social losses due to the COVID-19 pandemic is still evaluated incompletely fully assessed despite its declared end. **Aim.** To study the socioeconomic burden of the novel coronavirus (COVID-19) in the Republic of Bashkortostan. **Materials and Methods.** In this study, we used the method of accounting for the economic burden caused by hospitalizations, sick leaves, and deaths. Four disease severity levels (mild, moderate, severe, and critical) and two treatment options (inpatient or outpatient) were considered. Direct costs were evaluated using the data provided by the Tariff Agreement on Compulsory Medical Insurance in the Republic of Bashkortostan. Indirect losses were evaluated considering the times of the patients' incapacity to work and assessing the amounts of "underproduced" Gross Regional Product due to their premature deaths. **Results and Discussion.** The results obtained indicate that total direct medical costs related to the diagnosis and treatment of coronavirus infection increase annually, despite the reducing costs of each treatment stage. Based on published data alone, the three-year direct costs amounted to 0.3 billion rubles for outpatient treatment, 7.4 billion rubles in hospitals, and 4.6 billion rubles for PCR tests. In the loss structure, significant are indirect costs associated with incapacity periods (4.7 billion rubles) and mortality (2.3 billion). **Conclusions.** COVID-19 pandemic has led to large socioeconomic losses.

**Keywords:** socioeconomic burden of a disease; COVID-19; direct costs, indirect costs

**For reference:** Timiryanova VM, Lakman IA, Valishin DA, et al. Economic burden of COVID-19 in the Republic of Bashkortostan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 59-66. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).59-66.

**В**ведение. Одним из наиболее сильных потрясений 21 века является объявленная 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемия COVID-19. Безусловно, пандемия потребовала огромных финансовых ресурсов для лечения и поддержания здоровья населения. Согласно исследованиям ВОЗ по состоянию на 1 сентября 2023 года во всем мире было зарегистрировано более 770 миллионов подтвержденных случаев заболевания [1]. Вирус мутирует, и, несмотря на отмечаемое смягчение его протекания у инфицированных, продолжает регистрироваться смертность: в частности, было зарегистрировано более 1800 смертей от COVID-19 в августе 2023г. [1].

В течение последних трех лет данная инфекция требовала принятия решений в условиях неопределенности в отношении компромиссов между видами лечения и методами защиты от инфекции в условиях ограниченных ресурсов и способствовала колоссальным преобразованиям в системе здравоохранения. Одновременно, она отразилась как на быденной жизни людей, так и на показателях социально-экономического развития стран всего мира. Соответственно, особую актуальность имеет оценка прямых и косвенных затрат, связанных с COVID-19, в целях количественной оценки совокупного экономического бремени новой коронавирусной инфекции (НКИ).

В целом, оценка социально-экономических потерь активно проводится во всем мире и не только применительно к коронавирусной инфекции, т.к. она позволяет определять возможности выявления экономических последствий того или иного заболевания через идентификацию, измерение и оценку прямых, непрямых и косвенных расходов [2, 3, 4]. Применительно к COVID-19 в Российской Федерации такие исследования проводят несколько групп ученых [5, 6, 7, 8]. Основной проблемой оценки социально-экономического бремени COVID-19, по мнению исследователей, является необходимость

учета различных затрат, определяемых разными вариантами не только лечения, но и первичной диагностики и последующей реабилитации, которые в свою очередь характеризуются вариативностью в условиях высокой изменчивости протекания самого заболевания, а также различий половозрастных характеристик пациентов [4, 9].

При оценке бремени болезни выделяются различные виды затрат и потерь: прямые медицинские и немедицинские затраты, непрямые (косвенные) затраты и потери. Под прямыми затратами (медицинскими или немедицинскими) понимаются все совокупные расходы, непосредственно связанные с лечением и диагностикой болезни [9]. Под косвенными затратами понимаются недополученные средства, связанные с временной или стойкой потерей трудоспособности, а также со смертью индивидуума. Такие затраты являются «экономическим ущербом (экономическими потерями)» [5].

В целом в исследованиях можно встретить достаточно широкий спектр учтенных затрат, а их различия во многом определяется доступностью данных и скоростью их появления [4]. Анализ исследований, проведенных на данных Российской Федерации, показал, что они либо вовсе не учитывают косвенные затраты [8], либо учитывают только потери валового внутреннего продукта (ВВП) в период самоизоляции, не беря в расчет потери в результате нетрудоспособности на период болезни инфицированных [5, 6]. В свою очередь отсутствие таких оценок на уровне страны, может быть связано с региональным различием в уровне валового регионального продукта (ВРП), обеспечивающим разницу в косвенных затратах COVID-19 в регионах. Одновременно, в условиях дифференциации системы здравоохранения в регионах РФ, для более точного учета прямых медицинских расходов в субъектах их также целесообразно рассматривать отдельно. Фактически в каждом регионе рассчитываются свои тарифы на медицинскую помощь, что обусловлено

повышением качества принятия решений здравоохранении при оценивании экономического бремени для Республики Башкортостан (РБ).

**Целью** проведенного исследования являлась оценка социально-экономических потерь от новой коронавирусной инфекции с использованием метода учета экономического ущерба, обусловленного госпитализацией, временной нетрудоспособностью, инвалидностью и смертью.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись социально-экономические потери новой коронавирусной инфекции в Республике Башкортостан. Получаемые на основе данного метода результаты формируют основу для оценки общего бремени коронавирусной инфекции и могут быть использованы для обоснования принятия решений в сфере здравоохранения.

Для анализа социально-экономического бремени болезни применяется два подхода: нисходящий подход, предусматривающий распределение общей суммы затрат между конкретными заболеваниями или состояниями, и восходящий подход, предусматривающий определение затрат на лечение и диагностику одного пациента, с последующим умножением полученной суммы на количество больных. Аналогично исследованиям [5, 6, 7] в работе применялся восходящий подход, предусматривающий оценку прямых и косвенных затрат в расчете на одного пациента, с учетом вариативности тяжести переносимого заболевания.

К прямыми медицинскими затратам для целей оценки социально-экономического бремени новой коронавирусной инфекции учеными относятся затраты на лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, расходные материалы; имплантируемые человеку приборы и приспособления; кровь и её компоненты; медицинские услуги – диагностические, лечебные, реабилитационные, реанимационные и профилактические, в том числе лабораторные и инструментальные методы исследования; содержание пациента в лечебном учреждении [5]. Перечень учитываемых затрат может дифференцироваться по степени тяжести заболеваний (лёгкая, среднетяжелая, тяжелая), условий проведения лечения (амбулаторно или стационар) [6,7, 9]. Источниками данных для оценки прямых затрат являются данные Федеральной службы государственной статистики, Министерства здравоохранения РФ, Правительства РФ в целом, в том числе формируемые для отдельных субъектов РФ. В частности, данные Тарифного соглашения об оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию дифференцируются в разрезе субъектов РФ [9], что связано в том числе с различным уровнем цен и оплаты труда, оснащенности системы здравоохранения в регионах.

В рамках текущего исследования в совокупные медицинские затраты была включена стоимость первичной врачебной медико-санитарной помощи и отдельные расчёты диагностики и лечения НКИ различной степени тяжести с учётом требований к диагностике, в том числе осуществляемой станциями медицинской помощи до непосредственного

размещения на стационарное лечение, к лекарственной помощи, к диетическим назначениям и ограничениям, действующим согласно протоколам лечения в 2020-2022 гг. Рассматривались 4 степени тяжести болезни (лёгкая, среднетяжелая, тяжелая и критически тяжелая) и два варианта лечения (амбулаторно и в стационаре).

Процедура оценки затрат включала следующие этапы.

На первом этапе были проанализированы данные, официально публикуемые Минздравом РБ, о количестве зарегистрированных больных, количестве людей, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении, количестве зарегистрированных смертей.

На втором этапе были проанализированы Тарифные соглашения по обязательному медицинскому страхованию (ОМС) на территории РБ за 2020-2022 гг., утверждаемые на заседание Комиссии по разработке территориальной программы ОМС в каждом субъекте РФ отдельно. Фактически для каждого субъекта РФ оценивается стоимость единицы объема медицинской помощи и перечень расходов, входящих в структуру тарифа на оплату медицинской помощи по Программе ОМС. В то время как схемы лечения, проанализированные на первом этапе, являются едиными на всей территории России, именно разница в тарифных планах определяет региональные различия прямых медицинских расходов, учитываемых при оценке бремени. Следует отметить, что отдельные тарифы в анализируемый период 2020-2022 гг. пересматривались и в течение года. В частности, стоимость одного посещения медицинской помощи в амбулаторных условиях, оказываемой в неотложной форме, утвержденная на 01.01.2020, пересматривалась на 1 апреля и на 1 октября 2020 г. Для последующего анализа были рассмотрены следующие основные элементы:

- коэффициенты дифференциации, специфики клинико-статистической группы заболеваний (КСГ), относительной затратноёмкости (КСГ/КПГ), уровня оказания стационарной медицинской помощи;
- стоимость одного посещения медицинской помощи в амбулаторных условиях, оказываемой с профилактической и иными целями, в связи с заболеваниями (Инфекционные болезни) и в неотложной форме;
- базовая ставка финансового обеспечения стационарной медицинской помощи;
- стоимость отдельных диагностических (лабораторных) исследований, для которых установлены отдельные нормативы.

На третьем этапе оценивалась стоимость одного случая оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях, с учетом коэффициента спецификации. Количество лиц, проходивших лечение амбулаторно, определялось на основе соотношения между амбулаторным и стационарным лечением в данных, собранных на первом этапе на сайте Министерства здравоохранения РБ. Случаи амбулаторного лечения оценивались как легкие, при этом учитывалось двукратное посещение врача (постановка диагноза и назначение лечения, закрытие больничного листа).

На четвертом этапе оценивалась стоимость одного случая госпитализации в стационаре  $CC_{КСГ}$  по следующей формуле:

$$CC_{КСГ} = BC \times KC_{КСГ} \times КУС_{МО}$$

где  $BC$  – базовая ставка, рублей;  $KC_{КСГ}$  – коэффициент специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (используется в расчетах, в том случае, если указанный коэффициент определен в субъекте РФ для данной КСГ);  $КУС_{МО}$  – коэффициент уровня медицинской организации, в которой был пролечен пациент.

Стоимость койко-дня  $СК_{КСГ}$  вычислялась как:

$$СК_{КСГ} = CC_{КСГ} / K_{кд}$$

где  $CC_{КСГ}$  – стоимость одного случая госпитализации;  $K_{кд}$  – количество койко-дней.

Расчёты для лечения в стационаре проводились для среднетяжелой, тяжелой и критически тяжелой форм протекания заболевания.

На пятом этапе дополнительно оценивался объем затрат на лабораторную диагностику, предусматривающую определение РНК вируса SARS-CoV-2 (Coronavirus).

На шестом этапе оценивались косвенные затраты. Исследования показывают, что косвенные расходы могут в несколько раз превышать прямые затраты, связанные с лечением [10, 11, 12]. В текущем исследовании оценка косвенных затрат была проведена на данных о числе дней нетрудоспособности пациентов и о числе зарегистрированных смертей по причине COVID-19, определяющих «недополучение» ВРП. Источником информации об объеме ВРП являлся Территориальный орган

Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан. Для целей оценки учитывалось количество смертей нарастающим итогом.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом БГМУ по клиническим дисциплинам от 20.05.2020, протокол №5.

**Результаты и их обсуждение.** Для целей исследования были сгруппированы коэффициенты относительной затратоемкости КСГ для различных форм течения новой коронавирусной инфекции (табл. 1).

Согласно Тарифному соглашению по обязательному медицинскому страхованию (ОМС) на территории РБ коэффициент дифференциации  $K$  в 2020 г. для COVID-19 для всех форм течения болезни равнялся  $K=2,015$ , в 2021 и 2022 для легкой формы течения  $K=1,105$ , для остальных форм течения болезни  $K=2,015$ . Коэффициент уровня оказания стационарной медицинской помощи больным COVID-19 в зависимости от уровня медицинских организаций принимал значение 1,1-1,3, так как учитывалось оказание помощи в медицинских учреждениях второго и третьего уровня.

Анализ тарифных планов позволил выявить дифференциацию расходов, осуществляемых медицинскими организациями в случаях амбулаторного приёма в поликлиниках и госпитализации. Госпитализация с предшествующим вызовом скорой помощи в среднем оказывалась на 17% дороже в 2020г. и на 11-11,5% дороже в 2021-2022 гг., чем без него (табл. 2). В течение трех лет наблюдалась разнонаправленное изменение тарифов на оказание медицинской помощи связанных с диагностикой и лечением COVID-19 (табл. 2). В частности, была пересмотрена в сторону снижения стоимость одного

Таблица 1

Коэффициенты относительной затратоемкости КСГ для различных форм течения новой коронавирусной инфекции

Table 1

Relative cost-intensiveness coefficients of a clinical-statistical group of diseases for various forms of Covid-19

Период	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая	Критически тяжёлая
2020	0,50; 0,75	2,5; 3,5; 5,0	6,0	8,0
2021	0,86	2,58-5,25	9,15	12,51
2022	2,87	4,96	7,40	12,07

Таблица 2

Стоимость оказания отдельных видов медицинской помощи в сфере ОМС на 1 января соответствующего года, руб.

Table 2

The cost of providing certain types of medical care in the field of compulsory medical insurance as of January 1 of the corresponding year, rubles

Наименование	Коэффициент дифференциации, учитывающий форму течения болезни	2020	2021	2022
Базовая ставка финансового обеспечения специализированной медицинской помощи	$K=1,105$	22 643,46	26 016,83	26 887,03
	$K=2,015$	22 643,46	47 442,45	49 029,28
Стоимость одного обращения для медицинской помощи в амбулаторных условиях (инфекционные болезни)	$K=1,105$	964,66	449,7	486,38
	$K=2,015$	1759,08	480,74	519,87
Определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-cov) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР*		485,08	647,66	665,95

Примечание: данные представлены без учета коэффициентов относительной затратоемкости КСГ.

\* значение в 2020 г. предоставлено на 1 апреля.

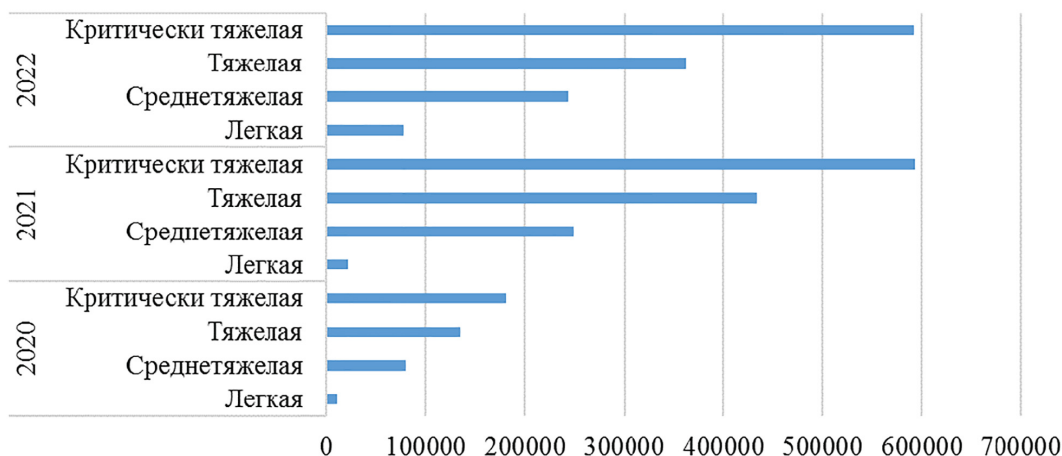


Рис. 1. Расходы на диагностику и лечение новой коронавирусной инфекции в стационарных условиях с учетом коэффициента специфики КСГ для разных форм протекания болезни  
 Fig. 1. Diagnostic and treatment costs of Covid-19 in inpatient settings, taking into account the relative cost-intensity coefficients of the clinical-statistical group for different forms of the disease

обращения для медицинской помощи в амбулаторных условиях (инфекционные болезни).

Дополнительно дифференцировать предоставляемые услуги по видам лечения позволил коэффициент относительной затратоемкости КСГ для различных форм течения НКИ. Например, для 2020 г. базовая ставка финансового обеспечения специализированной медицинской помощи позволяет определить стоимость одного случая госпитализации в стационаре, без учета дополнительных расходов на диагностику. При легком течении болезни она составляет 11321,73 руб., при среднетяжелом (коэффициент 3,5) – 79252,11 руб., при тяжелом (коэффициент 6) – 135860,76 руб., при критически тяжелом (коэффициент 8) – 181147,68 руб. Приняв средний срок госпитализации за 10 дней, получили стоимость одного койко-дня – 1132,17 руб., 7925,21 руб., 13586,08 руб., 18114,77 руб. для каждого течения болезни, соответственно.

Изменение коэффициентов в 2021 и 2022 гг. определило изменение общих расходов. На рисунке 1 представлены результаты группировки расходов на диагностику и лечение новой коронавирусной инфекции в стационарных условиях с учетом коэффициента специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации, и коэффициента уровня медицинской организации, в которой был пролечен пациент (для среднетяжелой формы учтен максимальный коэффициент). В результате значительного увеличения коэффициентов (табл. 1) наблюдалось кратное увеличение расходов. Особенно это заметно по критически тяжелым случаям. Например, в 2022 г. для критически тяжелого случая при Базовой ставке финансового обеспечения специализированной медицинской помощи с коэффициентом дифференциации 2,015 (табл.2) применение коэффициента относительной затратоемкости КСГ равного 12,07 (табл.1) при коэффициенте уровня медицинской организации, равном 1, объем расходов составляет 591,7 тыс.руб.

В Башкортостане было зарегистрировано 19064 случая заболевания COVID-19 в 2020 г., 102668 случаев в 2021 г. и 221752 случая в 2022 г. Анализ данных о количестве лиц проходящих лечение в стационаре и амбулаторно позволил оценить соответствующие коэффициенты по периодам: если в первые дни пандемии все выявляемые случаи госпитализировались, то к лету 2020 г. доля официально зарегистрированных больных с диагнозом COVID-19, лечущихся стационарно, составляла порядка 50% и далее снижалась в 2022 г., достигнув 6% от числа лиц, находящихся на лечении. Аналогичным образом была вычислена доля лиц, находившихся в стационаре в среднетяжелой, тяжелой и критической формах.

Проведенные расчеты показали, что объем расходов ежегодно возрастал, а наименьший удельный вес в прямых затратах занимало амбулаторное лечение (рис. 2).

С целью оценки косвенных затрат были проанализированы значения ВРП (табл.3).

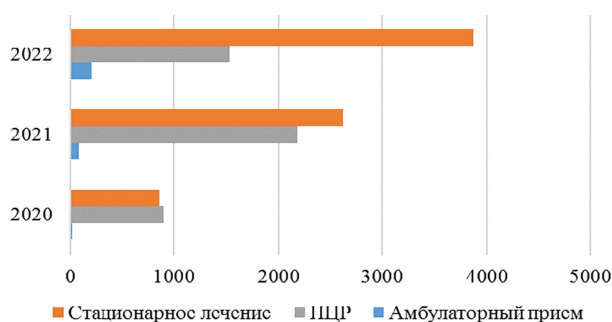


Рис. 2. Оценка прямых затрат на диагностику и лечение новой коронавирусной инфекции в Республике Башкортостан, млн руб.

Fig. 2. Direct costs for diagnosis and treatment of Covid-19 in the Republic of Bashkortostan, million rubles.

## Динамика ВРП в Республике Башкортостан

Table 3

## Dynamics of gross regional product in the Republic of Bashkortostan

Год	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Общий объем ВРП, трлн руб.	1,4	1,5	1,7	1,8	1,7	2,0	2,05
ВРП на душу населения, тыс.руб.	349,4	366,0	428,7	445,9	420,8	499,0	512,4

Примечание: \*Прогнозное значение получено на основе тренда

Оценка социальных затрат и потерь была проведена на данных о числе дней нетрудоспособности пациентов, принятых за 10 дней на одно заражение. Экономические потери составили в 2020 г. 219,8 млн руб., в 2021 г. – 1403,6 млн руб., в 2022 г. – 3113,0 млн руб. Одновременно следует отметить, что смерть пациента автоматически приводит к потере ВРП на весь последующий период, с учетом оставшихся лет дожития в трудоспособном возрасте. В итоге, несмотря на некоторое снижение регистрируемых смертей в летний период 2020 г., совокупные экономические потери продолжали расти (рис. 3).

В Республике Башкортостан было зарегистрировано в 2020 г. 142 смерти в результате COVID-19, в 2021 г. – 4265, в 2022 г. – 1550. Для расчета потерь по годам необходимо учитывать потери нарастающим итогом (т.е. потери ВРП в 2022 г. будут учитывать количество преждевременно умерших в результате COVID-19 в 2020, 2021 и 2022 гг.) Так как мы не учитывали половозрастную структуру умерших, в оценке потерь ВРП учитывалось значение ВРП на душу населения (табл. 3). В результате производства среднедушевого ВРП на количество умерших мы получаем объем недопроизведенного ВРП в Республике Башкортостан: так в 2022 году не получено в бюджет Республики 59,8 млн руб. по лицам умершим еще в 2020 г., а за счет смертей в 2021 году в 2022 г бюджет республики потерял 2,2 млрд. Эта сумма определялась исходя из официально регистрируемой смертности, которая как показывают исследования значительно занижена [13]. Таким образом реальные экономические потери выше.

Проведенный анализ в целом согласуется с ранее проводимыми исследованиями, показывающими колоссальное экономическое бремя COVID-19 [5, 7, 12]. Полученные результаты показывают высокую долю косвенных затрат, формирующуюся в результате преждевременной смертности [7]. При этом увеличение косвенных затрат идет нарастающим итогом, поэтому в исследованиях начиная с 2021 г. они превышают прямые затраты. Также следует отметить допущения, связанные со слабым раскрытием официальной статистики смертности по причинам COVID-19. Во-первых, можно констатировать, что ежедневные данные официально публикуемых отчетов региональных властей о смертности населения от НКИ, как отмечает Лифшиц М. Л., «занижены в несколько раз и не имеют никакого отношения к реальности» [14]. Необходимо также учитывать разрыв между сведениями о фактически зарегистрированной смертности по причине коронавируса и приростом общей смертности, регистрируемой Росстатом. Так, по данным Росстата, с апреля по декабрь 2020 года от коронавируса скончались порядка 138 жителей РБ. При этом прирост смертей за этот год в сравнении с аналогичным значением 2019г. составляет более 10 тысяч человек. В связи с чем многие ученые проводят анализ на данных об избыточной смертности, а не на официальных данных о смертности по причине COVID-19, что не лишено основания [15]. Во-вторых, следует согласиться с тем, что к потере ВРП в первую очередь ведет смертность среди трудоспособного населения. В текущем ис-

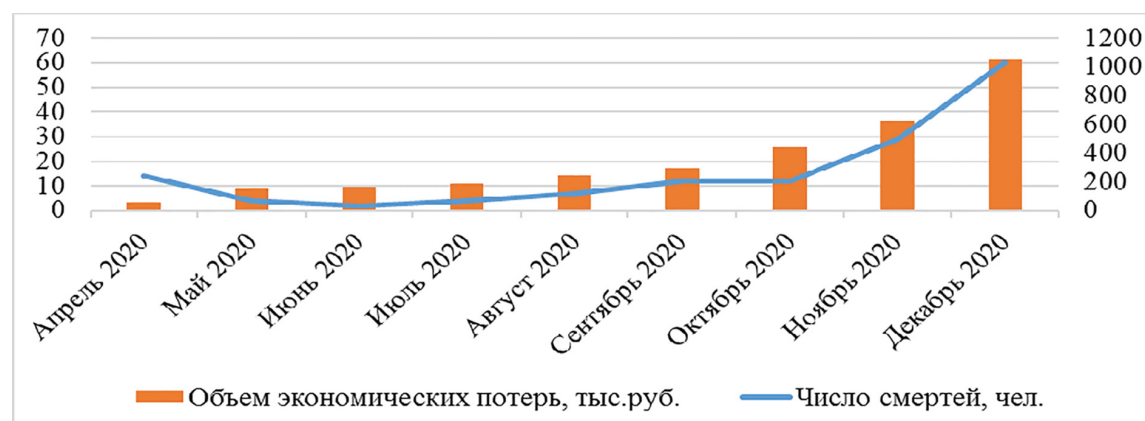


Рис. 3. Экономические потери в результате смертности от новой коронавирусной инфекции в 2020г. в Республике Башкортостан

Fig. 3. Economic losses as a result of Covid-19 mortality in 2020 in the Republic of Bashkortostan

следовании возрастная структура смертности в расчетах не учитывалась.

В работе количество лиц, проходящих лечение в стационаре и амбулаторно, учитывает только официально зарегистрированное число больных с установленным диагнозом COVID. В итоге расчет показал, что в 2020г. доля официально зарегистрированных больных с диагнозом COVID-19, лечащихся стационарно, составляла порядка 50%. Однако известно, что ковид госпитали были заполнены лицами с подозрением на COVID. Одновременно следует отметить, что отсутствуют единые методологические подходы к проведению исследований по оценке социально-экономического бремени заболеваний в РФ. Результаты дифференцируются по регионам, как по причине различий тарифов ОМС, так и в силу различных метрик, учитываемых учеными для оценки бремени [5, 7, 12]. Отсутствие единой методологии не позволяет сравнивать результаты данных исследований между собой, обобщать их и использовать полученную информацию при принятии решений по финансированию здравоохранения, а также затрудняет проведение клинко-экономических исследований [9].

Еще одним ограничением исследования экономического бремени является отсутствие сведений о постковидных последствиях, необходимых для уточненной оценки экономического бремени. В тарифных планах 2021 г. появились коэффициенты относительной затроемкости на долечивание коронавирусной инфекции и медицинскую реабилитацию, которые в текущих расчетах не учитывались, в силу отсутствия необходимых данных, как и в других предшествующих исследованиях в РФ [5, 7, 12].

**Заключение.** Широкая заболеваемость населения НКИ в период 2020-2022 гг. стала вызовом не только в отношении отвлечения огромных медицинских ресурсов от рутинной клинической практики, но и в отношении планирования больших финансовых затрат, связанных с диагностикой и лечением заболевания.

Проведенные расчеты для Республики Башкортостан позволили выявить прямые затраты в виде средней стоимости законченного случая лечения, и косвенные, в виде суммы недополученного ВРП. Наблюдаемое сокращение числа тяжелых случаев в результате мутации вируса и повсеместной вакцинации, способствует снижению экономического бремени в части прямых затрат, что не снижает актуальности дальнейшего учета затрат и оценки экономического бремени с учетом новых условий. Однако, более серьезные экономические потери в форме произведенного ВРП еще долгие годы будут находить отражение в экономике Республики.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено в рамках гранта РНФ 22-18-20123. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательная

версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Weekly epidemiological update on COVID-19 - September 2023. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-september-2023>
2. Подымова А. С., Баскакова И. В., Баландина М. С. Оценка социально-экономических потерь от преждевременной смертности населения от ВИЧ-инфекции // Экономика региона. – 2018. – Т. 14, вып. 4. – С. 1341-1355. [Podymova AS, Baskakova IV, Balandina M S. Ocenka social'no-ekonomicheskikh poter' ot prezhdevremennoj smertnosti naseleniya ot VICH-infekcii [Evaluation of Social and Economic Losses from Premature Mortality caused by HIV Infection]. Ekonomika regiona [Economy of Region]. 2018; 14(4): 1341-1355. (In Russ.)]. DOI: 10.17059/2018-4-22
3. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., и др. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 79-85. [Iushchuk ND, Znoiko OO, Yakushechkina NA, et al. Bremya virusnykh gepatitov v Rossijskoj Federacii i puti ego snizheniya v dolgosrochnoj perspektive (na primere gepatita S) [The burden of viral hepatitis in the Russian Federation and ways of its reduction for the long term (in case of hepatitis C)]. Terapevticheskij arhiv. 2013; 85(12): 79-85. (In Russ.)].
4. Тимирьянова В.М., Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф. Экономическое бремя новой коронавирусной инфекции: систематический обзор. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – 15 (3). – 363–379. [Timiryanova VM, Lakman IA, Zagidullin NS, Gareeva DF. Economic burden of the novel coronavirus infection: a systematic review. Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2022;15(3):363-379. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.146
5. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., и др. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19 // Качественная Клиническая Практика. –2021. – №1. – С.24-34. [Kolbin AS, Gomon YM, Balykina YE, et al. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika [Good Clinical Practice]. 2021;(1):24-34. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-24-34
6. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М., и др. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. – 2020. – №1. –С.35-44. [Kolbin AS, Belousov DY, Gomon YM, et al. Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika [Good Clinical Practice]. 2020;(1):35-44. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44
7. Майорская А. С., Сиротко М. Л. Демографический и медико-экономический компоненты анализа заболеваемости населения COVID-19 в Самарской области // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2023. – № 1. – С. 108—115. [Mayorskaya AS, Sirotko ML. Demographic and health-economic components of the analysis of population incidence with COVID-19 in the Samara region. Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. – 2023. – № 1. – С. 108—115. (In Russ.)].

- zdorov'ya imeni N. A. Semashko [Bulletin of Semashko national research institute of public health]. 2023; 1: 108-115. (In Russ.). DOI: 10.25742/NRIPH.2023.01.018
8. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения // Фармаэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7, №3. – С. 3-11. [Ignatyeva VI, Avxentyeva MV. Analiz metodologicheskikh osobennostej issledovanij po izucheniyu social'no-ekonomicheskogo bremeni zabolevanij v RF v ramkah razrabotki standartnoj metodiki analiza stoimosti bolezni s cel'yu ee ispol'zovaniya v ocenke tekhnologij zdravooohraneniya [The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment]. *Farmaekonomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* [Farmakoeconomika. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology]. 2014;7(3):3-11. (In Russ.)].
  9. Твердохлебова Т.И., Ковалёв Е.В., Карпущенко Г.В., и др. Социально экономические аспекты COVID-19 на примере Ростовской области // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, №4. – С. 27-32. [Tverdokhlebova TI, Kovalev EV, Karpushchenko HV et al. Social'no ekonomicheskie aspekty COVID-19 na primere Rostovskoj oblasti. *Infekcionnye bolezni* [Socioeconomic aspects of COVID-19 on the example of Rostov region]. *Infekc. bolezni* [Infectious diseases]. 2020; 18(4): 27-32. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-27-32
  10. Zhao J, Jin H, Li X, et al. Disease burden attributable to the first wave of COVID-19 in China and the effect of timing on the cost-effectiveness of movement restriction policies. *Value Health*. 2021; 24 (5): 615–624. DOI: 10.1016/j.jval.2020.12.009.
  11. Hagens A, İnkaya AÇ, Yildirak K, et al. COVID-19 vaccination scenarios: a cost-effectiveness analysis for Turkey. *Vaccines* (Basel). 2021; 9 (4): 399. DOI: 10.3390/vaccines9040399.
  12. Колбин А.С., Гомон Ю.М. Оценка медицинских технологий при COVID-19 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 105-115. [Kolbin AS, Gomon YuM. Ocenka medicinskih tekhnologij pri COVID-19 [Medical technologies assessment in COVID-19]. *VICH- infekciya i immunosupressii* [Disorders HIV Infection and Immunosuppressive]. 2023;15(3):105-115. (In Russ.)] DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115
  13. Аскаров Р.А., Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш., Аскарова З.Ф. Оценка демографического ущерба в Республике Башкортостан от covid-19 за 2020 год. *Экономика и управление: научно-практический журнал*. – 2022. – № 3 (165). – С. 152-156. [Askarov RA, Lakman IA, Zagidullin NSh, Askarova ZF. Ocenka demograficheskogo ushcherba v Respublike Bashkortostan ot covid-19 za 2020 god [Assessment of Demographic Damage in the Republic of Bashkortostan from COVID-19 for 2020]. *Ekonomika i upravlenie: nauchno-prakticheskij zhurnal* [Economics and Management: Scientific and Practical Journal]. 2022; 3(165): 152-156. (In Russ.)]. DOI: 10.34773/EU.2022.3.29
  14. Лифшиц М. Л. Смертность в России в первый год пандемии covid-19 и потенциальные демографические последствия // Парадигмы и модели демографического развития: сб. ст. XII Уральского демографического форума / ред. д-р экон. наук О.А. Козлова; д-р ист. наук Г.Е. Корнилов; д-р философ. наук, проф. Б.Ю. Берзин; канд. экон. наук Н.П. Неклюдова. Том I. – Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН. – 2021. – С. 246-253. [Lifshits ML. Smertnost' v Rossii v pervyj god pandemii covid-19 i potencial'nye demograficheskie posledstviya [Mortality in Russia in the First Year of the COVID-19 Pandemic and Potential Demographic Consequences]. *Paradigmy i modeli demograficheskogo razvitiya: sb. st. XII Ural'skogo demograficheskogo foruma* / red. d-r ekon. nauk O.A. Kozlova; d-r ist. nauk G.E. Kornilov; d-r filosof. nauk, prof. B.YU. Berzin; kand. ekon. nauk N.P. Neklyudova. Tom I. – Ekaterinburg: Institut ekonomiki UrO RAN [Paradigms and models of demographic development: collection of articles of the XII Ural Demographic Forum / ed. Doctor of Economics Sciences OA Kozlova; Dr. History Sciences GE Kornilov; Dr. Philosopher sciences, prof. BYu Berzin; Ph.D. econ. Sciences NP Neklyudova. Volume I. - Ekaterinburg: Institute of Economics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]. 2021. S. 246-253.]. DOI: 10.17059/udf-2021-2-10
  15. Kotov EA, Goncharov RV, Kulchitsky YV, et al. Spatial Modelling of Key Regional-Level Factors of Covid-19 Mortality In Russia. *Geography, Environment. Sustainability*. 2022; 2(15): 71-83. DOI: 10.24057/2071-9388-2021-076



# ПОЛИМОРФИЗМ RS247616 ГЕНА *СЕТР* У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

**ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

**ВАЛЕЕВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7080-3878; Scopus Author ID: 57195580617; Resercher ID W-8036-2019; RSCI Author ID 903881; канд. биол. наук, с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: vevaleeva@ya.ru

**МАЛКОВА МАРИЯ ИГОРЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1368-2915 RSCI Author ID 804329, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, 49; зав. отделением функциональной диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. М. Чуйкова, 54, e-mail: marimalk@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Дислипидемия – один из модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, а наиболее изученный класс препаратов, значительно снижающий кардиоваскулярную смертность во всех возрастных группах – статины. Эффективность применения липидснижающих препаратов обусловлена рядом факторов, в том числе генетической детерминированностью. Полиморфизм rs247616 гена *СЕТР*, кодирующего переносчика эфира холестерина, ассоциирован с изменением уровня липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

**Цель** – провести анализ клинических параметров и эффективности липидснижающей терапии у пациентов стабильного течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с учетом полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*. **Материал и методы исследования.** Обследовано 517 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза обоего пола в возрасте 66,4±10,4 г. Группа популяционного генетического контроля – 118 условно здоровых лиц. Анализировались частота встречаемости генотипов полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, клинические характеристики, частота применения статинов, диапазон доз, достижение целевых показателей обмена липидов, в том числе с учетом генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*.

**Результаты и их обсуждение:** Статины получали 28,8% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в минимальной дозировке – 42,3%, в средне-терапевтической – 35,6%). Частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью превышала групп контроля (13,2% и 10,2%, p=0,026, 35% и 26,7%, p=0,014). Определен протективный эффект СС-генотипа (СС против СТ+ТТ) в отношении развития хронической сердечной недостаточности (OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* по сравнению с носителями аллели Т (СТ+ТТ) наблюдался меньший уровень липопротеидов высокой плотности (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012). Доля лиц с уровнем общего холестерина <4,5 ммоль/л (33,3%, 29,7%, 37,5%) и триглицеридов <1,7 ммоль/л (36,5%, 25%, 37,5%) не различалась в генотипах СС, СТ и ТТ соответственно. Выявлена тенденция увеличения доли носителей аллели Т и генотипа ТТ с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л (30,8%, 45,5%, 50%) и холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности <2,6 ммоль/л – 29,4%, 31,2%, 50%. **Выводы.** Эффективность терапии статинами низкая: уровень общего холестерина <4,5 ммоль/л был у 38,1% пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л – 11%, триглицеридов <1,7 ммоль/л – 50,6%, холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности <2,6 ммоль/л – 12,2% пациентов. Определен протективный эффект СС-генотипа в отношении развития хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм rs247616, ген *СЕТР*, липидный спектр, эффективность статинов.

**Для ссылки:** Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В., Малкова М.И. Полиморфизм rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: особенности липидного обмена и эффективности терапии статинами // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С. 67–77. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).67-77.

# CETP RS247616 POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CORONARY HEART DISEASE: TRAITS OF LIPID METABOLISM AND EFFECTIVENESS OF STATIN THERAPY

**KHAZOVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Researcher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S.S.Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Scientific Officer at the Academic and Research Laboratory – Emerging Vocational Competencies in Health Protection of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya Str., 420008 Kazan, Russia, e-mail: hazova\_elena@mail.ru (correspondence author)

**BULASHOVA OLGA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: boulashova@yandex.ru

**VALEEVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-7080-3878; Scopus Author ID: 57195580617; Researcher ID W-8036-2019; RSCI Author ID 903881; Cand. sc. biol., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: vevaleeva@ya.ru

**MALKOVA MARIA I.**, ORCID ID: 0000-0002-1368-2915, RSCI Author ID 804329 Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Head of the Department of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: marimalk@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Dyslipidemia is a modifiable risk factor for cardiovascular complications in patients with chronic ischemia-induced heart failure. Being the best-known class of drugs, statins effectively reduce cardiovascular mortality in all age groups. Effectiveness of using lipid-lowering drugs is determined by some factors, including genetic ones. Polymorphism rs247616 of the *CETP* (cholesterol ester transfer protein) gene is associated with changing high-density lipoprotein levels in blood serum. **Aim.** To analyze the clinical parameters and effectiveness of lipid-lowering therapy in stable chronic ischemia-induced heart failure patients with the rs247616 polymorphism of the *CETP* gene. **Materials and Methods.** We examined 517 patients with chronic ischemia-induced heart failure, aged 66.4±10.4 years, of both sexes. A genetic control of 118 conditionally healthy individuals was included. We analyzed the allele frequency of the *CETP*rs247616 occurrences, clinical characteristics, statin administration frequency, dose range, and achieving the lipid metabolism goals, including in relation to the genotype. **Results and Discussion.** Statins were prescribed to 28.8% of patients with chronic heart failure, with 42.3% receiving the minimum dosage and 35.6% receiving the average therapeutic dosage. Frequency of TT-genotype and T allele of the *CETP* rs247616 was higher in patients with chronic heart failure compared with controls (13.2% and 10.2%, p=0.026, 35% and 26.7%, p=0.014). It was found that CC-genotype has a protective effect against the development of chronic heart failure (CC vs CT+TT, OR=0.57, 95%CI:0.38-0.86). In patients with CC-genotype chronic heart failure, a lower level of high-density lipoproteins was observed (1.12±0.37 and 1.25±0.37 mmol/l, p=0.012), as compared to the carriers of T allele (CT+TT). Percentage of individuals with total cholesterol levels below 4.5 mmol/l (33.3%, 29.7%, and 37.5%) and triglyceride levels < 1.7 mmol/l (36.5%, 25%, and 37.5%) did not differ between CC-, CT-, and TT-genotypes, respectively. There is a trend towards an increase in the proportion of the carriers of T allele and TT-genotype with low-density lipoprotein levels < 1.8 mmol/l (30.8%, 45.5%, and 50%) and non-high-density lipoproteins levels < 2.6 mmol/l (29.4%, 31.2%, and 50%). **Conclusions.** Effectiveness of statin therapy is low: 38.1% of patients had the total cholesterol levels < 4.5 mmol/l, 11% had low-density lipoprotein levels < 1.8 mmol/l, 50.6% had triglyceride levels < 1.7 mmol/l, and 12.2% of patients had non-high-density lipoprotein levels < 2.6 mmol/l. Protective effect of CC-genotype was found regarding the genesis of chronic heart failure.

**Keywords:** chronic heart failure, rs247616 polymorphism, *CETP* gene, lipid spectrum, statin efficacy.

**For reference:** Khazova EV., Bulashova OV., Valeeva EV., Malkova MI. *CETP* rs247616 polymorphism in patients with chronic heart failure and coronary heart disease: Traits of lipid metabolism and effectiveness of statin therapy. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2023; 16.(6): 67-77. DOI: 10.20969 / VSKM.2023.16 (6).67-77.

**Введение.** Фенотип атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) характеризуется сложным механизмом формирования вследствие взаимодействия ряда факторов риска, в том числе генетических и иммунологических. Клинически значимыми немодифицируемыми факторами риска развития АССЗ признают пожилой или старческий возраст, пол, отягощенный семейный анамнез, этнические и генетические особенности [1]. К модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений при АССЗ причисляют: низкий комплаинс к терапии, наличие сопутствующей патологии, нарушения липидного обмена (наследственную гиперхолестеринемию, повышение уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-н-ЛВП)), снижение уровня холестерина липопроте-

идов высокой плотности (ХС-ЛВП)), табакокурение, артериальную гипертензию и гиподинамию, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД 2).

Актуальной остается проблема эффективного применения липидснижающих препаратов. Ward N.C. и соавт. (2019) сообщают о больших индивидуальных различиях в снижении концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и возникновении нежелательных лекарственных реакций при лечении статинами [2]. Одним из путей повышения эффективности статинотерапии считают пациент-ориентированный подход к выбору препарата, режиму дозирования с учетом фактора, влияющего на фармакологический ответ. На оценку индивидуальных различий в реакции на лечение статинами, как с точки зрения снижения уровня ХС-ЛНП, так и с точки зрения клинических результатов

направлены фармакогенетические исследования [3, 4]. Считается, что фармакологический ответ генетически детерминирован на 50%, в связи с этим для повышения эффективности липидснижающей терапии целесообразным представляется учитывать генетический профиль пациента. Представляет интерес ген, кодирующего холестеринпереносчика эфира (*CE1P*), полиморфизм которого может изменить транскрипцию и экспрессию *CE1P*, тем самым влияя на концентрацию ХС-ЛВП в сыворотке крови [5].

Ген *CE1P*, расположен на хромосоме 16q21 и включает в себя 15 интронов и 16 экзонов [6], и состоит из 25 т.п.н. [7]. Ген *CE1P* кодирует ключевой белок плазмы, опосредующий перенос этерифицированного холестерина из липопротеидов высокой плотности в частицы, содержащие аполипопротеин В в обмен на триглицериды (ТГ) [8, 9]. В гене *CE1P* идентифицировано свыше 700 полиморфных участков. Полиморфизм rs247616, расположенный в промоторной области гена *CE1P* связан с динамикой экспрессии мРНК *CE1P* в печени человека и изменением концентрации ХС-ЛВП [10, 11]. Частота аллели Т полиморфизма rs247616 гена *CE1P* в европейской популяции составляет 32% [12]. В целом минорная аллель Т снижает экспрессию *CE1P* в большинстве или во всех тканях, однако величина эффекта может различаться между тканями [11].

По данным исследования Oh S.W. и соавт. (2020) в корейской популяции полиморфизм rs247616 гена *CE1P* один из 14 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с низким уровнем ХС-ЛВП (< 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин) [13]. В ряде работ показана связь аллели Т полиморфизма rs247616 гена *CE1P* со снижением экспрессии белка *CE1P* и увеличением ХС-ЛВП у представителей европеоидной расы [10, 11].

Эффект генетической изменчивости полиморфизма rs247616 гена *CE1P* на концентрацию циркулирующих липидов оценивался в Нидерландском исследовании эпидемиологии ожирения (NEO – The Netherlands Epidemiology of Obesity study) и Глобальном консорциуме по генетике липидного обмена (Global Lipids Genetics Consortium). Повышение уровня *CE1P* в сыворотке составило 0,32 (0,02) мкг/мл у носителей аллели С полиморфизма rs247616. По данным исследования NEO каждая аллель С полиморфизма rs247616 гена *CE1P* снижала уровень ХС-ЛВП на 0,09 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,11-0,9,  $p=1,18 \times 10^{-36}$ ). В исследовании Global Lipids Genetics Consortium продемонстрировано у носителей аллели С полиморфизма rs247616 гена *CE1P* снижение в сыворотке крови общего холестерина на 0,05 ммоль/л (ДИ: -0,06-0,04,  $p=4,47 \times 10^{-12}$ ), ХС-ЛВП на 0,24 ммоль/л (95% ДИ: -0,24-0,25,  $p=0$ ), повышение концентрации ХС-ЛНП на 0,05 ммоль/л (95% ДИ: 0,05-0,06,  $p=2,57 \times 10^{-37}$ ), ТГ на 0,04 ммоль/л (95% ДИ: 0,03-0,05,  $p=1,12 \times 10^{-25}$ ) [14]. Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) показало, что полиморфизм rs247616 гена *CE1P* является локусом количественного признака уровня ХС-ЛВП ( $p=9,7 \times 10^{-24}$ ) [15]. Каждая минорная аллель Т полиморфизма rs247616 гена *CE1P* неза-

висимо связан с значительным увеличением ХС-ЛВП (<0,1 ммоль/л/ аллель Т,  $p=0,00033$ ) [10].

Borggreve S.E. и соавт (2006) сообщают, что варианты гена *CE1P* могут влиять на коронарный риск через механизмы, не связанные с уровнем ХС-ЛВП [16]. По данным проспективного лонгитюдного когортного исследования REGARDS взрослых американцев европейского и афроамериканского происхождения в возрасте 45 лет и старше полиморфизм rs247616 гена *CE1P*, был связан с ХС-ЛВП ( $p=4,9 \times 10^{-19}$ ) у афроамериканцев. Кроме того, была показана связь полиморфизма rs247616 гена *CE1P* с Фремингемской оценкой риска сердечно-сосудистых заболеваний (Fram\_CHD: риск коронарной смерти или инфаркта миокарда (ИМ) в течение 10 лет ( $p=3,8 \times 10^{-9}$ ) [17].

В мета-анализе полногеномных ассоциативных исследований повышения уровня ХС-ЛВП, индуцированного статинами наиболее значимым был полиморфизм rs247616 гена *CE1P* (MAF=0,324;  $\beta=0,011$ ; SE =0,002;  $p=5,95 \times 10^{-10}$ ). Авторы заключают, что носители минорной аллели Т реагируют на статины с увеличением на 1,1% ( $\approx 0,046$  ммоль/л) уровня ХС-ЛВП по сравнению с лицами, не являющимися носителями [18].

**Цель исследования.** Провести анализ клинических параметров и эффективности липидснижающей терапии у пациентов стабильного течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с учетом полиморфизма rs247616 гена *CE1P*.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 517 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (271 мужчин и 246 женщины) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте  $66,4 \pm 10,4$  г. Артериальная гипертензия была у 95% мужчин и 96,7% женщин с ХСН. Группа популяционного генетического контроля была предоставлена центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и включала 118 условно здоровых лиц (57 мужчин, 61 женщин), соответствующих этнически пациентам с ХСН. ДНК, выделяли из лейкоцитов (АмплиПрайм-Сорб-В, РФ), генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) по полиморфному локусу rs247616 гена *CE1P* с использованием коммерческих реагентов (ТестГен, РФ).

До начала исследования все пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Диагноз ХСН выставлялся согласно критериям Российских клинических рекомендаций по сердечной недостаточности. Функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA верифицировался с учетом результата теста 6-минутной ходьбы. Основные параметры миокарда оценивались при эхокардиоскопии. При фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 50\%$  диагностировалась сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СнСФВ), при ФВ ЛЖ в диапазоне 40-49% – умеренно сниженной (СНУ/

сФВ), при ФВ ЛЖ <40% – низкой (СНнФВ) [19]. В рамках рутинной клинической практики в ГАУЗ ГКБ№7 г. Казани у пациентов, включенных в исследование определялись следующие параметры крови: уровень гемоглобина; липидный спектр с расчетом уровня ХС-ЛНП (в ммоль/л) по формуле Фридвальда:  $\text{ХС-ЛНП} = \text{общий холестерин (ОХС)} - (\text{ХС-ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$ , при уровне ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л – значение холестерина, не содержащего липопротеины высокой плотности (ХС-нЛВП):  $\text{ХС-нЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}$  [20], глюкоза натощак, креатинин крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Jamovi (version 2.3.16) [Computer Software] (2022). В зависимости от вида распределения описательная статистика представлена в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD) либо медианы (Me), 25 и 75 перцентиля (25;75%). При непараметрическом распределении количественные показатели 2-х групп, сравнивали с использованием критерия Манна-Уитни, 3-х групп – используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В качестве post hoc теста использовался HSD-критерий Тьюки. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий  $\chi^2$ , при количестве наблюдений менее 5 – точный критерий Фишера. Результаты генотипирования случайной группы пациентов с ХСН и группы популяционного контроля тестировали на равновесие Харди-Вайнберга с применением точного теста Фишера программы Excel. Рассчитывали отношение шансов odds ratio (OR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Межгрупповые различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты.

Причиной формирования ХСН всех включенных в исследование пациентов, была ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией у 426 (82,3%) пациентов. Длительность ХСН была вариabельна, ее медиана составила 8 [5;10] г. Данные о перенесенном ИМ получены у 45,1% пациентов с ХСН. Достаточно часто встречалась та или иная форма фибрилляция предсердий – 138 (26,7%), мозговой инсульт (МИ) на момент включения в исследование перенесли 42 (8,1%) пациента. Значимый вклад в развитие ХСН внес СД 2 типа, сопутствующий 114 (21,8%) обследованным на момент включения в исследование. Анамнестические данные свидетельствуют об отягощенной по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности у 193 (37,3%) пациентов, табакокурении у 86 (16,6%), перенесенных коронарных вмешательствах у 70 (13,5%) пациентов. Коморбидность ХСН и хронической болезни почек (ХБП) была у 22% пациентов, ХСН и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – у 21,8% пациентов. Пациенты чаще были II и III ФК (37,3% и 45,1%), реже IV и I ФК ХСН (14,7% и 2,9% соответственно). У большинства пациентов (67%) сократительная функция миокарда левого желудочка была сохранна, у 19% пациентов диагностировалось умеренное снижение ФВ ЛЖ, у 14% пациентов ФВ ЛЖ не превышала 40%.

Анализ параметров липидограммы пациентов с ХСН определил уровень ОХС более 4,5 ммоль/л у 66,4% пациентов (74,2% женщин и 63,1% мужчин,  $\chi^2=7,0$ ,  $p=0,008$ ), уровень ХС-ЛНП превышал 1,8 ммоль/л у 88,8% пациентов (88,6% женщин и 88,9% мужчин,  $p=0,937$ ), гипертриглицеридемия ( $>1,7$  ммоль/л) была у 43,7% пациентов (58,3% женщин и 34,2% мужчин,  $\chi^2=14,9$ ,  $p<0,001$ ). Сочетание уровня ХС-ЛНП  $>1,8$  ммоль/л и гипертриглицеридемии наблюдалось у 100 (40,2%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 79 (30,7%) пациентов. Дислипидемия по трем показателям: ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ выявлена у 34 (13,7%) пациентов с ХСН.

Сравнение параметров липидограммы в возрастном аспекте выявило превышение уровня ОХС 4,5 ммоль/л с равной частотой 67,4% у лиц моложе 60 лет и в возрасте 60-75 лет, и у 71,7% пациентов старше 75 лет. Доля лиц с гипертриглицеридемией уменьшалась с увеличением возраста: <60 (54,9%), 60-75 лет (41%), >75 лет (38,2%), тогда как доля лиц с уровнем ХС-ЛНП  $>1,8$  ммоль/л не изменялась: <60 (88,4%), 60-75 лет (89,5%), >75 лет (87,5%).

Наблюдалась тенденция уменьшения доли лиц с уровнем ОХС  $>4,5$  ммоль/л и ХС-ЛНП  $>1,8$  ммоль/л по мере увеличения ФК ХСН соответственно: I ФК (93,3% и 100%), II ФК (76,2% и 92,3%), III ФК (66,4% и 89,4%), IV ФК (50,7% и 82,5%). Гипертриглицеридемия выявлена у каждого второго пациента I и II ФК (50% и 48,9%), несколько реже у лиц III и IV ФК ХСН (39,4% и 44,1%).

Анализ медикаментозной терапии на момент включения в исследование выявил отсутствие таковой у 19,1% пациентов. Базисная терапия до госпитализации включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 49,6% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 17,4%,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) – 48,7%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 13,9% пациентов с ХСН (табл. 1). Несколько реже пациенты в лечении ХСН использовали антагонисты кальция (22,7%), антиагреганты (35%) и диуретики (34,6%). Сердечные гликозиды применяли 8,9% пациентов, нитраты – 15,7%. На липидснижающей терапии статинами не менее 1 года находились 28,8% пациентов.

На монотерапии препаратами первой линии находились 16,2% пациентов, в том числе иАПФ – 10,2%, БРА – 2,7%, БАБ – 3,3%. Комбинированную терапию из 2-х препаратов получали 128 пациентов (24,7%), из 3-х – 115 пациентов (22,2%), из 4-х – 59 пациентов (11,4%), из 5-ти препаратов – 8 пациентов (1,5%).

Структура липидснижающей терапии была следующей: симвастатин – 8 пациентов, аторвастатин – 96, розувастатин – 12, затруднились назвать наименование и дозу статина 32 пациента (табл. 2). Пациентов, принимающих гиполипидемические препараты других фармакологических групп, в том числе в комбинации с статинами не было.

В минимальной дозировке (10 мг симвастатина/аторвастатина, 5 мг розувастатина) принимали 42,9% пациентов (33,3% мужчин и 53,5% женщин,  $p=0,01$ ), в средне-терапевтической (20-40 мг симва-

## Медикаментозная терапия пациентов с ХСН

Table 1

## Drug therapy of patients with CHF

Группа препаратов	Всего (n=517)		мужчины (n=270)		женщины (n=247)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ингибиторы АПФ	257	49,6	128	47,4	129	52,3
БРА	90	17,4	37	13,7	53	21,5
АМКР	72	13,9%	34	12,6	38	15,4
Бета-адреноблокаторы	252	48,7	129	47,8	123	49,8
Диуретики	179	34,6	83	30,7	96	38,8
Антагонисты кальция	118	22,7	65	24,1	53	21,5
Нитраты	81	15,7	43	16	38	15,4
Сердечные гликозиды	46	8,9	18	6,7	28	11,3
Антиагреганты	181	35	93	34,4	88	35,6
Статины	149	28,8	78	28,9	71	28,7

Таблица 2

## Структура липидснижающей терапии и ее дозировок у пациентов с ХСН

Table 2

## Structure of lipid-lowering therapy and its dosages in patients with CHF

Липидснижающая терапия	Всего (n=517)		мужчины (n=270)		женщины (n=247)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не принимают статин	368	71,2	192	71,1	176	71,3
Принимают статин, всего	149	28,8	78	28,9	71	28,7
Не помнят название/дозу статина	32	6,2	21	7,8	11	4,5
Минимальные дозы статина	64	12,2	26	9,6	38	15,4
Средне-терапевтические дозы статинов	53	10,3	31	11,5	22	8,9

статины/аторвастатина, 10-20 мг розувастатина) – 35,6% (39,7% мужчин и 30,9% женщин,  $p=0,26$ ) пациентов. Обращает внимание отсутствие в данном исследовании пациентов, принимающих статины в максимальной дозе (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина). Исследование липидснижающей терапии в возрастном аспекте показало, что статин принимали 31,8% пациентов моложе 60 лет, 29,3% пациентов в возрасте 60-75 лет, и 23,8% пациентов старше 75 лет. Доля пациентов, принимающих статин в минимальной дозировке не различалась в анализируемых возрастных периодах: <60 лет – 9,4%, 60-75 лет – 14,3%, >75 лет – 11,4%. Выявлена тенденция уменьшения доли пациентов с ХСН, принимающих статин в средней дозировке с увеличением возраста: <60, 60-75, >75 лет (14,5%, 10,3% и 4,8% соответственно). Частота приема статина с учетом I-IVФК ХСН: I ФК – 20%, II ФК – 27,6%, III ФК – 25,7%, IV ФК – 43,4%. В минимальной и средней дозировке статин принимали соответственно: I ФК – 0 и 20%, II ФК – 13% и 8,9%, III ФК – 8,6% и 11,6%, IV ФК – 25% и 7,9%.

Статинотерапию получали 27,6% пациентов с СНсФВ, 39,1% пациентов с СНу/сФВ и 23,5% пациентов с СНнФВ, в том числе в минимальной и средней дозировке: СНсФВ (12% и 10,2%), СНу/сФВ (16,3% и 14,1%), СНнФВ (8,8% и 5,9%).

Среди пациентов с ХСН, не принимающих статин уровень ОХС<4,5 ммоль/л был у 31,8%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 9,7%, ТГ <1,7 ммоль/л – 59,1%,

уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 11,6% обследованных.

Анализ достижения целевых значений параметров липидограммы обследованных, находящихся на липидснижающей терапии демонстрирует низкую эффективность проводимой терапии: ОХС<4,5 ммоль/л – 38,1%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 11%, ТГ <1,7 ммоль/л – 50,6%, уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,2%. При приеме статина уровень ХС-ЛНП более 1,8 ммоль/л сохранялся у 76 (87,4%) пациентов, в т.ч. в сочетании с повышением ТГ – у 38 (45,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 27 (32,5%) пациентов. Изменение трех параметров липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) было выявлено у 15 пациентов (18,1%) пациентов с ХСН.

Доля лиц достигших целевых значений сопоставима у лиц, принимающих статин в минимальной и средне-терапевтической дозировке (табл. 3).

На следующем этапе исследования было проведено генотипирование полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, кодирующего ключевой белок плазмы, опосредующий перенос этерифицированного ХС-ЛВП в частицы, содержащие аполипопротеин В в обмен на триглицериды. Аллели и генотипы в группах исследования и генетического контроля соответствовали теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,6$ ,  $p=0,43$  и  $\chi^2=2,85$ ,  $p=0,09$ ). Генотипы полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* распределились следующим образом: в группе исследования СС – 42,8%, СТ – 43,9%, ТТ – 13,2%,

в группе сравнения СС – 56,8%, СТ – 33,1%, ТТ – 10,2%. Определена высокая частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т у пациентов с ХСН, чем в группе сравнения (13,2% и 10,2%  $\chi^2=7,32$ ,  $p=0,026$

и 35% и 26,7%,  $\chi^2=6,07$ ,  $p=0,014$ ) (табл. 4). Анализ доминантной модели наследования (СС против СТ+ТТ) демонстрирует протективный эффект в отношении развития ХСН у пациентов СС-генотипа

Таблица 3

Показатели липидного спектра у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом липидснижающей терапии

Table 3

Lipid spectrum parameters in patients with ischemia-induced CHF, considering lipid-lowering therapy

Липидснижающая терапия	ХС-ЛНП, ммоль/л		ХС-нелВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ОХС, ммоль/л	
	< 1,8	> 1,8	< 2,6	> 2,6	< 1,7	> 1,7	< 4,5	> 4,5
Всего, абс. (%)	25 (10,1%)	222 (89,9%)	35 (11,8%)	261 (88,2%)	143 (56,3%)	111 (43,7%)	167 (33,6%)	330 (66,4%)
Не принимают статины, абс. (%)	16 (9,7%)	149 (90,3%)	23 (11,6%)	175 (88,4%)	101 (59,1%)	70 (40,9%)	114 (31,8%)	244 (68,2%)
Принимают статины всего, абс. (%)	9 (11%)	73 (89%)	12 (12,2%)	86 (87,8%)	42 (50,6%)	41 (49,4%)	53 (38,1%)	86 (61,9%)
Не помнят название статина и дозировку, абс. (%)	2 (8%)	23 (92%)	3 (11,5%)	23 (88,5%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	17 (54,8%)	14 (45,2%)
Минимальные дозы, абс. (%)	4 (12,1%)	29 (87,9%)	5 (11,1%)	40 (88,9%)	17 (50%)	17 (50%)	14 (24,6%)	43 (75,4%)
Средне-терапевтические дозы, абс. (%)	7 (12,3%)	50 (87,7%)	9 (12,5%)	63 (87,5%)	32 (54,2%)	27 (45,8%)	36 (33,3%)	72 (67,7%)

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs247616 гена CETP у пациентов с ХСН и группы контроля

Table 4

Frequency of alleles and genotypes of the CETP rs247616 polymorphism in patients with CHF and in the controls

Группы	Модель наследования	Генотипы и аллели CETP rs247616	Группа исследования		Группа контроля		$\chi^2$ (df=1)	p
			n=446	%	n=118	%		
Все пациенты	кодоминантная	СС	191	42,8	67	56,8	<b>7,32</b>	<b>0,026</b>
		СТ	196	43,9	39	33,1		
		ТТ	59	13,2	12	10,2		
	аллельная	С	578	65	173	73,3	<b>6,07</b>	<b>0,014</b>
		Т	314	35	63	26,7		
	доминантная	СС	191	42,8	67	56,8	<b>7,32</b>	<b>0,007</b>
СТ+ТТ		255	57,2	51	43,2			
рецессивная	ТТ	59	13,2	12	10,2	0,92	0,34	
	СС+СТ	378	84,8	106	89,8			
Мужчины	кодоминантная	СС	100	42,5	28	49,1	0,87	0,647
		СТ	104	44,3	23	40,4		
		ТТ	31	13,2	6	10,5		
	аллельная	С	304	65	79	69,3	0,86	0,35
		Т	166	35	35	30,7		
	доминантная	СС	100	42,5	28	49,1	0,8	0,37
СТ+ТТ		135	57,5	29	50,9			
рецессивная	ТТ	31	13,2	6	10,5	0,29	0,58	
	СС+СТ	204	86,8	51	89,5			
Женщины	кодоминантная	СС	91	43,1	39	63,9	<b>8,33</b>	<b>0,016</b>
		СТ	92	43,6	16	26,2		
		ТТ	28	13,3	6	9,8		
	аллельная	С	274	65	94	77	<b>6,35</b>	<b>0,011</b>
		Т	148	35	28	23		
	доминантная	СС	91	43,1	39	63,9	<b>8,21</b>	<b>0,004</b>
СТ+ТТ		120	56,9	22	36,1			
рецессивная	ТТ	28	13,3	6	9,8	0,51	0,47	
	СС+СТ	183	86,7	55	90,2			

Примечание: \*жирным текстом отмечены значимые различия между группами, df = 1 – степень свободы для анализа частот генотипов,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий

(OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86). Дифференцированный анализ у мужчин и женщин подтвердил протективный в отношении развития ХСН эффект СС-генотипа только для женщин (OR=0,43, 95%ДИ:0,23-0,77).

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия коморбидного состояния (ХБП, ХОБЛ, СД) не выявил различий по анализируемым моделям наследования (кодминантная, доминантная, рецессивная). Пациенты с ХСН не имели различий по распространённости факторов риска, клиническим параметрам по анализируемым трем моделям наследования полиморфного варианта гена *CETP* (rs247616). Пациенты СС, СТ и ТТ генотипов не различались по величине ФВ ЛЖ и структурно-функциональным параметрам сердца.

При сравнении параметров липидного спектра по генотипам полиморфизма rs247616 гена *CETP* в доминантной модели наследования у пациентов с ХСН СС-генотипа по сравнению с носителями аллели Т (СТ+ТТ-генотипы) выявлен меньший уровень ХС-ЛВП (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012) (табл. 5).

Анализ гиполипидемической терапии у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом генотипа

полиморфизма rs247616 гена *CETP* показал, что пациенты СС-генотипа в 1,5 раза чаще находились на терапии низкими дозами статинов, Носители аллели Т с равной частотой принимали статин в минимальной и средне-терапевтической дозировке (табл. 6).

Проведено сравнение достижения целевых значений липидного спектра крови пациентов с ХСН с учетом генотипа (табл. 7).

У 65,2% пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP* уровень ОХС превышал 4,5 ммоль/л, у 86,6 % – уровень ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л, у 45,8% ТГ >1,7 ммоль/л. Среди пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP*, принимающих статинов уровень ОХС>4,5 ммоль/л сохранялся у 33,1% пациентов, ТГ >1,7 ммоль/л – 38,6%, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 39,3% пациентов. Сочетание повышенного уровня ХС-ЛНП (>1,8 ммоль/л) и ТГ(>1,7 ммоль/л) наблюдалось у 39 (41,5%) пациентов, повышения ХС-ЛНП и снижения ХС-ЛВП – у 31 (31,97%) пациентов. Комбинированное изменение трех показателей липидного спектра крови: ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ характеризовало 16 (17%) пациентов с ХСН СС-генотипа. Целевые значения параметров липидного профиля при СС-генотипе достигнуты при приеме статина в

Таблица 5

Показатели крови пациентов с ХСН с различными генотипами полиморфизма rs247616 гена *CETP* в доминантной и рецессивной моделях наследования

Table 5

Blood parameters of CHF patients with different genotypes of the *CETP* rs247616 polymorphism in dominant and recessive inheritance models

Показатель	полиморфизм rs247616 гена <i>CETP</i>				p
	СС (n=191)	СС+СТ (n=371)	СТ+ТТ (n=248)	ТТ (n=59)	
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,03±1,30	5,12±1,36	5,23±1,39	5,32±1,34	p <sub>1-3</sub> =0,407 p <sub>2-4</sub> =0,453
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,5 [1,17;2,31]	1,49 [1,1;2,26]	1,49 [1,03;2,9]	1,67 [1,04;2,26]	p <sub>1-3</sub> =0,446 p <sub>2-4</sub> =0,775
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,12±0,37	1,18±0,38	1,25±0,38	1,27±0,37	<b>p<sub>1-3</sub>=0,012</b> p <sub>2-4</sub> =0,316
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,23±1,15	3,23±1,27	3,26±1,32	3,35±1,16	p <sub>1-3</sub> =0,849 p <sub>2-4</sub> =0,496
ХС-нелВП, ммоль/л, M±SD	4,12±1,26	4,1±1,35	4,15±1,43	4,37±1,4	p <sub>1-3</sub> =0,851 p <sub>2-4</sub> =0,365

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами, p<sub>1-3</sub> доминантная модель (СС против СТ+ТТ), p<sub>2-4</sub> рецессивная модель (ТТ против СС+СТ)

ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ХС-нелВП – холестерин, не связанный с ЛВП

Таблица 6

Структура и дозы липидснижающей терапии у пациентов с ХСН с учетом полиморфизма rs247616 гена *CETP*

Table 6

Structure and doses of lipid-lowering therapy in patients with CHF, considering the *CETP* rs247616 polymorphism

Липидснижающая терапия	Всего		полиморфизм rs247616 гена <i>CETP</i>					
			СС (n=191)		СТ (n=196)		ТТ (n=58)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не принимают статин	314	70,6	127	66,5	146	74,5	41	70,7
Принимают статин	131	29,4	64	33,5	50	25,5	17	29,3
Не помнят название статина	27	6,1	14	7,3	12	6,1	1	1,7
Минимальные дозы статина	58	13	30	15,7	20	10,2	8	13,8
Средне-терапевтические дозы статина	46	10,3	20	10,5	18	9,2	8	13,8

Показатели липидного спектра у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом липидснижающей терапии и генотипа полиморфизма rs247616 гена CETP

Lipid spectrum parameters in patients with ischemia-induced CHF, considering lipid-lowering therapy and the CETP rs247616 polymorphism genotype

## СС-генотип (n=181)

Липидснижающая терапия	ХС-ЛНП (n=97)		ХС-нелВП (n=114)		ТГ (n=96)		ОХС (n=181)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	13 (13,4%)	84 (86,6%)	17 (14,9%)	97 (85,1%)	52 (54,2%)	44 (45,8%)	63 (34,8%)	118 (65,2%)
Не принимают статин, абс (%)	9 (69,2%)	51 (60,7%)	12 (70,6%)	57 (58,8%)	33 (63,5%)	27 (61,4%)	42 (66,7%)	79 (66,9%)
Принимают статин	4 (30,8%)	33 (39,3%)	5 (29,4%)	40 (41,2%)	19 (36,5%)	17 (38,6%)	21 (33,3%)	39 (33,1%)
Не помнят название статина, абс (%)	1 (7,7%)	12 (14,3%)	2 (11,8%)	11 (11,3%)	7 (13,5%)	6 (13,6%)	7 (11,1%)	7 (5,9%)
Минимальные дозы, абс (%)	1 (7,7%)	14 (16,7%)	1 (5,9%)	22 (22,7%)	7 (13,5%)	8 (18,2%)	6 (9,5%)	22 (18,6%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	2 (15,4%)	7 (8,3%)	2 (11,8%)	7 (7,2%)	5 (9,6%)	3 (6,8%)	8 (12,7%)	10 (8,5%)

## СТ-генотип (n=191)

Группа препаратов	ХС-ЛНП (n=100)		ХС-нелВП (n=121)		ТГ (n=100)		ОХС (n=191)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	11 (11%)	89 (89%)	16 (13,2%)	105 (86,8%)	60 (60%)	40 (40%)	64 (33,5%)	127 (66,5%)
Не принимают статин, абс (%)	6 (54,5%)	63 (70,8%)	11 (68,8%)	74 (70,5%)	45 (75%)	25 (62,5%)	45 (70,3%)	97 (76,4%)
Принимают статин	5 (45,5%)	26 (29,2%)	5 (31,2%)	31 (29,5%)	15 (25%)	15 (37,5%)	19 (29,7%)	30 (23,6%)
Не помнят название статина, абс (%)	1 (9,1%)	7 (7,9%)	1 (6,3%)	8 (7,6%)	2 (3,3%)	5 (12,5%)	5 (7,8%)	6 (4,7%)
Минимальные дозы, абс (%)	2 (18,2%)	10 (11,2%)	2 (12,5%)	14 (13,3%)	7 (11,7%)	6 (15%)	6 (9,4%)	14 (11%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	2 (18,2%)	9 (10,1%)	2 (12,5%)	9 (8,6%)	6 (10%)	4 (10%)	8 (12,5%)	10 (7,9%)

## ТТ-генотип (n= 56)

Группа препаратов	ХС-ЛНП (n=31)		ХС-нелВП (n=35)		ТГ (n=32)		ОХС (n=56)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)	16 (50%)	16 (50%)	16 (28,6%)	40 (71,4%)
Не принимают статин, абс (%)	1 (50%)	17 (58,6%)	1 (50%)	20 (60,6%)	10 (62,5%)	9 (56,3%)	10 (62,5%)	29 (72,5%)
Принимают статин	1 (50%)	12 (41,4%)	1 (50%)	13 (37,1%)	6 (37,5%)	7 (43,7%)	6 (37,5%)	11 (27,5%)
Не помнят название статина, абс (%)	0	1 (3,4%)	0	1 (3%)	0	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0
Минимальные дозы, абс (%)	1 (50%)	7 (24,1%)	1 (50%)	7 (21,2%)	4 (25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	6 (15%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	0	4 (13,8%)	0	5 (15,2%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,2%)

минимальной и средней дозировке соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 0 и 20%, ТГ <1,7 ммоль/л – 13% и 8,9%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 8,6% и 11,6%.

Анализ параметров липидограммы определил уровень ОХС выше 4,5 ммоль/л у 66,5%, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 89%, гипертриглицеридемию



(>1,7 ммоль/л) у 40% пациентов СТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*. У 23,6% пациентов СТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, находящихся на терапии статинами уровень ОХС превышал 4,5 ммоль/л, у 37,5% сохранялась гипертриглицеридемия, у 29,2% – уровень ХС-ЛНП был выше 1,8 ммоль/л. Превышение уровня ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л в сочетании с гипертриглицеридемией наблюдалось у 33 (34,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 31 (31%) пациентов. Комбинированная дислипидемия (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) сопутствовала 11 (11,6%) пациентам с ХСН. Целевые показатели липидограммы при приеме статина в минимальной и средней дозировке пациентами с ХСН СТ-генотипа достигнуты соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 18,2% и 18,2%, ТГ <1,7 ммоль/л – 11,7% и 10%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,5% и 12,5%.

Липидный профиль пациентов ТТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* характеризовался повышением уровня ОХС > 4,5 ммоль/л у 71,4% обследованных, уровня ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 93,5%, гипертриглицеридемией (>1,7 ммоль/л) у 50% пациентов. У 32,5% пациентов ТТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, находящихся на статинотерапии ОХС был более 4,5 ммоль/л, у 43,7% – гипертриглицеридемия, у 41,4% – уровень ХС-ЛНП превышал 1,8 ммоль/л. Комбинированное повышение уровней ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л и ТГ наблюдалось у 15 (46,8%) пациентов ТТ-генотипа, сочетание повышения ХС-ЛНП и снижения ХС-ЛВП – у 10 (31,3%) пациентов. Совокупность изменений ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ наблюдалась у 5 (15,6%) пациентов с ХСН. Отмечено достижение целевых значений параметров липидного профиля пациентами с ХСН ТТ-генотипе при приеме статина в минимальной и средней дозировке соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 50% и 0%, ТГ <1,7 ммоль/л – 21,2% и 15,2%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 50% и 0%.

Доля лиц, находящихся на статинотерапии и достигших целевых значений параметров липидограммы не различалась в генотипах СС, СТ и ТТ: ОХС <4,5 ммоль/л (33,3%, 29,7%, 37,5%) и ТГ <1,7 ммоль/л (36,5%, 25%, 37,5%) соответственно. Выявлена тенденция увеличения носителей аллели Т и генотипа ТТ с уровнем ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (30,8%, 45,5%, 50%) и ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 29,4%, 31,2%, 50%.

### Обсуждение.

Регистры и отдельные когортные исследования, предоставляющие данные об эпидемиологических аспектах сердечной недостаточности, позволяют констатировать недостаточный охват пациентов 2-х и 3-х компонентной нейрогуморальной блокадой. В проведенном исследовании базисную терапию на момент госпитализации получали: иАПФ – 49,6% пациентов, БРА – 17,4 %, БАБ – 48,7 %, АМКР – 13,9% пациентов с ХСН, что было существенно ниже данных исследования ESC-HF Pilot (иАПФ или БРА применялись у 89,2% пациентов, БАБ – у 88,9% пациентов, АМКР – у 59,3% пациентов) [21]. Анализ липидснижающей терапии у пациентов с ИБС и ХСН, включенных в настоящее исследование демонстрирует прием статинов (симвастатин, аторвастатин и розувастатин), доказавших наиболее

выраженный гиполипидемический эффект и максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности [21, 22], однако 42,3% пациентов получали статин минимальной дозы, 35,6% – в средней-терапевтической (20-40 мг симвастатина/аторвастатина, 10-20 мг розувастатина), ни один пациент не принимал статин в максимальной дозе (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина) [23]. Обращает внимание низкая доля пациентов, достигших целевых значений параметров липидограммы, находящихся на липидснижающей терапии: ОХС <4,5 ммоль/л – 38,1%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 11%, ТГ <1,7 ммоль/л – 50,6%, уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,2%, при этом данные сопоставимы при приеме минимальных и средне-терапевтических доз статинов. О низкой эффективности проводимой терапии статинами свидетельствуют и данные российской когорты исследования DYSIS (DYSlipidaemia International Study), где целевого уровня ХС-ЛНП достигли 54,4% пациентов высокого и 12,2% очень высокого риска. Нарушения параметров липидного спектра у пациентов высокого риска с дислипидемией, получающих статины, реальной клинической практике в Российской Федерации сохранялись у 24,2% пациентов (ХС-ЛНП), в сочетании с повышением ТГ – в 12,5%, со снижением ХС-ЛВП – в 5,7% случаев. Сочетание трех параметров липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) наблюдалось у 10,2% пациентов высокого риска [24]. Анализ компонентов липидного спектра пациентов с ХСН, получающих статины, демонстрирует превышение уровня ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л у 76 (87,4%) пациентов, в сочетании с повышением ТГ – 38 (45,7%) пациентов, с уровнем ХС-неЛВП – у 72 (83,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 27 (32,5%) пациентов. Нарушение трех показателей липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) выявлено у 15 (18,1%) пациентов с ХСН.

Исследование липидснижающей терапии в возрастном аспекте демонстрирует тенденцию к снижению числа пациентов с ХСН принимающих статин: 31,8% лицами моложе 60 лет, 29,3% – в возрасте 60-75 лет, 23,8% пациентов старше 75 лет. Доля пациентов, принимающих статин минимальной дозировки не различалась в анализируемых возрастных периодах: <60 лет – 9,4%, 60-75 лет – 14,3%, >75 лет – 11,4%. Выявлена тенденция уменьшения доли пациентов с ХСН, принимающих статин в средней дозировке с увеличением возраста: <60, 60-75, >75 лет (14,5%, 10,3% и 4,8% соответственно), что может быть связано с неоднозначностью эффективности и безопасности липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше, ввиду малой представленности данной возрастной когорты в клинических исследованиях по первичной профилактике. Целевые уровни ХС-ЛНП у пациентов старше 75 лет не определены [25].

Выявлена высокая частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т у пациентов с ХСН, чем в группе контроля (13,2% и 10,2%  $\chi^2=7,32$ ,  $p=0,026$  и 35% и 26,7%,  $\chi^2=6,07$ ,  $p=0,014$ ). Определен протективный эффект в отношении развития ХСН у пациентов СС-генотипа (OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86) в доминантной модели наследования (СС против СТ+ТТ),

однако дифференцированный анализ с учетом пола пациента подтвердил протективный эффект СС-генотипа в отношении развития ХСН только для женщин (OR=0,43, 95%ДИ:0,23-0,77). В ранее проведенных исследованиях сообщалось, что риск ИБС был значительно выше для гомозигот СС и носителей аллели С полиморфизма rs247616 гена *CETP*, чем для носителей аллели Т (OR=1,89, 95%ДИ: 1,29–2,76, p=0,001 и OR=1,51, 95%ДИ: 1,14–1,99, p=0,003) [26]. Исследователям Ху L. и соавт. (2013) не удалось обнаружить значимой связи между полиморфизмом rs247616 гена *CETP* и ИБС (p>0,05), что авторы объясняют этническими различиями в китайском населении или недостаточной выборкой [27].

У пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP* по сравнению с носителями аллеля Т (СТ+ТТ–генотипы) уровень ХС-ЛВП (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012) был меньше. В исследовании Whitehall II приводятся данные о независимой связи полиморфизма rs247616 гена *CETP* с повышенным уровнем ХС-ЛВП у мужчин ( $\beta=0,072$  (0,0065), p=9,6x10<sup>-28</sup>) [10].

**Выводы.** Проведенное исследование свидетельствует о сохраняющихся нарушениях липидограммы у 87,4% пациентов с ХСН, принимающих статины: изолированном (ХС-ЛНП более 1,8 ммоль/л), или комбинированном – с понижением уровня ХС-ЛВП и повышением ТГ у 18,1% пациентов. Другим важным аспектом признается остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых событий у ряда пациентов, находящихся на липидснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС-ЛНП [28].

Перспективным представляется исследование полиморфизма rs247616 гена *CETP*, направленное на оценку индивидуального генетического риска развития дислипидемий, а также обоснование пациент-ориентированного подхода к липидснижающей терапии и выявление остаточного липидного риска при терапии статинами у пациентов с АССЗ. Важным направлением будет определение ассоциации генетического полиморфизма rs247616 гена *CETP* с эффективностью ингибиторов СЕТР, а также изучение интегрального клинико-генетического риска течения и прогноза пациентов с ХСН.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование), утвержденной Ученым Советом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В., и др. Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений при адекватной липидкорректирующей терапии. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(2): 19-25 [Simerzin VV, Fatenkov OV, Gagloeva IV, et al. Ostatechnyy risk serdechno-sosudistykh oslozhneniy pri adekvatnoy lipidkorriruyushchey terapii. [Residual Risk of Cardiovascular Complications in Case of Adequate Lipid-Lowering Therapy]. *Nauka i innovatsii v meditsine [Science and Innovations in Medicine]*. 2018;3(2): 19-25. (In Russ.). DOI: 10.35693/2500-1388-2018-0-2-19-25
2. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 2019;124(2):328-350. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
3. Kim K, Bolotin E, Theusch E, et al. Prediction of LDL cholesterol response to statin using transcriptomic and genetic variation. *Genome Biol*. 2014; 15(9): 460. DOI: 10.1186/s13059-014-0460-9
4. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2264- 2271 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X
5. Talmud PJ, Hawe E, Robertson K, et al. Genetic and environmental determinants of plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI concentrations in healthy middle-aged men. *Ann. Hum. Genet*. 2002; 66:111–124. DOI: 10.1046/j.1469-1809.2002.00105.x
6. Boekholdt SM, Thompson JF. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res*. 2003;44(6):1080–1093. DOI: 10.1194/jlr.R200018-JLR200
7. Kallend D. CETP, human genome and cardiovascular outcomes. *Swiss Med Weekly*. 2010;140(21-22):294–296. DOI:10.4414/smw.2010.12994.
8. Foitzik S, Kureck IM, Rüger MH, Metzler D The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res*. 2009;50: S201–S206. DOI: 10.1194/jlr.R800061-JLR200
9. Tall AR Functions of cholesterol ester transfer protein and relationship to coronary artery disease risk. *J. Clin. Lipid*. 2010;4: 389–393. DOI: 10.1016/j.jacl.2010.08.006
10. Papp AC, Pinsonneault JK, Wang D, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) polymorphisms affect mRNA splicing, HDL levels, and sex-dependent cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7:e31930. DOI: 10.1371/journal.pone.0031930
11. Suhy A, Hartmann K, Papp AC, et al. Regulation of cholesteryl ester transfer protein expression by upstream polymorphisms: reduced expression associated with rs247616. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25: 394–401. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000151
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs247616>
13. Oh SW, Lee JE, Shin E, et al. Genome-wide association study of metabolic syndrome in Korean populations. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227357. DOI: 10.1371/journal.pone.0227357
14. Blauw LL, Li-Gao R, Noordam R, et al. CETP (cholesteryl ester transfer protein) concentration: a genome-wide association study followed by mendelian randomization on coronary artery disease. *Circ. Genom. Precis. Med*. 2018; 11: e002034. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.002034
15. Smith EN, Chen W, Kahonen M, et al. Longitudinal genome-wide association of cardiovascular disease risk factors in the Bogalusa heart study. *PLoS Genet*. 2010;6: e1001094 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001094
16. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with

- common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3382–3388 DOI: 10.1210/jc.2005-2322
17. Zhao X, Geng X, Srinivasasainagendra V, et al. PheWAS study of a large observational epidemiological cohort of African Americans from the REGARDS study. *BMC Med Genomics.* 2019;12(Suppl 1):26. DOI: 10.1186/s12920-018-0462-7
  18. Postmus I, Warren HR, Trompet S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of HDL cholesterol response to statins. *J Med Genet.* 2016;53(12):835-845. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103966
  19. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58(56). — С. 1-164. [Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT et al. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN - RKO - RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.). DOI:10.18087/cardio.2475
  20. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр. — Москва, 2020. — 61с. [Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergiyenko IV, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Rossiyskiye rekomendatsii, VII peresmotr [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations, VII revision]. Moskva [Moscow], 2020;61p. (In Russ.)].
  21. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
  22. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25(6). — С. 3578. [Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM Analiz effektivnosti i bezopasnosti terapii statinami v ambulatornykh usloviyakh polimorbidnykh patsiyentov krayne vysokogo serdechno-sosudistogo riska. [Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020;25(6):3578. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3578
  23. Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2017. — Т.3. — С. 5-22. [Ezhov MV, Sergiyenko IV, Aronov DM, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii VI peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2017;3: 5-22. (In Russ.)]
  24. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т.11(4). — С. 70-8. [Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Sokhranyayushchiyesya narusheniya pokazateley lipidnogo spektra u patsiyentov s dislipidemiyei, poluchayushchikh statiny, v real'noy klinicheskoy praktike v Rossiiskoy Federatsii (rossiyskaya chast' issledovaniya DYSIS). [Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2012;11(4):70-78. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
  25. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. от имени комитета экспертов. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов // Кардиология. — 2020. — Т.60(6). — С. 119–132. [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergiyenko IV on behalf of the Expert Committee. Lipidsnizhayushchaya terapiya dlya pervichnoy profilaktiki u patsiyentov 75 let i starshe. Konsensus ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii gerontologov i geriatrov, Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu ateroskleroza, Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva, Assotsiatsii klinicheskikh farmakologov [Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020;60(6):119–132. (In Russ.)].
  26. Iwanicka J, Iwanicki T, Niemiec P, et al. Relationship between CETP gene polymorphisms with coronary artery disease in Polish population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(6):1929-1935. DOI: 10.1007/s11033-018-4342-1
  27. Xu L, Zhou J, Huang S, et al. An association study between genetic polymorphisms related to lipoprotein-associated phospholipase A(2) and coronary heart disease. *Exp Ther Med.* 2013;5(3):742-750. DOI: 10.3892/etm.2013.911
  28. Хазова Е.В., Булашова О.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3382. [Khazova EV, Bulashova OV Ostatochnyy risk u patsiyentov s ateroskleroticheskimi kardiovaskulyarnymi zabolevaniyami [Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023;22(1):3382. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2023-3382

## АНЕМИЯ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

**ХАМАДУЛЛИНА ИЛИДА ФАНИЛОВНА**, ORCID ID: 0009-0001-9831-2541; студентка медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: ixgenius2015@yandex.ru

**ХУСАИНОВА АЛИЯ АМИРОВНА**, ORCID ID: 0009-0000-0469-0553; студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: xusainova-2019@bk.ru

**ИВАНЦОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8063-4959; канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

**ХАСАНОВ НИЯЗ РУСТЕМИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-7760-0763; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: ybzp@mail.ru

**Реферат. Введение.** Анемия в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с инфарктом миокарда, является значимым фактором риска неблагоприятного исхода. Вопрос о резком ограничении коронарного кровотока при инфаркте миокарда на фоне анемии разной степени тяжести при этом мало изучен.

**Целью исследования** было изучить уровень гемоглобина при поступлении у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при благоприятном и летальном исходе госпитализации. **Материал и методы.** Для исследования были отобраны 177 карт выбывших из стационара пациентов с летальным исходом, а также 380 карт пациентов, выписанных с благоприятным исходом перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из отделений по оказанию неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани. В исследование были включены 349 мужчин и 208 женщин от 32 до 96 лет, медиана возраста составила 67 (58 – 76) лет. **Результаты и их обсуждение.** Частота встречаемости анемии – снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 110 г/л у женщин, в изучаемой группе пациентов с благоприятным и летальным исходом госпитализации достоверно отличалась и составила 8,7% и 18,1% соответственно ( $p=0,001$ ). Шанс развития неблагоприятного исхода в группе пациентов с анемией были выше в 2,32 раза, по сравнению с группой пациентов без анемии, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,38 – 3,92;  $p=0,001$ ). Средней степени тяжести и тяжелая анемия ( $Hb < 90$  г/л) чаще встречалась у пациентов с неблагоприятным исходом, чем у пациентов с благоприятным исходом госпитализации, в 43,8% и 15,2% случаев соответственно. Шанс неблагоприятного исхода был выше в 4,35 раза у пациентов со средней степени и тяжелой анемией, чем у пациентов с легкой степени тяжести анемией, различия шансов были статистически значимы (95% ДИ: 1,34 – 14,08,  $p=0,015$ ). **Выводы.** Наличие у пациента анемии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST сопряжено с 2,32 большим шансом неблагоприятного исхода. Снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л у пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциировано с большим в 4,35 раза шансом неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** анемия, инфаркт миокарда, летальность.

**Для ссылки:** Хамадуллина И.Ф., Хусаинова А.А., Иванцов Е.Н., Хасанов Н.Р. Анемия различной степени тяжести у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С. 78-81. DOI: 10.20969 / VSKM.2023.16(6).78-81.

## ANEMIA OF VARYING SEVIRITY DEGREES IN PATIENTS WITH STEMI

**KHAMADULLINA ILIDA F.**, ORCID ID - 0009-0001-9831-2541; Student at the Faculty of Preventive Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: ixgenius2015@yandex.ru

**KHUSAINOVA ALIA A.**, ORCID ID - 0009-0000-0469-0553; Student at the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: xusainova-2019@bk.ru

**IVANTSOV EVGENIY N.**, ORCID ID - 0000-0001-8063-4959; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

**KHASANOV NIYAZ R.**, ORCID ID: 0000-0002-7760-0763; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: ybzp@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Anemia associated with cardiovascular diseases, particularly with myocardial infarction, is a significant risk factor for adverse outcomes. At the same time, it is poorly known about the issue of acute blood circulatory disturbances during myocardial infarction in the setting of anemia of varying severity degrees. Our **aim** was to study the at-admission hemoglobin levels in patients with ST-elevation myocardial infarction with favorable and fatal outcomes of hospitalization. **Material and Methods.** We selected 177 records of patients with fatal outcomes of and 380 records of patients discharged with favorable outcomes of ST-elevation myocardial infarction from the emergency departments for patients with acute coronary syndrome of State Clinical Hospital 7, Kazan. The study included 349 men and 208 women aged 32 to 96 years, median age being 67 (58–76) years. **Results and Discussion.** Incidence of anemia (hemoglobin lower than 130 g/l in men and 110 g/l in women) in the group of patients under study with favorable and fatal hospitalization outcomes was significantly different and amounted to 8.7% and 18.1%, respectively ( $p = 0.001$ ). Probability of unfavorable outcomes in the group of patients with anemia was 2.32 times higher than that in the group of patients without anemia, the differences in odds were statistically significant (95% CI: 1.38 - 3.92;  $p = 0.001$ ). Moderate

and severe anemia (Hb <90 g/l) was more common in patients with unfavorable outcomes than in patients with favorable outcomes of hospitalization, i.e., in 43.8% and 15.2% of cases, respectively. Odds of an unfavorable outcome were 4.35 times higher in patients with moderate to severe anemia than in patients with mild anemia, the difference in odds was statistically significant (95% CI: 1.34 - 14.08, p = 0.015). **Conclusions.** Anemia in an ST-elevation myocardial infarction patient is associated with a 2.32 greater chance of an unfavorable outcome. A decrease in hemoglobin level below 90 g/L in a patient with ST-elevation myocardial infarction is associated with a 4.35 times greater chance of an unfavorable outcome.

**Keywords:** anemia, myocardial infarction, mortality.

**For reference:** Hamadullina IF, Khusainova AA, Ivantsov EN, Khasanov NR. Anemia of varying severity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 78-81. DOI: 10.20969 / VSKM.2023.16(6).78-81.

**Введение.** Анемия в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями находится во внимании исследователей в разных странах, так как часто сопряжена с ухудшением прогноза в оценке ожидаемой продолжительности и качества жизни [1-4]. Наряду с распространенностью анемии в общей популяции около 3-4%, среди пациентов с инфарктом миокарда она составляет от 11 до 38% [5-9]. Клинические и гемодинамические изменения из-за острой кратковременной анемии обратимы, но хроническая анемия приводит к прогрессирующему увеличению размеров сердца и гипертрофии левого желудочка из-за перегрузки объемом [10]. Сердечно-сосудистые компенсаторные последствия анемии включают тахикардию, повышенный сердечный выброс, и вазодилатацию, обеспечивающую перфузию тканей. Артериальная дилатация включает также активизацию небольших сосудов, образование коллатералей и артериовенозных шунтов [11]. Анемия ассоциирована с увеличением сердечного выброса, с эксцентрической гипертрофией левого желудочка, активацией симпатической нервной системы и стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и тесно связана с хроническим воспалением и усилением окислительного стресса [12]. При ИМнST анемия ассоциирована с увеличенной более чем вдвое летальностью от всех причин на госпитальном этапе, с большей распространенностью коморбидности, числа кровотечений в период госпитализации и увеличением длительности госпитализации [13]. Анемия также отмечена в связи с неблагоприятным отдаленным прогнозом при инфаркте миокарда [14]. Но литературные данные показывают и некоторую позитивную роль анемии в адаптации сердечной мышцы к ишемии при инфаркте миокарда [15-17]. В исследовании на мышах, где изучалась функция миокарда и скорость коронарного кровотока при переливании эритроцитарной массы со сниженной концентрацией кислорода было показано ступенчатое снижение функций миокарда, а также ускорение коронарного кровотока при все большем снижении концентрации кислорода в эритроцитах переливаемой массы [18], то есть адаптации сердечной мышцы к гипоксии. Этот эксперимент может расцениваться как имитация анемии в отношении изучения поведения миокарда при гипоксии, так как и при анемии наблюдается гипоксия сердечной мышцы [19]. Таким образом, анемия является значимым фактором риска неблагоприятного исхода при инфаркте миокарда (ИМ), однако недостаточно данных о влиянии степени выраженности снижения уровня гемоглоби-

на (HGB) на исходы ИМ. Разные степени снижения уровня HGB могут по-разному влиять на прогноз госпитальной летальности при инфаркте миокарда.

**Целью** исследования было изучить уровень гемоглобина при поступлении у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с благоприятным и летальным исходом госпитализации.

#### **Материал и методы.**

Методом случайной выборки были отобраны 177 карт выбывших из стационара пациентов с летальным исходом, а также 380 карт пациентов, выписанных с благоприятным исходом из отделения кардиологии центра по оказанию неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом города Казань. Критериями для включения были наличие согласия на обработку данных, возраст пациента старше 18 лет, госпитализация по поводу ИМнST, проведенное чрескожное коронарное вмешательство. В исследование были включены 349 мужчин и 208 женщин от 32 до 96 лет, медиана возраста составила 67 (58 – 76) лет. Среди них было 65 (11,6%) пациентов с анемией, определяемой как уровень гемоглобина у мужчин <130 г/л, у женщин <110 г/л, и 492 (88,4%) пациентов без анемии. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

**Результаты исследования.** Результаты лабораторных методов исследования всех включенных пациентов в день госпитализации представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

## Лабораторные данные при поступлении

Table 1

## Laboratory data at admission

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
Возраст (лет)	67	58 – 76
Уровень гемоглобина (г/л)	133	121 – 146
Число эритроцитов (×10 <sup>12</sup> /л)	4,60 ± 0,62	4,55 – 4,65
Число лейкоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	11,0	8,8 – 13,6
Глюкоза венозной крови (ммоль/л)	8,2	6,5 – 11,1
Креатинин (мкмоль/л)	95	82 – 116
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	68,2	48,2 – 87,8

Анемия у пациентов с летальным исходом госпитализации наблюдалась в 18,1% случаев, что значительно чаще, чем у пациентов с благоприятным исходом 8,7% (p=0,001) (таблица 2). Шансы неблагоприятного исхода в группе пациентов с анемией были выше в 2,32 раза, по сравнению с группой пациентов без анемии, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,38 – 3,92; p=0,001).

Таблица 2

## Частота встречаемости анемии у пациентов с благоприятным и летальным исходом госпитализации

Table 2

## Frequency of anemia in patients with a favorable and fatal outcome of hospitalization

Наличие анемии	Исход госпитализации		p; ОШ 95% ДИ
	Благоприятный	Летальный	
Анемия, n (%)	33 (8,7)	32 (18,1)	0,001; 2,32 (1,38 – 3,92)
Без анемии, n (%)	347 (91,3)	145 (81,9)	

Пациенты с анемией были разделены на группы по степени ее тяжести в зависимости от уровня гемоглобина, где анемии легкой степени тяжести соответствовало значение гемоглобина >90 г/л, анемии средней степени тяжести соответствовало значение гемоглобина от 70 до 90 г/л, анемии тяжелой степени уровень гемоглобина <70 г/л. Изучались частота встречаемости легкой, средней и тяжелой анемии у пациентов с благоприятным и летальным исходом госпитализации при ИМнСТ. Пациентов с тяжелой анемией было всего 6, по 3 среди пациентов с благоприятным (9,1%) и среди пациентов с летальным исходом (9,4%) госпитализации. Ввиду малого числа пациентов с анемией тяжелой степени, они были объединены с пациентами группы анемии средней степени тяжести. Результаты представлены в таблице 3.

Средней степени тяжести и тяжелая анемия чаще встречались у пациентов с неблагоприятным исходом, чем у пациентов с благоприятным исходом госпитализации, в 43,8% и 15,2% случаев соответственно (ОШ 4,35, 95% ДИ: 1,34 – 14,08, p=0,015).

Таблица 3

## Частота встречаемости анемии различной степени тяжести у пациентов с различным исходом госпитализации

Table 3

## Frequency of anemia of varying severity in patients with different outcomes of hospitalization

Анемия по степени тяжести	Исход госпитализации		p; ОШ (95% ДИ)
	Благоприятный n (%)	Неблагоприятный n (%)	
Легкой степени HGB>90 г/л	28 (84,8)	18 (56,2)	p=0,015; 4,35 (1,34 – 14,08)
Средней степени и тяжелая HGB <90 г/л	5 (15,2)	14 (43,8)	

## Обсуждение

Частота встречаемости анемии у пациентов с ИМнСТ по данным литературы от 11 до 38% [5-9], в представленном исследовании она была 11,6%. В нашем исследовании были подтверждены литературные данные [1-4] об ассоциации неблагоприятного исхода госпитализации при ИМнСТ с наличием анемии. По нашим данным, шанс неблагоприятного исхода у таких больных выше в 2,32 (95% ДИ: 1,38 – 3,92; p=0,001), чем у пациентов без анемии. Среди пациентов с анемией и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST более выраженная анемия – средней степени тяжести и тяжелая, ассоциирована с менее благоприятным прогнозом, чем у пациентов с анемией легкой степени тяжести. Данные о возможном позитивном влиянии анемии [15-17] на исход при ИМнСТ, вероятно, имеют отношение только к легкой ее степени и требуют дальнейшего изучения. Следует учитывать при этом малое число пациентов с анемией тяжелой степени, выступившим ограничением исследования, обусловившим отсутствие возможности анализа этой группы пациентов. Выводы на малом числе пациентов с тяжелой анемией, которых было всего 6, не представлялось возможным сделать на текущем этапе исследования. Требуется дальнейшее изучение роли анемии в прогнозе пациентов с ИМнСТ с включением большего числа пациентов с анемией, в том числе, тяжелой степени.

## Выводы.

У пациентов с ИМнСТ анемия ассоциирована с 2,32 раза большим шансом неблагоприятного исхода госпитализации, чем у пациентов без анемии (p=0,001; 95% ДИ: 1,38 – 3,92).

Среди пациентов с ИМнСТ и анемией, снижение гемоглобина ниже 90 г/л чаще встречалось в группе неблагоприятного исхода.

**Ограничения исследования.** В исследование было включено малое число пациентов с анемией тяжелой степени.

**Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калюта Т.Ю., Любезнов П.Е., Орликова О.В., и др. Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. –2005. – № 4. – С.16–19. [Kalyuta TYu, Lubeznov PE, Orlikova OV et al. Heart failure and anemia in patients with acute myocardial infarction [Serdechnaya nedostatochnost' i anemiya u bol'nyh ostrym infarktomyokarda]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2005;(1):16-19. (In Russ.)].
2. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 2(287):153–170.
3. Chaparro CM., Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019; 1(1450): 15–31.
4. Stauder R., Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018; 5(131):505–514.
5. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Seminars in Dialysis*. 2018; 3(31):258–267.
6. Bakshi J, Segura BT, Wincup C, et al. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018; 3(55):352–367.
7. Liu M, Li XC, Lu L, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;19(18): 2918–2926.
8. Matsushita K, Ballew SH, Wang A, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*. 2022; 11(18): 696–707.
9. Wester A, Attar R, Mohammad MA, et al. Impact of Baseline Anemia in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis From the VALIDATE-SWEDEHEART Trial. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2019;16(8): e012741.
10. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000; 15(3): 14–18.
11. Martin C, Yu AY, Jiang BH, et al. Cardiac hypertrophy in chronically anemic fetal sheep: Increased vascularization is associated with increased myocardial expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;3(178): 527–534.
12. Aronow WS. Cardiac Arrhythmias: Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment. *BoD – Books on Demand*. 2014: 164 p.
13. Moghaddam N, Graham CW, John AC, et al. Association of Anemia With Outcomes Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2018; 12 (11): e007175.
14. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;1(18): 50.
15. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 6(325): 552–560.
16. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009; 3(296): H585–H593.
17. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016;5(31): 295–306.
18. Berlin G, Challoner KE, Woodson RD. Low-O<sub>2</sub> affinity erythrocytes improve performance of ischemic myocardium. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 3(92): 1267–1276.
19. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000; 15(3): 14–18.

## ИЗМЕНЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**ХАСТИЕВА ДИЛЯРА РИНАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5501-2178; аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: dilyara\_khastieva@mail.ru

**ТАРАСОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0024-9829; аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: aleks37@yandex.ru

**МАЛКОВА МАРИЯ ИГОРЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1368-2915; канд. мед. наук, заведующая отделением функциональной диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», 420103, Россия, Казань, ул. Чуйкова 54; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: marimalk@yandex.ru

**ЗАКИРОВА ЭЛЬВИРА БАКИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6557-3817; канд. мед. наук, заместитель главного врача по диагностике ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», 420103, Россия, Казань, ул. Чуйкова 54, e-mail: frolova.67@mail.ru

**ХАСАНОВ НИЯЗ РУСТЕМОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-7760-0763; докт. мед. наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: ybzip@mail.ru

**Реферат. Введение.** Дефицит железа, согласно имеющимся немногочисленным данным, является фактором риска ухудшения прогнозов течения ишемической болезни сердца, в частности, инфаркта миокарда. **Цель исследования.** Изучить систолическую функцию левого желудочка путем исследования фракции выброса и суммарного индекса подвижности миокарда левого желудочка у пациентов с дефицитом железа при его коррекции и нормальным статусом железа в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда. **Материал и методы.** В исследование было включено 86 пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия дефицита железа. Группу 1 составили 40 (46%) пациентов с дефицитом железа. Группу 2 – 46 пациентов (54%) без дефицита железа. Пациентам проводились коррекция дефицита железа при его наличии, эхокардиографическое исследование в первые 24 ч после госпитализации и через 6 месяцев с целью оценки изменений целевых параметров сердца. Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев. **Результаты и их обсуждение.** По результатам эхокардиографического исследования через 6 месяцев обнаружено статистически значимое увеличение медианы фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходной у пациентов в группе с дефицитом железа - 50% (45–54) и 54% (46 – 58) соответственно ( $p < 0,001$ ). По сравнению с исходным уровнем во второй группе значения не изменились. В группе с дефицитом железа индекс суммарной подвижности левого желудочка через 6 месяцев стал значимо ниже исходного уровня - 1,25 (1,13-1,63) и 1,19 (1,00 – 1,55) соответственно ( $p < 0,001$ ). У пациентов в группе без дефицита железа значимых изменений не произошло. У 19 пациентов в группе 1 (47%) наблюдалось уменьшение зон гипокинеза/акинеза и снижение индекса суммарной подвижности левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта миокарда. В группе 2 лишь у 11 пациентов (24%) наблюдалось снижение индекса суммарной подвижности левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта миокарда (ОР 3,06, 95% ДИ: 1,06 – 8,87) ( $p = 0,007$ ). **Выводы.** Коррекция дефицита железа ассоциирована с улучшением систолической функции левого желудочка в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда.

**Ключевые слова.** Дефицит железа, инфаркт миокарда, систолическая функция левого желудочка.

**Для ссылки.** Хастиева Д.Р., Тарасова Н.А., Малкова М.И., и др. Изменение систолической функции левого желудочка у пациентов с дефицитом железа в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. С.82-87. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).82-87.

## CHANGES IN LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY WITHIN 6 MONTHS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

**KHASTIEVA DILYARA R.**, ORCID ID: 0000-0002-5501-2178; Postgraduate Student at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: dilyara\_khastieva@mail.ru

**TARASOVA NATALYA A.**, ORCID ID: 0000-0002-5501-2178; Postgraduate Student at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: aleks37@yandex.ru

**MALKOVA MARIA I.**, ORCID ID: 0000-0002-1368-2915, **RSCI Author ID 804329**, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Head of the Department of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: marimalk@yandex.ru

**ZAKIROVA ELVIRA B.**, ORCID ID: 0000-0002-4653-1734, Cand. sc. med., Deputy Chief Physician for Diagnostics, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: frolova.67@mail.ru

**KHASANOV NIAZ R.**, ORCID ID: 0000-0002-7760-0763; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: ybzip@mail.ru



**Abstract. Introduction.** According to the scarce data available, iron deficiency is a risk factor of worse prognosis for coronary artery disease, in particular, myocardial infarction. **Aim.** To study left ventricular systolic function by assessing the left ventricular ejection fraction and total wall motion score index in patients with iron deficiency being corrected and with normal iron status within 6 months after myocardial infarction. **Materials and Methods.** We included in the study 86 patients hospitalized with myocardial infarction. The patients were divided into 2 groups: Group 1 comprised 40 (46%) patients with iron deficiency, and group 2 consisted of 46 (54%) patients without iron deficiency. In case of iron deficiency, patients underwent correctional therapy. Echocardiography was performed within 24 hours and 6 months after myocardial infarction. Statistical analysis was performed using parametric and nonparametric criteria. **Results and Discussion.** According to echocardiographic findings, we found a statistically significant increase in the median of left ventricular ejection fraction after 6 months as compared to the baseline in group 1 patients. Left ventricular ejection fraction median was 54% (46 – 58) after 6 months, as compared to the baseline of 50% (45-54), ( $p < 0.001$ ). In group 2, left ventricular ejection fraction did not change. In group 1, wall motion score index was 1.19 (1.00-1.55) after 6 months, which was significantly lower than the baseline: 1.25 (1.13-1.63) ( $p < 0.001$ ), respectively. Patients in group 2 had no change in the wall motion score index after 6 months. We observed a reduction in wall motion score index value in 19 patients in group 1 (47%) within 6 months after myocardial infarction. In group 2, only 11 patients (24%) manifested a decrease in wall motion score index (RR 3.06, 95% CI: 1.06 - 8.87) ( $p = 0.007$ ). **Conclusion.** Correction of iron deficiency is associated with increased left ventricular systolic function within 6 months after myocardial infarction. **Keywords:** Iron deficiency, myocardial infarction, left ventricular systolic function. **For reference:** Khastieva DR, Tarasova NA, Malkova MI, et al. Changes in left ventricular systolic function in patients with iron deficiency within 6 months after myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6):82-87. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).82-87.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ), является заболеванием с высокой распространенностью (15-17% среди взрослого населения России для ИБС), обуславливающей, помимо всего прочего, высокий процент смертности – ежегодно 27 % в составе общей ее структуры. Почти у половины больных с ИБС ИМ является первым проявлением заболевания [1].

Приведенные факты объясняют повсеместный интерес ученых к поиску как оптимальных тактик ведения данной категории пациентов, так и факторов риска развития ИБС, ИМ, ухудшения прогнозов их течения.

К таковым на данный момент, несмотря на небольшое количество данных в сравнении, к примеру, с хронической сердечной недостаточностью (СН), можно отнести и дефицит железа (ДЖ) – состояние, традиционно ассоциировавшееся с анемией, но имеющее доказанное самостоятельное влияние на различные аспекты течения, исходов ИБС и, в частности, ИМ. Это может быть объяснено многогранностью исполняемых железом ролей в жизнедеятельности организма. Оно принимает участие в транспорте кислорода и его хранении, клеточном дыхании в скелетных и сердечной мышцах, синтезе и распаде белков, липидов, углеводов, рибонуклеиновой (РНК) и дезоксирибонуклеиновой (ДНК) кислот [2].

Ряд исследований продемонстрировал отрицательное влияние ДЖ на прогноз и течение СН. Было показано, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает прогноз, качество жизни и функциональную способность пациентов с ДЖ и СН даже при отсутствии у них анемии [3-7].

Одной из наиболее частых причин развития СН является ИБС. Распространённость пациентов с ИБС в вышеуказанных исследованиях составляла 39,4%-65%, доля пациентов с ИМ достигала 60% [3-7]. Несмотря на то, что ДЖ широко распространен у пациентов с ИБС [8], влияние ДЖ и его коррекция на систолическую функцию левого желудочка после перенесенного ИМ не изучено.

**Цель исследования.** Изучить систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) путем исследования фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и индекса суммарной подвижности левого желудочка (ИСПМ ЛЖ) у пациентов с ДЖ, скорректированным препаратами железа, и нормальным статусом железа в течение 6 месяцев после ИМ.

**Материал и методы.** В открытое проспективное исследование было включено 86 пациентов, 52 мужчин и 34 женщины, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» (г. Казань) по поводу ИМ в период 2022 года. Средний возраст пациентов  $62 \pm 12$  лет. В исследование включались пациенты старше 18 лет, способные дать информированное добровольное согласие, госпитализированные с диагнозом острый ИМ, выставленным согласно IV универсальному определению ИМ (ESC, 2018 г.) [9]; с явлениями акинезии и/или гипокинезии как минимум в двух соседних сегментах миокарда ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭХО-КГ), полученным в течение 24 ч после ИМ; уровнем гемоглобина  $>90$  г/л и  $<150$  г/л. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с реакциями гиперчувствительности на компоненты сульфата железа или железа карбоксимальтозата (ЖКМ); с приобретённым гемосидерозом или гемотрансфузией в анамнезе; пациенты, применявшие парентеральные препараты железа и/или стимуляторы эритропоэза за последние 3 мес.; пациенты с СН II-IV класса по Killip на скрининговом визите; с гемодиализом или перитонеальным диализом, проводимым на момент включения или планируемым в последующие 6 мес., или скоростью клубочковой фильтрации  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; с установленным заболеванием печени или активным гепатитом; с текущим или недавним (в предыдущие 3 года) злокачественным новообразованием; с активным желудочно-кишечным кровотечением; беременные, кормящие женщины; пациенты без возможности

явиться на запланированные визиты, поддерживать связь в течение необходимого периода времени.

В первые сутки после госпитализации у всех пациентов были собраны данные анамнеза, проведено физикальное исследование, проведена трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) с оценкой ФВ ЛЖ и ИСПМ ЛЖ с использованием 16-ти сегментной модели [10], произведен забор крови для исследования клинического и биохимического анализов крови.

В зависимости от наличия ДЖ пациенты были распределены в 2 группы. ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20% (относительный ДЖ). Всем пациентам с установленным ДЖ проводилась коррекция дефицита препаратами железа согласно имеющимся рекомендациям и инструкциям.

Через 6 месяцев пациенты были приглашены на повторный визит для проведения повторного ЭХО-КГ с целью оценки ФВ ЛЖ и ИСПМ ЛЖ. В течение 6 месяцев все пациенты получали терапию согласно имеющимся рекомендациям лечения ИБС.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft. Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении полученные данные представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ( $M \pm \sigma$ ). При распределении, отличавшимся от нормального, результаты описывали при помощи значений медианы, 25% и

75% квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнение средних величин при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случаях отсутствия нормального распределения – использовали U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса или точного критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

#### Результаты и их обсуждение.

У 40 пациентов (46%), в частности у 19 женщин и 21 мужчин, был диагностирован ДЖ. Данные пациенты были распределены в группу 1. Группу 2 составили 46 пациентов без ДЖ (54%) – 14 женщин и 32 мужчин. Группы были сопоставимы по половому составу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и медикаментозной терапии. Оценивалась распространенность артериальной гипертензии (АГ), ИБС, перенесенного ИМ и инсульта, ХСН, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической болезни почек (ХБП), ранее перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) в группах. Медиана индекса массы тела (ИМТ) в группах также не отличалась. Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

Группы не отличались между собой по основным лабораторным показателям, в том числе по уровню гемоглобина, эритроцитов и С-реактивного белка. У 4 пациентов (10%) в группе 1 была диагностирована

Таблица 1

#### Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1

#### Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Категории	Группа 1 N=40	Группа 2 n=46	p
Возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )		64 ± 10	62 ± 13	0,319
Пол	Женщины	19 (48%)	14 (30%)	0,112
	Мужчины	21 (52%)	32 (70%)	
ХСН	0	25 (63%)	25 (55%)	0,448
	ФК1	15 (37%)	14 (30%)	
	ФК2	0 (0%)	7 (15%)	
АГ		40 (100%)	46 (100%)	1,0
ФП		4 (10%)	1 (2%)	0,169
Инфаркт миокарда		5 (13%)	4 (7%)	0,712
Инсульт		1(3%)	2 (4%)	1,0
ХОБЛ		1 (3%)	1 (2%)	1,0
ХБП		1 (3%)	2 (4%)	1,0
ЧКВ в анамнезе		5 (13%)	3 (7%)	0,452
КШ в анамнезе		1 (3%)	0 (0%)	0,455
СД		7 (18%)	10 (22%)	0,725
Отягощенная наследственность		4 (10%)	7 (15%)	0,742
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm \sigma$ )		29 ± 5	28 ± 5	0,338

Сокращения. КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК– функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

анемия согласно критериям всемирной организации здравоохранения (гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин), в группе 2 анемия не была выявлена ( $p=0,268$ ). Медиана уровня гемоглобина в группе 1 составила 137 г/л (131-144), в группе 2 – 138 г/л (135 – 140) ( $p=0,779$ ). У пациентов в 1 группе по сравнению с группой 2, закономерно, была ниже медиана ферритина (130,0 мкг/л (63,0 – 210,2), и 255,8 мкг/л (115,9 – 333,1), соответственно,  $p=0,003$ ), сывороточного железа (8,55 мкг/л (6,03 – 9,53), и 12,8 мкг/л (8,70– 16,10), соответственно,  $p=0,007$ )

и средние значения КНТЖ ( $16,9 \pm 6,9$  и  $28,5 \pm 9,5$ , соответственно,  $p<0,001$ ). Результаты представлены в *таблице 2*.

Показатели ЭХО-КГ, проведенной в первые сутки после ИМ, не отличались в группах. Медиана ФВ ЛЖ в 1 группе составила 50% (45–54), в группе 2 – 49% (46–56) ( $p=0,762$ ). ИСПМ ЛЖ была равна 1,25 (1,13-1,63) в группе 1 и 1,25 (1,13-1,62) в группе 2 ( $p=0,841$ ). Данные эхокардиографического исследования представлены в *таблице 3*.

Таблица 2

Основные лабораторные характеристики пациентов в 1 и 2 группе

Table 2

Main laboratory characteristics of patients in groups 1 and 2

Показатель	1 группа n = 40 (Me [Q1; Q3])	2 группа n=46 (Me [Q1; Q3])	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (M $\pm$ $\sigma$ )	9,4 $\pm$ 1,9	12,0 $\pm$ 3,4	0,193
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	232 (209 – 235)	254(200 – 291)	0,368
Железо сыворотки, мкмоль/л	8,55 (6,03 – 9,53)	12,8(8,70– 16,10)	0,007
Гемоглобин, г/л	137(131-144)	138(135 – 140)	0,779
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,84 (4,41 – 5,15)	4,6 (4,40 – 4,90)	0,357
Ферритин, мкг/л	130,0 (63,0 – 210,2)	255,8 (115,9 – 333,1)	0,003
ОЖСС, мкмоль/л	54,9 (47,0 – 60,4)	49,7 (44,8 – 56,3)	0,185
КНТЖ, %	16,9 $\pm$ 6,9	28,5 $\pm$ 9,5	<0,001
Билирубин, ммоль/л	7,9 (6,6 – 11,6)	10,1 (8,5 – 11,6)	0,412
Холестерин общий, ммоль/л	6,3 (5,4 – 7,3)	6,3 (4,9 – 6,8)	0,484
ЛПНП, ммоль/л (M $\pm$ $\sigma$ )	3,34 $\pm$ 1,50	3,75 $\pm$ 0,92	0,738
Глюкоза, ммоль/л	8,32(6,38–10,51)	8,74(6,20 – 10,93)	0,988
Креатинин, мкмоль/л (M $\pm$ $\sigma$ )	87,75 (80,60 – 97,98)	93,10 (83,35– 03,30)	0,329
АЛТ, ед/л	25 (17 – 36)	23 (17 – 36)	0,902
АСТ, ед/л	30 (24 – 54)	32 (24 – 59)	0,967
Общий белок, г/л	67,0 (63,1 – 71,2)	66,5 (64,2 – 70,1)	0,973
NTproBNP, пг/мл	210,89(156 – 325,8)	160,72(144,86–60,2)	0,290
Тропонин I, мкмоль/л (максимально)	15446(2183– 27000)	18439 (10904 – 240)	0,796
СРБ, ммоль/л	5,73 (2,4 – 8,75)	5,10 (2,88 – 6,63)	0,962
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ $\sigma$ )	29 $\pm$ 5	28 $\pm$ 5	0,338

Сокращения: ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, КНТЖ – коэффициент насыщения трансферина железом, ЛПНП–липопротеиды низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, NTproBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, СРБ – С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3

Данные эхокардиографического исследования

Table 3

Echocardiographic findings

Показатель	1 группа n = 40	2 группа n = 46	p
ММ ЛЖ, г (M $\pm$ $\sigma$ )	216 $\pm$ 40	204 $\pm$ 37	0,445
ЛП, мл (Me [Q1; Q3])	55 (50–667)	54 (45–62)	0,222
ФВ, % (Me [Q1; Q3])	50 (45–54)	49 (46–56)	0,762
КДР, см (Me [Q1; Q3])	4,7 (4,5-5,0)	4,9 (4,7-5,2)	0,798
КДО, мл (Me [Q1; Q3])	90 (-79-109)	85(71-100)	0,508
КСР, см (Me [Q1; Q3])	3,5 (3,3–3,6)	3,6 (3,3–4,0)	0,506
СДЛА, мм рт.ст. (Me [Q1; Q3])	28 (24–37)	28 (24–37)	0,922
ИСПМ ЛЖ	1,25 (1,13-1,63)	1,25 (1,13-1,62)	0,841

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ИСПМ ЛЖ – индекс суммарной подвижности миокарда ЛЖ.

При проведении ЭХО-КГ через 6 месяцев нами было обнаружено статистически значимое увеличение медианы ФВ ЛЖ по сравнению с исходным у пациентов в группе 1. Медиана ФВ ЛЖ через 6 месяцев составила 54% (46 – 58) по сравнению с исходным уровнем 50% (45–54), ( $p < 0,001$ ). В группе 2 значения ФВ ЛЖ не изменились и составили 49% (47 – 58) по сравнению с исходными 49% (46–56), ( $p = 0,149$ ).

В группе 1 ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев составил 1,19 (1,00 – 1,55), что было значимо ниже исходного уровня - 1,25 (1,13-1,63) ( $p < 0,001$ ). У пациентов в группе 2 медиана ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев не изменилась и составила 1,28 (1,06 – 1,58) ( $p = 0,655$ ).

Нами была проанализирована частота снижения ИСПМ ЛЖ у пациентов в каждой группе. У 19 пациентов в группе 1 (47%) наблюдалось уменьшение зон гипокинеза/акинеза и снижение ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев после ИМ. В группе 2 лишь у 11 пациентов (24%) наблюдалось снижение ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев после ИМ (ОР 3,06, 95% ДИ: 1,06 – 8,87) ( $p = 0,007$ ).

По результатам нашего исследования у 46% пациентов с ИМ был диагностирован ДЖ. ДЖ широко распространен (30-50%) среди пациентов с острой и хронической СН вне зависимости от наличия анемии [3-7]. Однако распространённость ДЖ при ИМ в полной мере не изучена в связи с тем, что при отсутствии анемии у данных пациентов рутинный скрининг ДЖ в большинстве случаев не проводится. По некоторым данным его распространённость достигает 56% у больных с острым ИМ [8].

Нами были получены данные об улучшении систолической функции левого желудочка у пациентов с ДЖ, получающих препараты железа, в виде увеличения ФВ ЛЖ и уменьшения ИСПМ ЛЖ, последний показатель ассоциирован с уменьшением зон акинеза/гипокинеза по результатам ЭХО-КГ. Данные о влиянии ДЖ на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ИМ немногочисленны и противоречивы. Так, по данным Huang С. Н. и соавт., 2014 г., в исследовании, включившем 55 пациентов, перенесших коронарную баллонную ангиопластику после ИМ, концентрация железа в сыворотке крови, в отличие от уровня гемоглобина, была независимым предиктором ухудшения систолической функции левого желудочка через 6 месяцев после реваскуляризации [11]. По данным другого исследования, Inserte J. и соавт., 2021 г., у 141 пациента с первым передним ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), перенесших ЧКВ, ДЖ был связан с большими размерами некроза миокарда, более высокой вероятностью неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и более обширной микрососудистой обструкцией [12]. Однако, в другой когорте из 420 пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧКВ, у пациентов с ДЖ наблюдался больший уровень тропонина, но, что удивительно, не было различий в размерах инфаркта, измеренных методом МРТ [8].

В вышеупомянутых исследованиях пациентам не проводилась коррекция ДЖ. По данным Florian A. и соавт. (2014), предметом которых являлось изучение влияния коррекции имеющегося ДЖ на

пациентов, перенесших ИМ, внутривенное введение препаратов железа в течение 4 дней после ИМ было ассоциировано с уменьшением размера ИМ, меньшим конечным систолическим объемом левого желудочка [8].

В исследовании A. Paterec и соавт. (2021) внутривенное введение ЖКМ через 30 минут после ИМ крысам с нормальным статусом железа не влияло на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование. В тоже время применение ЖКМ оказалось абсолютно безопасным даже при введении его крысам с нормальным уровнем железа. Авторы отмечают, что все крысы имели одинаковый нормальный статус железа, тем самым влияние применение ЖКМ при наличии ДЖ требует дальнейшего изучения [14].

В исследовании P. Wischmann и соавт. (2021) ЖКМ вводился мышам с железодефицитной анемией через 1 час или 24 часа после острого миокардиального повреждения. Было установлено, что введение ЖКМ через 24 часа после ИМ значительно снижало ремоделирование ЛЖ, выраженное в снижении конечного систолического объема, а также приводило к уменьшению площади поврежденного ишемией миокарда. Данные положительные эффекты не наблюдались в группе плацебо и группе, которой ЖКМ вводился через 1 час после ИМ [15].

Таким образом, ввиду небольшого числа исследований, посвящённых данной теме, и неоднозначности полученных результатов, вопрос влияния ДЖ и его коррекции на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ИМ требует дальнейшего изучения.

Определённым ограничением нашего исследования является небольшое количество включённых пациентов и непродолжительное время наблюдения.

**Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации коррекции дефицита железа с улучшением систолической функцией ЛЖ в течение 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.

**Степень прозрачности исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал – 2020. – Т 25, вып. 11. – С. 206. [Rossijskoe kardiologicheskoe obshество. Stabilnaya ishemicheskaya bolezn serdca. Klinicheskie rekomendacii 2020 [Russian Society of Cardiology. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2020; 25(11): 206. (In Russ.). DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4076
2. Shah S, Alam M. Role of iron in atherosclerosis. Am J Kidney Dis. 2003; 41 (3): 80–83. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50091

3. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69 (3): 247–255. DOI:10.1016/j.rec.2015.08.018
4. Martens P, Nijst P, Verbrugge F, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018; 73 (2): 115–123. DOI:10.1080/00015385.2017.1351239
5. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(7): 798–802. DOI: 10.1002/ehfj.513
6. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015; 36: 657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
7. van Veldhuisen D, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017; 136: 1374–1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
8. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2020; 300: 14–19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20): e618-e651. DOI:10.1161/CIR.0000000000000617.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 233–70. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
11. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2014; 9(8): e104495. DOI:10.1371/journal.pone.0104495.
12. Inserte J, Barrabés JA, Aluja D, et al. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Jul 26; 6 (7): 567–580. DOI:10.1016/j.jacbs.2021.05.004. PMID: 34368505; PMCID: PMC8326269.
13. Florian A, Ludwig A, Rösch S, et al. Positive effect of intravenous iron-oxide administration on left ventricular remodelling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction—A cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *Int. J. Cardiol*. 2014; 173: 184–189. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.016
14. Paterek A, Oknińska M, Leszek P, Mackiewicz U, et al. Intravenous ferric carboxymaltose does not provide benefits in reperfused acute myocardial infarction in the rat with normal iron status. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep; 141: 111893 .DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111893. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34243097.
15. Wischmann P, Chennupati R, Solga I, et al. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia. *ESC Heart Fail*. 2021) Dec; 8(6): 5445–5455. DOI: 10.1002/ehf2.13639.

## ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

**ЯКУБОВА ВИОЛЕТТА МАРАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5601-8360; Scopus Author ID: 57205151947, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; врач-кардиолог кардиологического отделения 4 ГАУЗ «Городская клиническая больница 7 имени М.Н. Садыкова» г.Казани, 420103, Казань, ул. М. Чуйкова, 54, email: sunny.gazizyanova@list.ru

**БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

**ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**Реферат. Введение.** Клинически выраженная депрессия встречается у 21,5% пациентов с хронической сердечной недостаточностью, отягощая клиническое течение и прогноз. **Цель:** изучить клиническое течение и прогноз хронической сердечной недостаточности при депрессивных расстройствах. **Материал и методы:** в исследование вошли 78 пациентов с сердечной недостаточностью I-IV функционального класса. Степень депрессивных расстройств оценивалась по госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression scale). Качество жизни по опроснику Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Всем пациентам проводился тест ходьбы за 6 минут и эхокардиография. Клиническое состояние пациента изучали по шкале оценки клинического состояния. Прогноз оценивался через 12 месяцев от начала исследования. Статистическая обработка проводилась с расчётом средней арифметической и среднеквадратического отклонения при нормальном распределении; при распределении, отличном от нормального медианы и 25, 75% перцентилей. **Результаты и их обсуждение.** Анализ уровня депрессии продемонстрировал, что при сердечной недостаточности распространена клинически выраженная депрессия, что соответствует 9,0 (6,0;11,0) баллов. При детальном рассмотрении структуры расстройств отмечено, что депрессия отсутствовала в 37,2%, субклинически выраженная депрессия встречалась с меньшей частотой у пациентов с сердечной недостаточностью (26,9%); клиническая депрессия наблюдалась у 35,9%. Смертность от всех причин наблюдалась в 7,7 %, тогда как сердечно-сосудистая смертность прослеживалась в 4,6%. Отмечалась выраженная депрессия при хронической сердечной недостаточности в случае достижения события госпитализация. **Выводы:** Средний уровень депрессии у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 9,0 (6,0;11,0) баллов, что соответствует клинической депрессии. Депрессия встречается в 62,8% случаев и ассоциируется с худшим клиническим состоянием. Клинически выраженная депрессия чаще встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших события «госпитализация».

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, депрессия, прогноз.

**Для ссылки:** Якубова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. Депрессивные расстройства и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С. 88-94. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).88-94.

## DEPRESSIVE DISORDERS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIA-INDUCED CHRONIC HEART FAILURE

**IAKUBOVA VIOLETTA M.**, ORCID ID: 0000-0002-5601-8360; Scopus Author ID: 57205151947, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; tel.: +79063247347, Cardiologist at the Cardiology Department 4, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: sunny.gazizyanova@list.ru

**BULASHOVA OLGA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: boulashova@yandex.ru

**KHAZOVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Researcher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Scientific Officer at the Academic and Research Laboratory – Emerging Vocational Competencies in Health Protection of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya Str., 420008 Kazan, Russia, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Clinical depression occurs in 21.5% of patients with heart failure, aggravating both the clinical course and the prognosis of the disease. The **aim** is to present the findings of the clinical course of chronic heart failure in patients with depressive disorders and to study their prognoses. **Material and Methods.** The study included 78 patients with heart failure, functional classes 1-4. The degree of depressive disorders was assessed using

the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Life quality was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. All patients passed a 6-minute walk test and echocardiography. The patient's clinical condition was assessed according to the clinical condition assessment scale. Prognoses were assessed after 1 year of study.

**Results and Discussion.** Depression level analysis has shown that the clinically pronounced depression is common in patients with heart failure, which corresponds to 9.0 (6.0;11.0) points. In a closer consideration of the structure of disorders, no depression was found in 37.2 % of cases, subclinical depression was found less frequently in patients with heart failure (26.9 %), while clinical depression was found in 35.9 %. All-cause mortality was observed in 7.7 % of cases, while cardiovascular mortality occurred in 4.6 %. Pronounced depression was registered in patients with chronic heart failure, in case of hospital admission. **Conclusions.** Average depression level in patients with heart failure is 9.0 (6.0; 11.0) points, which corresponds with clinical depression. Depression occurs in 62.8 % of cases and associated with worse clinical condition. Overt clinical depression occurs more frequently in patients with chronic heart failure, who have come up to the event of hospitalization.

**Keywords:** depression, chronic heart failure, prognosis

**For reference:** Iakubova VM, Bulashova OV, Khazova EV. Depressive disorders and prognosis in patients with ischemia-induced chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6):88-94. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (6).88-94.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения около половины населения планеты хотя бы единожды в жизни фиксировали признаки нервно-психических расстройств, из которых наиболее распространёнными являются тревога и депрессия. Глубокая депрессия является очень широко встречаемым заболеванием, поражающим примерно 10% населения [1]. Это растущая глобальная проблема, которая неизменно ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) [2,3]. Неудивительно, что депрессия нередко сопутствует ИБС и встречается в данной группе в два-три раза чаще, чем в общей популяции. Распространенность депрессии у пациентов с ИБС составляет 15-30%, при чём в два раза выше у женщин, чем у мужчин. Особенно высока распространённость депрессии среди молодых женщин после острого инфаркта миокарда (ИМ) [4,5]. Согласно данным мета-анализа 36 исследований клинически выраженные симптомы депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдаются в 21,5% случаев [6,7].

Научный поиск последних десятилетий показал, что ведущими факторами риска развития ХСН, неблагоприятных исходов являются такие факторы как психоэмоциональный стресс, увеличение психоэмоциональной дезадаптации, тревожности и депрессии [8]. У пациентов с ХСН, в том числе в ассоциации с хронической обструктивной болезнью лёгких, дистрессорный тип личности приводит к снижению качества жизни и ухудшению клинического течения заболевания [9]. У пациентов с ИБС депрессия связана с тяжестью функциональных нарушений, меньшей приверженностью к терапии и кардиологической реабилитации [3]. В одном мета-анализе, включавшем 30 проспективных исследований лиц без ИБС, было показано, что риск коронарных событий в будущем выше на 30% у лиц с депрессией [10]. В течение первого года после ИМ наличие депрессии связано примерно с 40%-ным увеличением расходов на здоровье, включая амбулаторное лечение и повторную госпитализацию [11]. В международном трайле Interheart study отмечено, что депрессия и стресс являются одним из 9-ти факторов риска, обуславливающих развитие инфаркта миокарда [12]. Также в общей популяции при наличии депрессии в сравнении с группой без

депрессии чаще встречаются факторы метаболического риска, приводящие в последующем к ИБС, такие как повышенный уровень общего холестерина (63,9% vs 54,0%,  $p < 0,01$ ), липопротеидов низкой плотности (66,7% vs 60,3%,  $p < 0,05$ ), нарушение углеводного обмена (8,3% vs 5,2%,  $p < 0,05$ ), ожирение (49,2% vs 37,7%,  $p < 0,01$ ), [13]. При ХСН тревожно-депрессивные расстройства сопровождаются частым возникновением наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением частоты госпитализаций и снижением качества жизни [14]. Согласно рекомендациям российского общества кардиологов, депрессия признаётся независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. В связи с высокой встречаемостью депрессивных расстройств в группе пациентов с ХСН, неблагоприятным прогнозом и клиническим течением сердечной недостаточности при наличии депрессии актуально рассмотрение портрета пациента с ХСН при наличии аффективного расстройства.

**Цель исследования:** изучить клиническое течение и прогноз хронической сердечной недостаточности при депрессивных расстройствах.

**Материал и методы.** В исследование были включены 78 пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК), среднего возраста 65,10 (10,67) лет. Исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью проводилось в период с 2015-2017 года. Отбор пациентов проводился на основании критериев включения/невключения. Критерии включения были следующими: хроническая сердечная недостаточность стабильного течения, установленная в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2020), возраст  $\geq 18$  лет, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. К критериям не включения относились нижеперечисленные: несоответствие критериям включения, бронхиальная астма и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией, наличие фибрилляции предсердий или нарушений проводимости, инфаркт миокарда или инсульт (в течение последних 3-х месяцев), заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года, снижение уровня гемоглобина и/или эритроцитов (анемия), гемодинамически значимые врождённые или приобретенные пороки

сердца, выраженные когнитивные нарушения, наличие психических расстройств: шизофрении, биполярного аффективного расстройства, органических психических расстройств, психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ.

Степень депрессивных расстройств оценивалась по госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression scale – HADS, A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983). Клинически выраженная депрессия определялась при наличии 9 и более баллов, субклиническая – 7-9 баллов, менее 7 соответствовало отсутствию тревоги/депрессии. Качество жизни оценивалось по опроснику Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Thomas S Rector, Jay N Cohn, Spencer H Kubo, University of Minnesota, 1986). Всем пациентам проводился тест ходьбы за 6 минут для оценки ФК ХСН, эхокардиография. Клиническое состояние пациента оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Прогноз оценивался методом телефонного опроса через 12 месяцев исследования.

Результаты обрабатывались с помощью стандартного пакета программ Statistica 10. Проверка на нормальное распределение выборок проводилась при помощи следующих критериев: теста Колмогорова-Смирнова для одной выборки, эксцесса, асимметрии. В математической обработке результатов использовали описательные статистики: среднее значение и среднеквадратическое отклонение (M(SD)) при нормальном распределении; медиана и 25, 75 перцентили (Me (25%;75%)), при распределении, отличном от нормального. Для определения статистической значимости различий исследуемых признаков применяли следующие критерии: при нормальном распределении – по критерию Стьюдента, t-тест – для зависимых выборок; для выявления различий с контрольными величинами t -тест одной выборки. С целью оценки значимости различий при распределении, отличном от нормального, применялся непараметрический метод Манна-Уитни. Также при изучении качественных данных применялся критерий х<sup>2</sup>-квадрат. Для всех видов анализа отличия показателей считались статистически значимыми при p < 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (2015 год) и проводилось в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) и соответствовало требованиям Федерального Закона №61 «Об обращении лекарственных средств» (2010). Все участники подписывали информированное согласие.

**Результаты и их обсуждение.** Характеристика включенных в исследование пациентов приведена в *таблице 1*.

Анализ депрессии показал, что при ХСН средний уровень соответствовал клинически выраженной – 9,0 (6,0;11,0 баллов).

При рассмотрении структуры депрессивных расстройств выявлено, что при ХСН депрессия встречалась в 37,2%. Субклиническая депрессия

## Характеристика группы исследования

Table 1

## Investigatory group characteristics

Показатель	Данные
Пол, абс. (%): мужской женский	47 (60,3) 31 (39,7)
Возраст, г, M (SD)	65,10 (10,67)
Возраст >70 лет, абс. (%)	24 (30,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M (SD)	28,73 (4,96)
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, абс. (%)	20 (25,6)
Курение, абс. (%)	4 (5,1)
Индекс курящего человека, пачка/лет, M (SD)	8,00 (2,58)
Сахарный диабет, абс. (%)	4 (5,1)
Ренальная дисфункция, абс. (%)	8 (10,3)
Фракция выброса левого желудочка, %, M (SD)	50,4 (13,1)
ФК ХСН I-II, абс. (%) ФК ХСН III-IV, абс. (%)	33 (42,3) 45 (57,7)
Качество жизни, баллы, Me (25%;75%)	39,0 (26,0;46,0)
Тест ходьбы за 6 минут (6МТХ), метры, Me (25%;75%)	280,0 (160,3;370,0)
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me (25%;75%)	5,0 (4,0;8,0)
Длительность ХСН, г, Me (25%;75%)	7,0 (5,0;10,0)

ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

наблюдалась с меньшей частотой у пациентов с ХСН, составляя 26,9%. Клинически выраженная депрессия выявлялась у 35,9%, *рисунок 1*. Распространённость депрессии среди пациентов с ХСН составила 62,8% (p<0,00001). Согласно данным авторов распространённость депрессии 21%, что отличается от полученных данных [16]. Результаты клинко-эпидемиологического исследования КОМПАС показывают сходные с нашими результатами данные – депрессивные расстройства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы диагностируются в более чем в половине случаев [17]. Самая высокая распространённость депрессии наблюдается среди пациентов с ХСН – 61%, тогда как при артериальной гипертонии (АГ) она составляет 52%.

У пациентов с ХСН ведущие клинические параметры при различном уровне депрессии представлены в *таблице 2*.

При клинической депрессии преобладали пациенты III-IV ФК, что свидетельствует о худшей переносимости физической нагрузки. Качество жизни также было хуже в группе клинической депрессии, однако без достоверных различий в сравнении с другими группами. Пациенты с клинической депрессией отличались снижением толерантности к физической нагрузке по тесту ходьбы 6 минут и худшим клини-



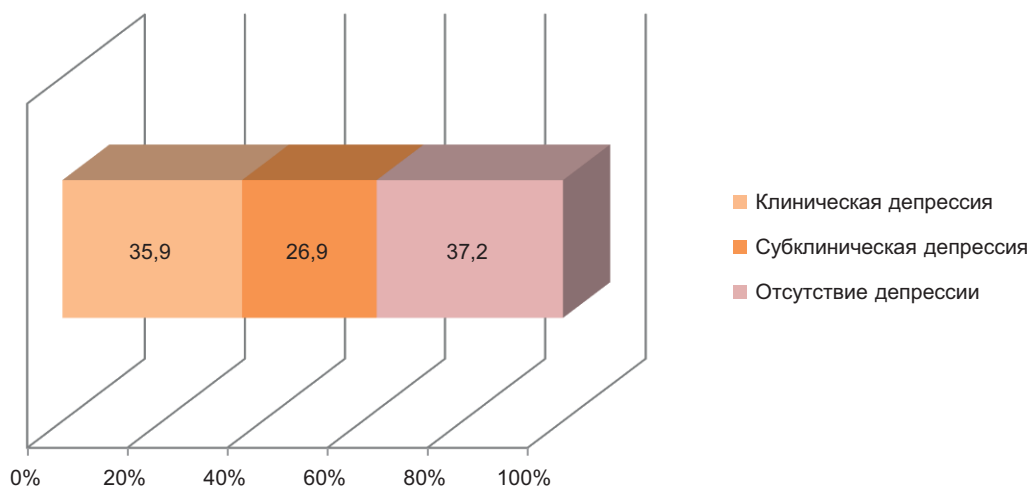


Рис. 1. Структура депрессивных расстройств (%) у пациентов с ХСН  
Fig. 1. Depressive disorders structure in chronic heart failure patients

Таблица 2

**Клинические характеристики пациентов с ХСН**

Table 2

**Clinical features in chronic heart failure patients**

Показатель	Депрессия			Уровень значимости (p)
	Отсутствие депрессии (n=29)	Субклиническая депрессия (n=21)	Клиническая депрессия (n=28)	
Возраст, г., M(SD)	64,00 (11,79)	63,47 (9,26)	67,46 (10,39)	$P_{1-2}$ -0,806 $P_{2-3}$ -0,850 $P_{1-3}$ -0,735
I-II ФК, абс., (%), III-IV ФК, абс., (%)	10 (34,5) 19 (65,5)	12 (57,2) 9 (42,8)	11 (39,3) 17 (60,7)	$P_{1-2}$ -0,192 $P_{2-3}$ -0,342 $P_{1-3}$ -0,660
Качество жизни, баллы, Me (25%;75%)	37,0 (19,0;42,0)	41,0 (28,75;45,25)	39,0 (29,75;48,25)	$P_{1-2}$ -0,830 $P_{2-3}$ -0,875 $P_{1-3}$ -0,767
Тест ходьбы за 6 минут, метры, Me (25%;75%)	284 (209,75;350,0)	250,0 (135,0;303,0)	285,0 (150,75;350,0)	$P_{1-2}$ -0,660 $P_{2-3}$ -0,787 $P_{1-3}$ -0,820
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me (25%;75%)	5,0 (3,0;6,0)	6,0 (4,0;10,0)	6,0 (4,0;9,0)	$P_{1-2}$ -0,786 $P_{2-3}$ -0,880 $P_{1-3}$ -0,678
Длительность ХСН, г., Me (25%;75%)	5,0 (5,0;10,0)	7,0 (5,0;10,0)	10,0 (5,0;10,0)	$P_{1-2}$ -0,878 $P_{2-3}$ -0,785 $P_{1-3}$ -0,778
Фракция выброса левого желудочка, %, M(SD)	51,10 (10,62)	49,95 (11,54)	51,75 (9,41)	$P_{1-2}$ -0,920 $P_{2-3}$ -0,870 $P_{1-3}$ -0,930

ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность

$P_{1-2}$  - различия между первой и второй группами;  $P_{2-3}$  - различия между второй и третьей группами;  $P_{1-3}$  - различия между первой и третьей группами

чеким состоянием. Исследователями Адизова Д.Р. и др. (2021) отмечено, что наличие депрессивных расстройств у пациенток пожилого возраста с ХСН ухудшает течение ХСН и качество жизни [18], что соответствует полученным данным.

Найдена корреляционная взаимосвязь уровня депрессии и ШОКС ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ).

Через 12 месяцев был проведен анализ возникновения сердечно-сосудистых событий по данным телефонного опроса. Отклик положительный у 83,3% пациентов с ХСН. Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование и через 12 месяцев год значимо не отличалась по клинико-функциональным параметрам (таблица 3).

Таблица 3  
Характеристика пациентов с ХСН

Chronic heart failure patients characteristics

Показатель	ХСН при включении (n=78)	ХСН через 12 месяцев (n=65)
	Этиология, абс. (%): ИБС, в том числе с АГ	72 (92,3) 6 (7,7)
I-II ФК, абс., (%), III-IV ФК, абс., (%).	33 (42,3) 45 (57,7)	25 (38,5) 40 (61,5)
Тест ходьбы за 6 минут, метры, Me (25%;75%)	280,0 (160,3;370,0)	260,58 (150,0;350,0)
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me (25%;75%)	5,0 (4,0;8,0)	5,0 (2,0;8,0)
Качество жизни, баллы, Me (25%;75%)	39,0 (26,0;46,0)	39,0 (25,0;45,0)

АГ - артериальная гипертензия  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ФК - функциональный класс хронической сердечной недостаточности

В процессе анализа была сформирована комбинированная конечная точка – «все сердечно-сосудистые события», которая включала сердечно-сосудистую смертность (в том числе внезапную сердечную смерть), а также нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, тромбоэмболию легочной артерии (таблица 4).

Таблица 4  
Анализ структуры сердечно-сосудистых событий

Cardiovascular events analysis

Конечные точки	ХСН (n=65)	
	абс.	(%)
Смертность от всех причин, в том числе:	5	7,7
сердечно-сосудистая смертность	3	4,6
внезапная сердечная смерть	1	1,5
Инфаркт миокарда	7	10,8
- в т.ч. с фатальным исходом	2	3,1
Инсульт нефатальный	-	-
Тромбоэмболия легочной артерии	2	3,1
Все сердечно-сосудистые события (комбинированная конечная точка)	10	15,4

У пациентов с ХСН смертность от всех причин наблюдалась в 7,7%, тогда как сердечно-сосудистая смертность при ХСН прослеживалась в 4,6%.

Изучены депрессивные расстройства в аспекте достижения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХСН (таблица 5).

Таблица 5  
Депрессия в зависимости от конечной точки

Depression level in dependency of end-point

Показатель	Пациенты, достигшие комбинированной конечной точки	Пациенты, достигшие точки «госпитализация»
	ХСН (n=10)	ХСН (n=10)
Депрессия, баллы, M(SD)	7,11 (2,89)	9,60 (4,16)
Клиническая депрессия, абс. (%)	2 (20,0)	6 (60,0)
Субклиническая депрессия, абс. (%)	3 (30,0)	2 (20,0)
Отсутствие депрессии, абс. (%)	5 (50,0)	2 (20,0)

Наблюдалась выраженная депрессия при ХСН в случае достижения точки госпитализация. Обращает на себя внимание преобладание лиц с клинически выраженной депрессией среди пациентов, достигших кардиоваскулярных событий и госпитализации. В проспективном исследовании КООРДИНАТА была отмечена ассоциация депрессивной симптоматики с сердечно-сосудистыми исходами и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин при ИБС и артериальной гипертензии [19]. Выраженная депрессивная симптоматика оказывала независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ресинхронизирующую терапию [20].

**Выводы.**

1. Средний уровень депрессии у пациентов с ХСН составляет 9,0 (6,0;11,0) баллов, что соответствует клинически выраженной депрессии.

2. Депрессия (субклинически и клинически выраженная) встречается в 62,8% случаев у пациентов с ХСН и ассоциируется с худшим клиническим состоянием по ШОКС.

3. Клинически выраженная депрессия чаще встречается у пациентов с ХСН, достигших события «госпитализация».

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов не заявлен. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов.

Якубова Виолетта Маратовна - сбор материала, обработка данных, написание рукописи

Булашова Ольга Васильевна - редактирование статьи, научное руководство работой, создание идеи

Хазова Елена Владимировна - обработка данных

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 617–627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382: 1575–1586. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6
3. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:145–155. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181
4. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1350–1369. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
5. Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:297–309. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.023
6. Rutledge T, Reis VA., Linke SE, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(8): 1527–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.055
7. Шишкова В.Н., Устарбекова Д.Б., Шишков В.А., и др. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Терапия*. – 2022. – №1. – С. 44–49. [Shishkova VN, Ustarbekova DB, Shishkov VA. Psychoemotsionalnye narusheniya u patsientov s chronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Psychoemotional disorders in chronic heart failure patients]. *Terapiya [Therapy]*. 2022; 1: 44–49. (in Russ.)] DOI: 10.18565/therapy.2022.1.44-49
8. Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // *Кардиология*. – 2007. – №2. – С. 65–72. [Pogosova GV. Priznanie znachimosti psikoemotsional'nogo stressa v kachestve serdechno-sosudistogo faktora riska pervogo poriyadka [The meaning of psychoemotional stress as a cardiovascular risk factor]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2007; 2: 65–72. (in Russ.)].
9. Газизянова В.М., Булашова О.В, Хазова Е.В., и др. Особенности аффективных расстройств у пациентов типа личности Д с сердечной недостаточностью у хронической обструктивной болезнью лёгких // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2016. – Т.17, №1. – С.15–20. [Gazizianova VM, Bulashova OV, Hazova EV, et al. Osobennosti affektivnykh rasstroystv u patsiyentov mupa lichnosti D s serdechnoy nedostatochnost'yu u khronicheskoy obstruktivnoy bolezni yu logkikh [Clinical features of affective disorders in patients with personality type D and heart failure and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' [Heart failure journal]*. 2016;17(1): 15–20. (in Russ.)].
10. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:203–216. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2011.02.007.
11. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000;48:471–478. DOI: 10.1016/S0022-3999(99)00088-4
12. Salim Y, Steven H, Stephanie O, et al. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
13. Ефанов А. Ю., Шалаев С. В., Петров И. М., и др. Взаимосвязь депрессивных расстройств с артериальной гипертонией, вероятностью ее контроля и другими факторами метаболического риска в популяции мужчин и женщин Тюменской области. Данные исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ) // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – 27(5). – С. 49–72. [Efanov AYu, SHalaev SV, Petrov IM et al. Vzaimosvyaz' depressivnykh rasstroystv s arterial'noj gipertoniej, veroyatnost'yu ee kontrolya i drugimi faktorami metabolicheskogo riska v populyacii muzhchin i zhenshin Tyumenskoj oblasti. Dannye issledovaniya “Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij i ih faktorov riska v regionah Rossijskoj Federacii” (ESSE-RF) [Depression disorders association with arterial hypertension, probability of their control and other risk factors in Russian Federation regions (ESSE-RF). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian cardiology journal]*. 2022; 27(5): 49–72. (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4972
14. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Российский медицинский журнал. Кардиология*. – 2016. – №9. – С.572–578. [Baranov AP, Strutynskij AV, Ojnotkinova Osh. Vozmozhnosti terapii trevozhno-depressivnykh rasstroystv u bol'nyh s hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Opportunity anxiety-depressive disorders treatment in chronic heart failure patients]. *RMZH. Kardiologiya [Russian medical journal. Cardiology]*. 2016; 9: 572–578. (in Russ.)].
15. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – №25(11). – С. 4083. (Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. *Klinicheskie rekomendacii 2020. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian cardiology journal]*. 2020; 25(11): 4083. (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
16. Sathyanath M S, Kundapur R, Bhat U S, Kiran NU. Proportion of depression among the elderly population in a rural health care setting. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(1):137–9. DOI: 10.7860/JCDR/2014/5619.3905
17. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС // *Кардиология*. – 2004. – 1. – С. 48–55. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, et al. Depressii i rasstroystva depressivnogo spektra v obshchemedicinskoj praktike. Predvaritel'nye rezul'taty

- programmy KOMPAS. [Depression and depressive spectrum disorders in medical practice. Compass program results] *Kardiologiya [Cardiology]*. 2004; 1: 48-55. (in Russ.).
18. Адизова Д.Р., Адизова С.Р., Иброхимова Д.Б. Место депрессивных расстройств у пациенток с хронической сердечной недостаточностью // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» – 2021. – №4 (51). – С. 79-90 [Adizova DR, Adizova SR, Ibrohimova DB. Mesto depressivnyh rasstrojstv u pacientok s hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'yu [Depressive disorders place in chronic heart failure patients]. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Biologiya i integrativnaya medicina» [Science electronical journal Biology and integrative medicine]*. 2021;4(51): 79-90. (in Russ.).]
19. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. – 2007. – 3. – С. 28–37. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV et al. Kliniko-epidemiologicheskaya programma izucheniya depressii v kardiologicheskoj praktike: u bol'nyh Arterial'noj giperToniej i ishemicheskoj boleznyu serdca (KOORDINATA): rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya [ClinicoEpidemiological Rrogram of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA)]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2007; 3:28–37. (in Russ)].
20. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А., и др. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. – 2019. – 59(1). – С. 5-11. [Pushkarev GS, Kuznecov VA, Fisher YaA, et al. Vliyanie depressivnoj simptomatiki na risk smerti ot vseh prichin u pacientov s hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'yu, perenessih serdechnuyu resinhroniziruyushchuyu terapiyu [Depressive symptoms influence on the common death risk in chronic heart failure patients after resynchronizing therapy]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2019;59(1):5-11 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10211. 2019;59(1):5-11.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФОРМАЦИЙ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

**ГУБАРЬ ИЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВИЧ**, аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. 8(3952) 29-03-44, e-mail: gybarilya2013@yandex.ru

**УСОЛЬЦЕВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. 8(3952) 29-03-44, e-mail: ivu38@mail.ru

**ЛЕОНОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. 8(3952)29-03-44, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

**Реферат. Введение.** В обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований оперативного лечения деформаций заднего отдела стопы травматической и нетравматической природы с артрозом таранно-пяточного сустава. Актуальность данной проблемы подтверждается высокой частотой неудовлетворительных результатов после первично оказанной помощи, в исходе которой зачастую и развивается посттравматический артроз подтаранного сустава, высоким процентом инвалидизации пациентов преимущественно трудоспособного возраста и сопутствующими экономическими затратами связанными с их дальнейшим лечением и реабилитацией. Основным хирургическим способом лечения данной категории пациентов является артродез таранно-пяточного сустава в сочетании с аугментационной костной пластикой ауто-, алло- или ксенотрансплантатом и фиксацией погружными конструкциями. **Цель исследования.** Изучить преимущества и недостатки известных методов хирургического лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы. **Материал и методы.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты.** Не смотря на представленные в статьях положительные результаты оперативного лечения были отмечены и неудачи, такие как недостаточная коррекция деформации, несостоятельность артродеза в результате миграции костного блока, его лизиса, нестабильности металлоконструкций и инфекционные осложнения. Причиной неудовлетворительных результатов неинфекционного характера, по мнению авторов, было отсутствие четкого предоперационного планирования, включающего в себя точный расчет необходимой коррекции деформации заднего отдела стопы и оптимального объема костной пластики.

**Ключевые слова:** деформации заднего отдела стопы, артродез таранно-пяточного сустава, артроз, осложнения.

**Для ссылки.** Губарь И.Е., Леонова С.Н., Усольцев И.В. Актуальные вопросы хирургического лечения деформаций заднего отдела стопы. Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С.95-102. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).95-102.

## CURRENT ISSUES IN SURGICAL TREATMENT OF HINDFOOT DEFORMITIES

**GUBAR ILYA E.**, Postgraduate Student, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia, tel. +7(3952)29-03-44, e-mail: gybarilya2013@yandex.ru

**LEONOVA SVETLANA N.**, ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; Dr. sc. med., Senior Researcher, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia, tel. +7(3952)29-03-44, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

**USOLTSEV IVAN V.**, ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; Cand. sc. med, Researcher, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia, tel. +7(3952)29-03-44, e-mail: ivu38@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The review analyzes and summarizes the results of studying the surgical treatment of traumatic and non-traumatic hindfoot deformities with subtalar joint osteoarthritis. Relevance of this issue is supported by highly frequent unsatisfactory results achieved in primary care, which often lead to post-traumatic subtalar arthrosis, high percentage of the disablement of mostly working-age patients, and economic costs associated with their further treatment and rehabilitation. Subtalar arthrodesis, in combination with bone grafting augmentation with auto-, allo- or xenograft and internal fixation, is the most common surgical technique for patients of this category. **Aim.** To study the advantages and disadvantages of the known surgical techniques used in treatment of posttraumatic hindfoot deformities. **Materials and Methods.** To perform the literature analysis, we used international databases, such as Web of Science, Scopus, and PubMed, as well as the domestic library system, eLibrary. **Results and Discussion.** Despite good surgical treatment outcomes presented in the publications, some failures were registered, such as insufficient deformity correction, arthrodesis nonunion due to the bone graft migration, bone graft osteolysis, metal structure instability, and infectious complications. According to the authors, the key reason for some unsatisfactory results in non-infectious cases was the lack of preoperative planning, including accurate calculations of the necessary hindfoot deformity correction and of the optimal extent of bone grafting.

**Keywords:** hindfoot deformities, talocalcaneal joint arthrodesis, arthrosis, complications

**For reference.** Gubar IE, Leonova SN, Usoltsev IV. Current issues in surgical treatment of hindfoot deformities. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(6):95-102. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).95-102.

**Введение.** Посттравматические деформации заднего отдела стопы в подавляющем большинстве случаев возникают вследствие переломов пяточной кости. По данным литературы, частота переломов пяточной кости достигает 65 % от всех переломов костей стопы, при этом внутрисуставные переломы со смещением отломков составляют 60–75 % [1,2,3]. Частота неудовлетворительных результатов при лечении переломов пяточной кости, не зависимо от выбора метода лечения, варьирует от 60 до 90% [2,4,5,6,7,8,9,10], до 25% пострадавших становятся инвалидами, при том до 90 % данной категории больных являются трудоспособным населением. [9,11,12,13,14,15,16]. Неправильное сращение костных фрагментов и внутрисуставной характер перелома пяточной кости приводят к развитию деформирующего артроза таранно-пяточного сустава. Частота посттравматического артроза таранно-пяточного сустава после переломов пяточной кости 3 типа по классификации Sanders составляет 23–47 %, 4 типа – достигает 73 % [1]. После переломов пяточной кости может развиваться посттравматическая деформация заднего отдела стопы, проявляющаяся деформирующим артрозом таранно-пяточного сустава (изолированно, или в сочетании с другими видами), снижением высоты пяточной кости, боковым смещением, вальгусным или варусным отклонением пяточной кости, утолщением пяточной кости, горизонтализацией таранной кости. Патологические изменения заднего отдела стопы приводят к нарушению функции опоры и ходьбы, развитию посттравматического плоскостопия, вторичного подошвенного фасциита, пяточно-малоберцового и таранно-большеберцового импиджмента, тендинопатии сухожилий задней группы мышц голени, малоберцовых мышц, формированию стойкого болевого синдрома [1,17,18,19,20, 21,22,23].

Лечение посттравматических деформаций заднего отдела стопы на сегодняшний день является актуальной проблемой в травматологии и ортопедии [24]. Консервативное лечение при данной патологии направлено на купирование болевого синдрома, при сохранении которого возникают показания к оперативному лечению [25]. Широко распространенным методом хирургического лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы является артродезирование таранно-пяточного сустава. Для эффективной коррекции разных видов деформаций заднего отдела стопы, артродез таранно-пяточного сустава используют в комбинации с другими оперативными методами (остеотомии, костная пластика, мягкотканый релиз) [17,20,26,27,28,29].

На основании литературных данных было выявлено, что неудовлетворительные результаты после артродеза таранно-пяточного сустава, связанные с недостаточной или избыточной коррекцией наклона пяточной кости, могут достигать 24 %, что говорит об актуальности проблемы хирургического лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы [30].

**Цель.** Изучить преимущества и недостатки известных методов хирургического лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы.

**Материал и методы.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary.

#### **Результаты.**

#### **Анатомо-функциональные особенности таранно-пяточного сустава.**

Подтаранный сустав делится пазухой предплюсны (таранно-пяточная борозда) на таранно-пяточно-ладьевидный сустав спереди и таранно-пяточный сустав сзади [31,32], что дает возможность стопе выполнять движения в трех плоскостях, где супинация и пронация чередуются в гармоничном шаблоне, при этом наибольшее количество движений происходит в таранно – ладьевидном, а затем в таранно – пяточном суставах. Важно отметить, что замыкание тарано-ладьевидного сустава полностью блокирует движения в подтаранном суставе. Напротив, артродез таранно-пяточного сустава позволяет сохранить движения в таранно-ладьевидном и пяточно-кубовидном суставах, необходимых для полноценного функционирования стопы [32]. Таранная кость выступает в качестве вставочного сегмента между большеберцово-таранным, таранно-пяточным и таранно-ладьевидным суставами, поскольку не имеет прямых мышечных прикреплений, что обуславливает ключевую роль подтаранного сустава в биомеханике: амортизации и движениях стопы [25,31,32,33]. Основные движения в подтаранном суставе осуществляются в 1 и 5 фазу ходьбы. Во время «пяточного удара» (1 фаза ходьбы) при контакте пятки с поверхностью нагрузка на задней отдел стопы эксцентрическая. Для уменьшения вращательной нагрузки в суставах нижних конечностей в таранно-пяточном суставе происходит эверсионное движение амплитудой до 10 градусов. Также решающее значение отводится движению в данном суставе во время «фазы толчка» (5 фаза ходьбы). В эту фазу происходит инверсионное движение, что приводит к ротации пяточной кости кнутри, а таранной кости – кнаружи. Весь этот сложный механизм движений необходим, опять же, для погашения вращательной нагрузки в верхних отделах конечности. Стоит отметить амортизирующую функцию подтаранного сустава. В 1 фазу ходьбы эверсия в суставе обеспечивает свободу движения в поперечном суставе предплюсны необходимую для дальнейшего шага. Инверсионное движение в фазе толчка «закрывает» поперечный сустав предплюсны, обеспечивая жесткий рычаг, необходимый для завершения шага [25,31,32,34]. Длина мышц (длинного разгибателя пальцев, длинного разгибателя большого пальца, передней большеберцовой мышцы, задней большеберцовой мышцы, медиальной и латеральной головок икроножной мышцы, камбаловидной мышцы, длинного сгибателя большого пальца стопы, длинной и короткой малоберцовых мышц) в покое, траектории движения сухожилий этих мышц, сила мышц зависят от оптимального положения таранно-пяточного сустава. Именно поэтому очень важно фиксировать сустав в функциональном положении, чтобы добиться максимальной способности вышеописанных мышц генерировать



### **Исходы оперативного лечения деформаций заднего отдела стопы с использованием артрореза таранно-пяточного сустава.**

Baravian в 2004 [51] описал 20 случаев таранно-пяточного артрореза с использованием трансплантата. Оценка проводилась по AOFAS. Наблюдение составило 18 месяцев. Использовался заднебоковой или латеральный доступ к таранно-пяточному суставу. Трансплантат брали либо из крыла подвздошной кости, либо использовали ксенотрансплантат. Далее позиционировали костный трансплантат и задний отдел стопы в желаемом положении. После чего производилась фиксация 2 винтами. В послеоперационном периоде выполнялся рентгенологический контроль: после операции через 3 и 6 недель, затем каждые 2 недели до состоятельности артрореза. Гипсовая иммобилизация составляла 6-7 недель, затем разрешена частичная нагрузка 25% от массы тела. Авторы отметили улучшение рентгенологических параметров, а также увеличение среднего значения баллов на 46 по шкале AOFAS. Однако, несмотря на хорошие результаты, были выявлены осложнения. У одного пациента не была достигнута адекватная коррекция в связи с малыми размерами аутоартрансплантата, кроме того, произошла резорбция костного трансплантата, что привело к дальнейшему смещению заднего отдела стопы. Автор подчеркивает, что для успешного результата необходима предоперационная оценка размера костного трансплантата. Кроме того, при недостаточном объеме костного трансплантата, использованного для коррекции, возможно сохранение импиджмент-синдрома малоберцово-пяточного или переднего отдела голеностопного сустава. Также важным аспектом, как отметил автор, является вальгусно-варусное позиционирование, при этом цель коррекции – придать положение пяточной кости от нулевого наклона до легко вальгусного положения. В 2006 году Amendola et al. [50] проанализировал результаты лечения 15 пациентов с посттравматическим артрозом таранно-пяточного сустава, выполнив артрорез с использованием костного блока. Оценка проводилась по AOFAS и ВАШ (которая включала в себя оценку боли в покое, после 30 мин активности и общую функцию). Также производилось измерение высоты свода и наклона таранной кости. Среднее значение по шкале AOFAS составило до операции 38,3 баллов, после – 70,3 балла. По шкале ВАШ при нагрузке средний балл до операции 8,85 и 4,23 после, в покое по ВАШ 3,7 и 1,7 соответственно, а также улучшились рентгенологические параметры. У всех пациентов артрорез был состоятельным. Как и в предыдущем обзоре, были отмечены осложнения в виде сохранения болевого синдрома, хромоты что, по мнению авторов, было связано с гиперкоррекцией угла наклона пяточной кости, из-за размера трансплантата, превышающего необходимый. Ученые из Нидерландов Gabrielle J.M. et al [30] в 2010 году опубликовали литературный обзор с ретроспективной оценкой результатов лечения. В нем подробно определили послеоперационные осложнения: возникновение рисков развития раневой инфекции при больших доступах от 1 до 45%, повреждение

сосудисто-нервного пучка от 3 до 33%, замедленное заживление ран от 1 до 5%, до 46% наблюдалась несостоятельность артрореза, как отметили авторы, в связи с неадекватной фиксацией. В связи с возникновением дискофорта в области головок винтов от 10 до 32% пациентам потребовалось их удаление. Отдельно были выделены неудачи, связанные с просчетами в коррекции деформации заднего отдела стопы, что проявлялось болевым синдромом. Так, частота недостаточной или гиперкоррекции достигала 51%. В статье авторы подчеркивают, что для решения данной проблемы важно четко выстроить взаимосвязь между дооперационной, интра- и послеоперационной оценкой коррекции. Однако даже при выполнении рентгенограмм и построении ориентиров, данная методика является неточной, так как во время операции возможности для измерения ограничены. В данном случае, заранее установленный размер трансплантата позволил бы уменьшить процент неудовлетворительных результатов, связанных с ошибкой в выборе размера трансплантата.

В исследовании Коновальчук Н.С. и соавторы (2016 год) [1] показали хорошие результаты оперативного лечения посттравматических артрозов таранно-пяточного сустава. Для коррекции деформации авторы применили таранно-пяточный артрорез с остеотомией пяточной кости по Ромаш. У всех пациентов был достигнут костный анкилоз. Средний балл по шкале AOFAS увеличился с 54,7 до операции до 80,1 после операции, по ВАШ с 7,7 баллов до 1,85 баллов. В своей статье Lei Sun et al (2019) [52] применили малоинвазивную методику таранно-пяточного артрореза 15 пациентам. Особенность данной техники состоит в том, что операция выполняется через двухсантиметровый разрез по наружному краю ахиллова сухожилия. Забор аутоартрансплантата производили из пяточной кости. Если его количество было недостаточно, дополнительно использовали трансплантат из подвздошной кости. Производили фиксацию двумя конюлированными винтами. После операции, как и у предыдущих авторов, по шкале AOFAS были получены отличные и хорошие результаты. Massimiliano Mosca et al. (2018г) [41] опубликовал статью, в которой подробно описал технику артрореза таранно-пяточного сустава с использованием мини дистракционного костного блока по Grice–Green (Mini Bone Block Distraction Subtalar Arthrodesis (SAMBB)). Особенностями данного метода являются небольшой доступ (2,5 -3 см), аутоартрансплантат взятый из ипсилатеральной большеберцовой кости, который помещали в таранно-пяточный сустав почти вертикально, что позволяло добиться хорошей стабильности и избежать дополнительной фиксации металлоконструкцией. Авторы также обращают внимание на угол, в котором фиксировался таранно-пяточный сустав – 5 градусов вальгусного отклонения пяточной кости. Отмечают важность выравнивания заднего отдела стопы, так как неправильное положение таранно-пяточного сустава способствует возникновению раннего артроза. В своей статье Timur Yildirim et al. (2015г.) [46] привел результаты лечения 33 стоп у 31 пациента. Всем пациентам был выполнен изолированный



таранно-пяточный артродез. В исследование были включены 19 мужчин и 12 женщин. Показанием к артродезу являлись: в 18 случаях посттравматический артроз подтаранного сустава, в 15 случаях были нетравматические артрозы: в следствии вальгусной деформации заднего отдела стопы, таранно-пяточной коалиции, плоскостопия из-за дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы, а также подтаранная нестабильность как следствие нервно-сосудистых заболеваний. В 19 случаях применялась аугментационная костная пластика (в 16 ауто трансплантат из гребня подвздошной кости, 3 случаях использовалась аллотрансплантат), тогда как в 14 случаях пластика не проводилась. Средний балл по шкале AOFAS составил до операции 46 и 77 после операции. Из осложнений были диагностированы два несращения связанные с развитием инфекции. Также в 5 случаях после операции была отмечена рефлекторная симпатическая дистрофия (РСД). Авторы отмечают, что пациенты с посттравматическим артрозом были более склонны к РСД. В 7 случаях при последующих осмотрах был диагностирован артроз таранно-ладьевидного сустава. В данном исследовании приводятся данные, что использование трансплантата достоверно уменьшает сроки формирования анкилоза.

Похожие данные были получены у S. Rammelt et al (2004г.) [26]. Были проанализированы результаты лечения 31 пациента с посттравматическим артрозом таранно-пяточного сустава. Для оценки эффективности лечения помимо шкалы AOFAS применялась педобарография. Средние результаты по шкале AOFAS составили до операции 23,5 после 73,2. По результатам педобарографии уменьшилась нагрузка на задние отделы стопы и сравнилась с показателями на здоровой стороне. Также уменьшилось время контакта пятки с поверхностью, что говорит о улучшении цикла шага. У всех пациентов достигнуто полное сращение в зоне артродеза. Желаемое положение костей заднего отдела стопы (5 градусов вальгусного отклонения пяточной кости) контролировали интродооперационными рентгенограммами в стандартных проекциях и в проекции Broden. В качестве трансплантата использовали трехкортикальный костный блок, взятый из гребня подвздошной кости, аллотрансплантаты не использовались. Осложнения наблюдались у 4 человек. У одного пациента произошла миграция костного блока через 2 месяца после ранней нагрузки на ногу, что привело к варусной деформации заднего отдела стопы. В других случаях развилась инфекция мягких тканей, кожная аллергическая реакция, также был отмечен подошвенный экзостоз, потребовавший его удаления вместе с металлоконструкцией. В 2015 году Carlo Henning et al. [47] оценил скорость формирования анкилоза используя разные трансплантаты. В данной статье сравнивались трехкортикальный гребень подвздошной кости и лиофилизированная бычья кость. Из 12 пациентов с посттравматическим артрозом таранно-пяточного сустава были сформированы 2 группы: в 1 группе использовали ауто трансплантат, во 2 группе - ксенотрансплантат. Для коррекции соотношения костей заднего отдела

стопы использовали интродооперационные рентгенограммы. Среднее значение по шкале AOFAS составили до операции 37,8 после 68,3, по шкале ВАШ средний балл 5,1 до операции и 2,2 после. В послеоперационном периоде 4 пациента из 1 группы отметили болевой синдром в месте забора кости. Было установлено, что средний срок консолидации при использовании трехкортикального гребня подвздошной кости равен 10,7 недель, тогда как в группе, где применялся лиофилизированный бычий трансплантат, составил 28,8 недель, что почти в 2 раза больше. Было получено одно несращение в группе с ксенотрансплантатами, авторы связывают это осложнение с табакокурением пациента. В своем исследовании Sadek et al. в 2019 [33] году оценивал результаты артродеза таранно-пяточного сустава с использованием трансплантата в сочетании с тенотомией короткой малоберцовой мышцы и проксимальным тенодезом длинной малоберцовой мышцы для декомпрессии пяточно-малоберцового пространства. Как и в предыдущих исследованиях авторы стремились придать положение таранно-пяточного артродеза – 5 градусов вальгусного отклонения пяточной кости. Особенность данной операции состояла в том, что производили еще один разрез для доступа к сухожилию короткой малоберцовой мышцы, которое пересекали, проксимальный конец подшивали к сухожилию длинной малоберцовой мышцы, а дистальный конец подшивали к месту крепления пяточно-малоберцовой связки. По мнению авторов, это способствует декомпрессии пяточно-малоберцового пространства, что в свою очередь купирует тенденит сухожилий малоберцовых мышц, профилактике вывихов сухожилий, а также пяточно-малоберцового импиджмента. При необходимости коррекции угловых деформаций в качестве трансплантата использовали трехкортикальный гребень из подвздошной кости. Для фиксации применяли скобы. Среднее значение по шкале AOFAS составили до операции 46,6 после 84,9 баллов, по шкале ВАШ средний балл до операции 7,6 и 1,3 после. В данном исследовании осложнений в послеоперационном периоде у прооперированных пациентов не было. Amr Farouk et al. в 2019 г. [38] проанализировали результаты лечения 18 пациентов, которые были прооперированы с 2013 по 2015 гг. Всем пациентам был выполнен артродез таранно-пяточного сустава в связи с посттравматическим артрозом после перелома пяточной кости. Проводилась рентгенологическая оценка с использованием переднезадней и боковой рентгенограмм с нагрузкой и компьютерной томографией голеностопного сустава и стопы. Также оценивалась походка, измерялась продолжительность и ширина шага, комфортная скорость. Помимо таранно-пяточного артродеза выполнялась косая минус-клин остеотомия пяточной кости. В качестве трансплантата использовали губчатую кость, удаленную после экзостозэктомии пяточной кости, и клин, полученный после остеотомии. Результаты показали, что у всех пациентов через 18 месяцев достигнуто костное сращение. Среднее значение по шкале AOFAS составили до операции 59,8 после 80,1 баллов, по шкале ВАШ

средний балл до операции 61,1 и 34,1 после. При анализе ходьбы выявлено улучшение походки. У некоторых пациентов возникли послеоперационные осложнения: у одного - поверхностная инфекция мягких тканей, у двоих было отмечено вторичное заживление послеоперационной раны. Российские коллеги Коробушкин Г.В. и соавторы в 2022 году [27] опубликовали статью, где проанализировали результаты лечения 13 пациентов с последствиями перелома пяточной кости методикой таранно-пяточного артродеза. Для выбора вида оперативного вмешательства использовалась классификация Zwipp и Rammelt. Оценку результатов проводили по AOFAS и ВАШ. Средние значения по шкале AOFAS 19 баллов до лечения и 78 баллов после ( $p \leq 0,05$ ), по шкале ВАШ средние значения 7 баллов до лечения и 3 балла при оценке после лечения ( $p \leq 0,05$ ). В качестве трансплантата у 8 пациентов выступала губчатая кость, полученная после экзостозэктомии пяточной кости, у одного пациента использовали аллотрансплантат. Всем остальным пациентам, согласно выбранной классификации, использование артродеза с костной пластикой показано не было. Было отмечено достоверное улучшение рентгенологических параметров. Описано только одно осложнение при использовании аллотрансплантата, где наблюдалось длительное заживление раны. В связи с этим пришлось прибегнуть к хирургической обработке раны и удалению аллотрансплантата, однако после заживления раны артродез состоялся. Авторы отмечают важность предоперационного планирования, в особенности 3D-моделирования, которое помогает предположить объем необходимого вмешательства.

#### **Заключение.**

Проведенный анализ литературных данных, касающихся проблем хирургического лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы, позволил заключить, что таранно-пяточный артродез является операцией выбора и достоверно значительно позволяет улучшить результаты восстановления функций стопы и купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде. Важным и необходимым является проведение предоперационного планирования, включающего точный расчет необходимой коррекции деформации заднего отдела стопы и оптимального объема костной пластики.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE**

1. Коновальчук Н. С., Сорокин Е. П., Фомичев В. А. и др. Применение комбинации артродезирования подтаранного сустава и корригирующей остеотомии пяточной кости для лечения пациентов с последствиями

переломов пяточной кости // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: сборник научных статей, посвященный 110-летию РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – Санкт-Петербург: Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена – 2016. – С. 96-99. [Konoval'chuk NS, Sorokin EP, Fomichev VA et al. Primenenie kombinacii artrodezirovaniya podtarannogo sustava i korriruyushchej osteotomii pyatochnoj kosti dlya lecheniya pacientov s posledstviyami perelomov pyatochnoj kosti [The use of a combination of arthrodesis of the subtalar joint and corrective osteotomy of the calcaneus for the treatment of patients with consequences of calcaneal fractures]. Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii: sbornik nauchnyh statej, posvyashchennyj 110-letiyu RNIITO im. R.R. Vredena. – Sankt-Peterburg: Rossijskij ordena Trudovogo Krasnogo Znameni nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii im. R.R. Vredena [Current problems of traumatology and orthopedics: a collection of scientific articles dedicated to the 110th anniversary of the RNIITO named after R.R. Harmful. – St. Petersburg: Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vredena]. 2016; 96-99. (In Russ.)].

2. Ардашев И. П., Калашников В. В., Калашников В. В. и др. Диагностика и хирургическое лечение оскольчатых чрессуставных переломов пяточной кости // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 4(54). – С. 31-36. [Ardashev IP, Kalashnikov VV, Kalashnikov VV et al. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie oskol'chatyh chressustavnyh perelomov pyatochnoj kosti [Diagnosis and surgical treatment of comminuted transarticular fractures of the calcaneus]. Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and orthopedics in Russia]. 2009; 4(54): 31-36. (In Russ.)].
3. Дмитриев О. А. Малоинвазивный остеосинтез закрытых переломов пяточной кости // автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. – Москва, 2015. – С. 22. [Dmitriev OA. Maloinvazivnyj osteosintez zakrytyh perelomov pyatochnoj kosti [Minimally invasive osteosynthesis of closed calcaneal fractures: specialty]. avtoref. dis.na soisk. uchen. step. kand. med. nauk [abstract dis. candidate of Medical Sciences]. Moskva; 2015: 22 c. (In Russ.)].
4. Саймон Р. Р., Шерман С. С., Кенигснехт С. Дж. Неотложная травматология и ортопедия. Верхние и нижние конечности // Пер. с англ. - М.; СПб: «Издательский дом БИНОМ» – 2019. – С. 515-526. [Sajmon RR, Sherman SS, Kenigsnekht SDzh. Neotlozhnaya travmatologiya i ortopediya. Verhnie i nizhnie konechnosti [Emergency traumatology and orthopedics. Upper and lower limbs]. Per. s angl. M.; SPb: «Izdatel'skij dom BINOM» [St. Petersburg: «BINOM» Publishing House]. 2019: 515-526. (In Russ.)].
5. Голухов Г. Н. Травматизм взрослого населения // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 5. – С. 49-51. [Goluhov GN. Travmatizm vzroslogo naseleniya [Injuries of the adult population]. Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii [Healthcare of the Russian Federation]. 2007; 5: 49-51. (In Russ.)].
6. Rutt A. Surgery of the lower leg and foot. A. Rutt. Stuttgart New-York G. Thieme. 1980; - Vol. 2. - 662 p.
7. Wedmore IS, Charette J. Emergency department evaluation and treatment of ankle and foot injuries. Emerg Med Clin North Am. 2000 Feb;18(1):85-113, vi. DOI: 10.1016/s0733-8627(05)70109-7
8. Germann CA, Perron AD, Miller MD et al. Orthopedic-pitfalls in the ED: Calcaneal fractures. Am J Emerg Med. 2004 Nov;22(7):607-11. DOI: 10.1016/j.ajem.2004.09.008

9. Балагурова Г. Г., Редков С. Н., Дивух О. В. и др. Исходы лечения тяжелых переломов пяточных костей и причины выхода на инвалидность // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 4(54). – С. 91-93. [Balagurova GG, Redkov SN, Divuh OV et al. Iskhody lecheniya tyazhelykh perelomov pyatochnykh kostey i prichiny vyhoda na invalidnost' [Outcomes of treatment of severe fractures of the calcaneal bones and reasons for disability]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2009; 4(54): 91-93. (In Russ.)].
10. Маслов В. В. Диагностика и лечение переломов пяточной кости // автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Иваново – 2007. [Maslov VV. Diagnostika i lechenie perelomov pyatochnoj kosti [Diagnosis and treatment of calcaneal fractures]. avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. [abstract dis. candidate of Medical Sciences]. Ivanovo; 2007. (In Russ.)].
11. Бондарев В. Б., Каленский В. О., Иванов П. А. Особенности повреждений заднего отдела стопы у пациентов с сочетанной травмой // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2016. – № 2. – С. 20-24. [Bondarev VB, Kalenskij VO, Ivanov PA. Osobennosti povrezhdenij zadnego otdela stopy u pacientov s sochetannoju travmoju [Features of injuries to the hindfoot in patients with combined trauma]. *Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo* [Emergency medical care. Journal named after N.V. Sklifosovsky]. 2016; 2: 20-24. (In Russ.)].
12. Ahrberg AB, Leimcke B, Tiemann AH, Josten C, Fakler JK. Missed foot fractures in polytrauma patients: a retrospective cohort study. *Patient Saf Surg*. 2014 Feb 25;8(1):10. DOI: 10.1186/1754-9493-8-10
13. Tran T, Thordarson D. Functional outcome of multiply injured patients with associated foot injury. *Foot Ankle Int*. 2002 Apr;23(4):340-3. DOI: 10.1177/107110070202300409
14. Привалов А. М. Подтаранный артодез в лечении заболеваний и травм костей заднего отдела // автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук Санкт-Петербург – 2009. [Privalov AM. Podtarannyj artodez v lechenii zabolevanij i travm kostej zadnego otdela [Subtalar arthrodesis in the treatment of diseases and injuries of the posterior bones]. avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. [abstract dis. candidate of Medical Sciences]. Sankt-Peterburg; 2009. (In Russ.)].
15. Рахманкулов Э. Н. Диагностика и комплексное лечение переломов пяточной кости со смещением отломков // автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук., УФА – 2001. [Rahmankulov EN. Diagnostika i kompleksnoe lechenie perelomov pyatochnoj kosti so smeshcheniem otlomkov [Diagnosis and complex treatment of calcaneus fractures with displacement of fragments]. avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. [abstract dis. candidate of Medical Sciences]. UFA; 2001. (In Russ.)].
16. Дрягин В. Г. Диагностика и лечение нестабильных переломов пяточной кости // автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук УФА – 2004. [Dryagin VG. Diagnostika i lechenie nestabil'nykh perelomov pyatochnoj kosti [Diagnosis and treatment of unstable fractures of the calcaneal bone]. avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. [abstract dis. candidate of Medical Sciences]. UFA; 2004. (In Russ.)].
17. Тихилов Р. М., Фомин Н. Ф., Коришков Н. А. и др. Современные аспекты лечения последствий переломов костей заднего отдела стопы // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2(52). – С. 144-149. [Tihilov RM, Fomin NF, Koryshkov NA, et al. Sovremennye aspekty lecheniya posledstvij perelomov kostej zadnego otdela stopy [Modern aspects of treatment of the consequences of bone fractures of the hindfoot]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics in Russia]. 2009; 2(52): 144-149. (In Russ.)].
18. Ефимов А. П. Клинически значимые параметры походки // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1(63). – С. 60-65. [Efimov AP. Klinicheski znachimye parametry pohodki [Clinically significant gait parameters]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and orthopedics in Russia]. 2012; 1(63): 60-65. (In Russ.)].
19. Wang S, Li J, Huang F, Liu L. Application and research progress of subtalar distraction bone block arthrodesis in treatment of calcaneus fracture malunion. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2017 Jun 15;31(6):755-759. Chinese. DOI: 10.7507/1002-1892.201611058
20. Clare MP, Lee WE 3rd, Sanders RW. Intermediate to long-term results of a treatment protocol for calcaneal fracture malunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 May;87(5):963-73. DOI: 10.2106/JBJS.C.01603
21. Rammelt S, Marx C. Managing Severely Malunited Calcaneal Fractures and Fracture-Dislocations. *Foot Ankle Clin*. 2020 Jun;25(2):239-256. DOI: 10.1016/j.fcl.2020.02.005
22. Gavlik JM, Rammelt S, Zwipp H. Percutaneous, arthroscopically-assisted osteosynthesis of calcaneus fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002 Nov;122(8):424-8. DOI: 10.1007/s00402-002-0397-4
23. Benirschke SK, Sangeorzan BJ. Extensive intraarticular fractures of the foot. Surgical management of calcaneal fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Jul;(292):128-34.
24. Тихилов Р. М., Коришков Н. А., Привалов А. М., Безгодков Ю. А. Вариант выполнения артродеза подтаранного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2(52). – С. 127-129. [Tihilov RM, Koryshkov NA, Privalov AM, Bezgodkov Yu A. Variant vypolneniya artrodeza podtarannogo sustava [Subtalar joint arthrodesis option]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and orthopedics in Russia]. 2009; 2(52): 127-129. (In Russ.)].
25. Wagner E, Melo R. Subtalar Arthroscopic Fusion. *Foot Ankle Clin*. 2018 Sep;23(3):475-483. DOI: 10.1016/j.fcl.2018.04.007
26. Rammelt S, Grass R, Zawadski T, Biewener A, Zwipp H. Foot function after subtalar distraction bone-block arthrodesis. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul;86(5):659-68. DOI: 10.1302/0301-620x.86b5.14205
27. Коробушкин Г. В., Чеботарев В. В., Ишкиняев И. Д., Мирошникова Е. А. Клиническое наблюдение. Лечение пациента с застарелым переломом пяточной кости. Оценка отдаленного 10-ти летнего результата лечения после выполнения корригирующей остеотомии Ромаш, латеральной декомпрессией, подтаранного артродеза // Травматология и ортопедия в Казахстане. – 2021. – Т. 4, вып.60. – С. 46-53. [Korobushkin GV, Chebotarev VV, Ishkinyayev ID, Miroshnikova EA. Klinicheskoe nablyudenie. Lechenie pacienta s zastarelym perelomom pyatochnoj kosti. Ocenka otdalennogo 10-ti letnego rezultata lecheniya posle vypolneniya korriruyushchej osteotomii Romash, lateral'noj dekompressiej, podtarannogo artrodeza [Clinical observation. Treatment of a patient with an old calcaneal fracture. Evaluation of the long-term 10-year outcome of treatment after corrective Romash osteotomy, lateral decompression, and subtalar arthrodesis]. *Travmatologiya i ortopediya v Kazahstane* [Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan]. 2021; 4(60): 46-53. (In Russ.)]. DOI 10.52889/1684-9280 2021-4-60-46-53
28. Sammarco GJ, Tablante EB. Subtalar arthrodesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Apr;(349):73-80. DOI: 10.1097/00003086-199804000-00010
29. Fuhrmann RA, Pillukat T. Die Arthrodesese des Subtalar-gelenks [Subtalar arthrodesis]. *Oper Orthop Traumatol*.

- 2016 Jun;28(3):177-92. German. DOI: 10.1007/s00064-016-0438-8
30. Tuijthof GJ, Beimers L, Kerkhoffs GM, Dankelman J, Dijk CN. Overview of subtalar arthrodesis techniques: options, pitfalls and solutions. *Foot Ankle Surg.* 2010 Sep;16(3):107-16. DOI: 10.1016/j.fas.2009.07.002
  31. Krähenbühl N, Horn-Lang T, Hintermann B, Knupp M. The subtalar joint: A complex mechanism. *EFORT Open Rev.* 2017 Jul 6;2(7):309-316. DOI: 10.1302/2058-5241.2.160050.
  32. Jastifer JR, Gustafson PA, Gorman RR. Subtalar arthrodesis alignment: the effect on ankle biomechanics. *Foot Ankle Int.* 2013 Feb;34(2):244-50. DOI: 10.1177/1071100712464214
  33. Sadek AF, Fouly EH, Soliman AM. Combined subtalar distraction arthrodesis with peroneus brevis tenotomy for posttraumatic subtalar arthritis. *Foot Ankle Surg.* 2020 Aug;26(6):687-692. DOI: 10.1016/j.fas.2019.08.012
  34. Карданов А. А. Хирургическая коррекция деформаций стопы // Москва издательский дом «Медпрактика-М». – 2016. – С. 13-17. [Kardanov AA. Hirurgicheskaya korrekciya deformacij stopy [Surgical correction of foot deformities]. Moskva izdatel'skij dom «Medpraktika-M». [Moscow publishing house «Medpraktika-M»]. 2016; 13-17. (In Russ.)].
  35. Trnka HJ, Easley ME, Lam PW, Anderson CD, Schon LC, Myerson MS. Subtalar distraction bone block arthrodesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Aug;83(6):849-54. DOI: 10.1302/0301-620x.83b6.10537
  36. Chraim M, Recheis S, Alrabai H, Wenzel-Schwarz F, Trnka HJ, Bock P. Midterm Outcome of Subtalar Joint Revision Arthrodesis. *Foot Ankle Int.* 2021 Jul;42(7):824-832. DOI: 10.1177/1071100721995187
  37. Richter M, Zech S, Bay R. 3D-imaging (ARCADIS) based computer assisted surgery (CAS) guided drilling for screw placement in subtalar fusion. *Foot Ankle Int.* 2009 Feb;30(2):163-6. DOI: 10.3113/FAI-2009-0163
  38. Farouk A, Ibrahim A, Abd-Ella MM, El Ghazali S. Effect of Subtalar Fusion and Calcaneal Osteotomy on Function, Pain, and Gait Mechanics for Calcaneal Malunion. *Foot Ankle Int.* 2019 Sep;40(9):1094-1103. DOI: 10.1177/1071100719853291
  39. Flemister AS Jr, Infante AF, Sanders RW, Walling AK. Subtalar arthrodesis for complications of intra-articular calcaneal fractures. *Foot Ankle Int.* 2000 May;21(5):392-9. DOI: 10.1177/107110070002100506
  40. Molloy AP, Myerson MS, Yoon P. Symptomatic nonunion after fracture of the calcaneum. Demographics and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Sep;89(9):1218-24. DOI: 10.1302/0301-620X.89B9.19105
  41. Mosca M, Caravelli S, Vannini F, Pungetti C, Catanese G, Massimi S, Fuiano M, Faldini C, Giannini S. Mini Bone Block Distraction Subtalar Arthrodesis (SAMBB) in the Management of Acquired Adult Flatfoot with Subtalar Arthritis: A Modification to the Grice-Green Procedure. *Joints.* 2019 Dec 13;7(2):64-70. DOI: 10.1055/s-0039-3400452
  42. Pedrazzini A, Bastia P, Bertoni N, Ceccarelli F, Pogliacomi F. Grice subtalar arthrodesis of bilateral adult flatfoot in a professional dancer: a case report. *Acta Biomed.* 2021 Jul 26;92(S3):e2021003. DOI: 10.23750/abm.v92iS3.11527
  43. Bednarz PA, Beals TC, Manoli A 2nd. Subtalar distraction bone block fusion: an assessment of outcome. *Foot Ankle Int.* 1997 Dec;18(12):785-91. DOI: 10.1177/107110079701801206
  44. Burton DC, Olney BW, Horton GA. Late results of subtalar distraction fusion. *Foot Ankle Int.* 1998 Apr;19(4):197-202. DOI: 10.1177/107110079801900402
  45. Easley ME, Trnka HJ, Schon LC, Myerson MS. Isolated subtalar arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 May;82(5):613-24. DOI: 10.2106/00004623-200005000-00002
  46. Yildirim T, Sofu H, Çamurcu Y, Özcan Ç, Öner A, Şahin V. Isolated subtalar arthrodesis. *Acta Orthop Belg.* 2015 Mar;81(1):155-60
  47. Henning C, Poglia G, Leie MA, Galia CR. Comparative study of subtalar arthrodesis after calcaneal fracture malunion with autologous bone graft or freeze-dried xenograft. *J Exp Orthop.* 2015 Dec;2(1):10. DOI: 10.1186/s40634-015-0024-2
  48. Chan SC, Alexander IJ. Subtalar arthrodesis with interposition tricortical iliac crest graft for late pain and deformity after calcaneus fracture. *Foot Ankle Int.* 1997 Oct;18(10):613-5. DOI: 10.1177/107110079701801002
  49. Yuan CS, Sun JJ, Wu SY, Jing GQ, Xie MM, Tang KL. Analysis of the stress distribution of the subtalar joint and fusion efficacy after double-screw insertion. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jan 14;14(1):20. DOI: 10.1186/s13018-018-1034-4
  50. Amendola A, Lammens P. Subtalar arthrodesis using interposition iliac crest bone graft after calcaneal fracture. *Foot Ankle Int.* 1996 Oct;17(10):608-14. DOI: 10.1177/107110079601701004
  51. Baravarian B. Block distraction arthrodesis for the treatment of failed calcaneal fractures. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004 Apr;21(2):241-50. DOI: 10.1016/j.cpm.2004.01.004
  52. Sun L, Kong Z, Xu M. Minimally invasive subtalar arthrodesis for traumatic subtalar arthritis. *J Int Med Res.* 2019 Dec;47(12):6129-6138. DOI: 10.1177/0300060519847814

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭНДОМЕТРИОЗА: ПОИСК ПРОДОЛЖАЕТСЯ

**ЗАРИПОВА АЛИЯ ШАВКАТОВНА**, ORCID ID 0000-0002-2701-319X, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

**ГАБИДУЛЛИНА РУШАНЯ ИСМАГИЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus Author ID 57215670415, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**МИННУЛЛИНА ФАРИДА ФОАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Author ID: 384178, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института фундаментальной Медицины и Биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д.74; заведующая отделением гинекологии №2 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, e-mail: minnullina\_f@mail.ru

**АХМЕТОВА ДИНАРА ИЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 009-0000-9612-454X, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» 420103, РФ, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

**ОРЛОВ ЮРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3871-045X, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: supereagle@mail.ru

**Реферат. Введение.** Эндометриоз - хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием подобной эндометрию ткани вне полости матки и наиболее часто проявляющееся тазовыми болями и бесплодием. Поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет порядка 190 миллионов женщин во всем мире, и является серьезной медико-социальной проблемой. В клиническом контексте для ранней неинвазивной диагностики целесообразен поиск биомаркеров заболевания. Современная литература по потенциальным биомаркерам эндометриоза уже достаточно обширна. Однако несмотря на большое количество публикаций, не существует единого мнения и одинаковых подходов к их определению. Поэтому поиск потенциальных биомаркеров эндометриоза не теряет своей актуальности. **Цель:** обобщить сведения современной литературы о возможных биомаркерах эндометриоза, которые можно использовать в ранней диагностике и лечении заболевания. **Материал и методы:** обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах в российских и международных системах (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref) за последние 8 лет с 2015 по 2023 гг. **Результаты и обсуждение.** Постоянно совершенствующаяся палитра новейших технологий, включая и объединяя метабомику, геномику, и протеомику, может стать путем к успеху в поиске надежных биомаркеров. Для такого сложного и гетерогенного заболевания, как эндометриоз, панель биомаркеров, скорее всего, будет более точной, чем один маркер, как для диагностики заболевания, так и, возможно, для помощи в классификации подтипов заболевания. **Заключение.** Современная литература по потенциальным биомаркерам достаточно обширна, но результат не достигнут. Необходимо продолжение исследований.

**Ключевые слова:** эндометриоз, биомаркеры, РНК, иммунологические маркеры, гликопротеины, внеклеточные везикулы.

**Для ссылки:** Зарипова А.Ш., Габидуллина Р.И., Миннуллина Ф.Ф., Ахметова Д.И., Орлов Ю.В. Потенциальные биомаркеры эндометриоза: поиск продолжается // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С. 103-109. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).103-109.

## POTENTIAL BIOMARKERS OF ENDOMETRIOSIS: THE SEARCH IS UNDERWAY

**ZARIPOVA ALIYA SH.**, ORCID ID: 0000-0002-2701-319X; Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: zaripovaash@yandex.ru

**GABIDULLINA RUSHANIA I.**, ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus Author ID 57215670415, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**MINNULLINA FARIDA F.**, ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Obstetrics, and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia; Head of the Department of Gynecology 2 of City Clinical Hospital No. 7, 54 Marshal Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: minnullina\_f@mail.ru

**AKHMETOVA DINARA I.** ORCID ID: 009-0000-9612-454X, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Obstetrician and Gynecologist at City Clinical Hospital No. 7, 54 Marshal Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

**ORLOV YURIJ V.**, ORCID ID: 0000-0002-3871-045X, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: supereagle@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity and most often manifested by pelvic pain and infertility. It affects up to 10% of women of reproductive age, which is about 190 million women worldwide, and it is a serious medical and social issue. In the clinical context, it is advisable to search for biomarkers of the disease to ensure early noninvasive diagnosis. Current literature on potential biomarkers of endometriosis is already quite extensive. However, despite many publications, there is no consensus on and no similar approaches to defining such markers. Therefore, the search for potential biomarkers of endometriosis is still relevant. **Aim:** To summarize the information of contemporary literature on possible biomarkers of endometriosis that can be used in its early diagnosis and treatment. **Materials and Methods.** This is a review of publications based on search results in electronic resources in Russian and international systems, such as eLibrary, PubMed, MedLine, Crossref, etc., over the past 8 years (2015-2023). **Results and Discussion.** A constantly improving palette of the latest technologies that include and combine metabolomics, genomics, and proteomics, can be the key to success in finding reliable biomarkers. For such a complex and heterogeneous disease as endometriosis, a panel of biomarkers is likely to be more accurate than a single marker, both for the diagnosis and probably for helping classify subtypes of the disease. **Conclusion.** Current literature on potential biomarkers is quite extensive, but the desired result has not been achieved yet. Further research is needed.

**Keywords:** endometriosis, biomarkers, RNA, immunological markers, glycoproteins, extracellular vesicles.

**For reference:** Zaripova ASH, Gabidullina RI, Minnullina FF, Akhmetova DI, Orlov YV. Potential biomarkers of endometriosis: The search is underway. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6):103-109. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).103-109.

**Введение.** Эндометриоз - хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием подобной эндометрию ткани вне полости матки и наиболее часто проявляющееся тазовыми болями и бесплодием. Поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет порядка 190 миллионов женщин во всем мире, и является серьезной медико-социальной проблемой [1, 2]. В 2019 году в НМХЦ им. Н.И.Пирогова из 600 выполненных лапароскопических оперативных вмешательств, эндометриоз был выявлен в 28,6% случаев. Среди оперированных по поводу кистозных образований яичников доля эндометриоза составила 95%. При этом в 34% случаях данный диагноз до операции не подозревался [3]. При наличии эндометриоза в анамнезе следует ожидать таких неблагоприятных исходов беременности, как самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет, преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды и задержка роста плода [4].

Выявить эндометриоз при гинекологическом обследовании довольно сложно. Отсутствие специфических симптомов часто определяет запоздалый диагноз [5]. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, постановка диагноза опаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях – и на 30 лет [6]. К сожалению, диагностика обычно откладывается из-за отсутствия специфических симптомов и легкодоступных биомаркеров [7].

На современном этапе развития медицины сложно представить себе актуальные алгоритмы диагностики без визуализирующих методик. Важную роль в инструментальной диагностике инфильтративного эндометриоза играет трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза [8]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование имеет отличные характеристики: до 89% чувствительность, почти 85% специфичность [9,10].

Полезным методом оценки для раннего выявления эндометриоза могли бы быть биомаркеры [11]. До сих пор не выявлен специфический маркер эндометриоза. В последние годы было протестировано

множество веществ, которые могут быть потенциальными маркерами эндометриоза [12]. Выявление эффективных биомаркеров для ранней диагностики эндометриоза представляет сложную задачу. В первую очередь, эндометриоз – многофакторное и многоликое заболевание, что усугубляет поиск эффективного биомаркера. Помимо этого, у пациенток с эндометриозом часто наблюдается сопутствующая патология, в основе которых также лежат воспалительный процесс и иммунные нарушения, что влияет на уровень периферических маркеров и искажает оценку их специфичности для определенного заболевания. У пациенток с эндометриозом часто выявляются аутоиммунные и эндокринные нарушения, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, мигрень [6,13]. В данном обзоре будут представлены последние данные по современным достижениям в неинвазивной диагностике эндометриоза.

**Цель:** обобщить сведения современной литературы о возможных биомаркерах эндометриоза, которые можно использовать в ранней диагностике и лечении заболевания.

**Материал и методы:** обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах в российских и международных системах (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref) за последние 8 лет с 2015 по 2023 гг.

**Результаты и обсуждение.**

**Протеины, факторы роста и пептиды**

Онкомаркер СА-125 является одним из наиболее изученных биомаркеров. СА-125 представляет собой гликопротеин, также известный как Муцин-16 (самый большой мембраносвязанный муцин), кодируемый геном MUC16 [14]. В настоящее время, несмотря на относительно низкую чувствительность и специфичность, СА-125 остается единственным маркером, широко используемым в клинической практике при диагностике эндометриоза. Повышение СА-125  $\geq 35$  ЕД/мл у женщин с симптомами эндометриоза может сократить время постановки диагноза и привести к более раннему проведению соответствующей терапии [15]. Irungu S. и соавт. считают, что СА-125 имеет наибольшую ценность в сочетании с фоллистатином и растворимой мо-

лекулой межклеточной адгезии 1-го типа (siCAM1), обеспечивая чувствительность 67% при специфичности 80% [16].

МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа) – провоспалительный хемокин, уровень которого повышен как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови у женщин с эндометриозом [17].

Гликоделин А (GdA) представляет собой гликопротеин, известный, как эндометриальный родственный прогестерону белок, продуцируемый в основном эндометриальными железами во время секреторной фазы цикла. Он обладает сильной иммунодепрессивной функцией и участвует в процессах ангиогенеза и апоптоза. Повышенная концентрация GdA наблюдалась в периферической крови женщин с эндометриозом [18].

PIGF (плацентарный фактор роста) открыт в 1991 г. и является одним из первых обнаруженных белков семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) [19]. Ангиогенетическая и прометастатическая активность плацентарного фактора роста (PIGF) позволяют предположить, что он может быть потенциальным биомаркером для диагностики эндометриоза. Cho H.Y. и соавт. выявили высокую специфичность (PIGF 90,2%, CA125 92,7%) и положительную прогностическую ценность (PIGF 66,7%, CA125 87,1%) PIGF в диагностике эндометриоза [20].

Ферменты гистон-лизин N-метилтрансферазы EZH2 (Enhancer of Zeste homolog 2) и RND3 (также известного как RhoE) могут быть биомаркерами-кандидатами для эндометриоза, что будет способствовать ранней диагностике и вмешательству при эндометриозе [21].

В эндометриоидных очагах и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом при иммуноокрашивании обнаруживается VEGF – ростовой фактор, индуцирующий ангиогенез. Ангиогенез является критическим этапом в развитии эктопических поражений при эндометриозе. Источником VEGF у женщин с эндометриозом считаются макрофаги. VEGF отвечает за ангиогенез в ткани эндометрия, что позволяет ему регенерировать после менструации, но влияет и на новообразованные сосуды [15].

Урокортин является членом семейства кортикотропин-релизинг гормонов (CRH) и продуцируется эутопическим и эктопическим эндометрием. Оценка уровня урোকортин в плазме крови позволяет выявить симптоматический эндометриоз с высокой чувствительностью (76–88%) и специфичностью (88–90%) [22].

#### **МикроРНК.**

МикроРНК (MicroRNAs) являются классом эволюционно консервативных РНК. Это короткие некодирующие РНК, которые содержат около 19-22 нуклеотидов и регулируют экспрессию информационной или матричной РНК (мРНК) [23]. МикроРНК обнаруживаются в жидкостях организма (в т. ч. крови), содержатся в экзосомах, а также связаны с белковыми комплексами, что делает их более стабильными, чем циркулирующие гормоны или цитокины, поэтому считается, что они являются

лучшими кандидатами в маркеры заболевания. Одна микроРНК может быть нацелена на несколько генов, а один ген может быть нацелен на разные микроРНК. МикроРНК принимают участие в нескольких биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Эпигенетическая регуляция микроРНК играет важную роль в развитии эндометриоза, что подтверждается фактом дифференциальной экспрессии микроРНК в тканях эндометриоза по сравнению с нормальным эндометрием [24].

Gu C. и соавт. определили 14 микроРНК, которые могут быть вовлечены в патогенез эндометриоза яичников: hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-320a, hsa-miR-320b, hsa-miR-320c, hsa-miR-320d, hsa-miR-328-3p, hsa-miR-331-3p и hsa-miR-320e. Среди них 10 микроРНК были впервые зарегистрированы, как ассоциированные с эндометриозом. МикроРНК hsa-let-7i-5p и узловы микроРНК, включая hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-320a и hsa-miR-320d, могут быть потенциальными диагностическими биомаркерами [25]. Недавние исследования показали, что уровни микроРНК 199b-3p, 224-5p и Let-7d-3p в плазме крови являются потенциальными диагностическими биомаркерами для пациенток с эндометриозом [26]. Имеются данные, что четыре микроРНК miR-155, miR-574, miR-23a и miR-520d могут быть включены в качестве прогностического маркера при эндометриозе [27]. Также в одном из исследований пациентки с эндометриозом имели значительно более высокие уровни экспрессии 4 сывороточных микроРНК: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p и miR-451a [28].

В исследовании Bendifallah S. и соавт. из 2561 известной микроРНК путем отбора признаков с помощью алгоритма Random Forest после внутренней перекрестной валидации была получена сигнатура эндометриоза по слюне. Соответствующие чувствительность, специфичность и точность для микроРНК составили 96,7%, 100% и 98,3% [29]. Исследование ENDO-miRNA является первым проспективным исследованием, в котором была представлена диагностическая сигнатура микроРНК для эндометриоза на основе слюны. Это может способствовать улучшению ранней диагностики с помощью неинвазивного инструмента, легко доступного в любой системе здравоохранения [30].

#### **Длинные некодирующие РНК.**

Одним из новых потенциальных биомаркеров являются длинные некодирующие РНК (LncRNA), которые представляют собой класс молекул длиной более 200 нуклеотидов [31].

Liu S. и соавт. показали, что LncRNA H19 может быть вовлечена в патогенез эндометриоза, особенно в механизм рецидивирования. Экспрессия днРНК H19 в эктопическом и эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом была значительно выше, чем в нормальном эндометрии [32].

В исследовании Cui L. и соавт. было выявлено, что межгенная небелковая кодирующая РНК 1116 способствует прогрессированию эндометриоза че-

рез ось miR-9-5p/FOXP1. Это открытие открывает новую терапевтическую мишень для пациентов с эндометриозом [33].

HOX antisense intergenic RNA (HOTAIR) - недавно открытая lncRNA, играющая критическую роль в регуляции генов и динамике хроматина, взаимодействует с ключевыми эпигенетическими регуляторами, и регулирует подавление экспрессии генов (сайленсинг). Исследования указывают на значительную роль HOTAIR в развитии эндометриоза и открывают новую терапевтическую мишень для пациентов с эндометриозом. Более высокие уровни HOTAIR были показаны у пациенток с тяжелой формой эндометриоза [34].

#### **Иммунологические маркеры.**

В настоящее время существуют убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом: снижение активности Т-клеток и цитотоксичности натуральных киллеров (NK-клетки), поликлональная активация В-клеток и повышение выработки ими антител, увеличение количества и активационного статуса перитонеальных макрофагов, активация системы комплемента, а также изменения в системе медиаторов воспаления [35]. А последние современные данные показывают, что макрофаги, естественные киллеры (NK), дендритные клетки (DC), нейтрофилы, Т-клетки и В-клетки, а также цитокины и медиаторы воспаления, способствуют васкуляризации и фиброгенезу эндометриозных поражений [36,37].

Появляются доказательства того, что внеклеточные везикулы (EVs) играют ключевую роль в клеточной коммуникации, опосредуя, как в опухолях, так и при эндометриозе сходные иммуносупрессивные и провоспалительные механизмы [38]. Внеклеточные везикулы содержатся почти во всех жидкостях организма и секретируются всеми типами клеток, как в здоровых, так и в патологических условиях. Они несут различные биологически активные молекулы в качестве груза, включая белки, липиды, ДНК и РНК, которые способствуют клеточной коммуникации и участвуют в ряде физиологических и патологических процессов, включая те, которые происходят в женском репродуктивном тракте [39]. Сообщалось, что EVs, секретируемые репродуктивными клетками, такими, как клетки эндометрия, фолликулярные клетки, играют заметную роль в женских гинекологических заболеваниях и в репродуктивной физиологии. Изменения в содержании EV, особенно в отношении aberrантной экспрессии микроРНК, были обнаружены при большинстве женских гинекологических заболеваний, включая рак яичников, рак эндометрия и эндометриоз, синдром поликистозных яичников (PCOS), преждевременная недостаточность яичников (POF), синдром Ашермана, цервикальный рак и презеклампися [40].

В исследовании Hsu С. и соавт. в общей сложности было проанализировано 105 белков, связанных с малыми внеклеточными везикулами в стромальных клетках эндометрия СКЭ с помощью масс-спектрометрического анализа. Аннексин А2 (ANXA2) был наиболее заметным отличием, присутствуя

в стромальных клетках эндометрия sEVs-ANXA2. Также обнаружили, что sEVs-ANXA2 регулирует подвижность, пролиферацию и ангиогенез СКЭ через внеклеточную регулирующую киназу (ERK)/STAT3. Примечательно, что sEVs-ANXA2 приводила к увеличению пролиферации и подвижности, что позволяет предположить, что sEVs-ANXA2 может быть вовлечен в регуляцию эндометриоза тем самым предполагая роль sEVs-ANXA2 в патогенезе эндометриоза, а также раскрывает новый механизм прогрессирования эндометриоза и послужит основой для разработки новых терапевтических стратегий [41].

Сосуществование эндометриоза и аутоиммунитета - хорошо известное явление. Одним из иммунологических маркеров является изменение состава популяции макрофагов и лимфоцитов. Исследование 2020 года показало высокий уровень макрофагов 2-го типа (M2) в перитонеальной полости пациентов с эндометриозом: повышенный CD68low/CD14low субпопуляции в сочетании с повышенным уровнем Tregs и Th-клеток. Эти результаты позволяют предположить, что данная субпопуляция макрофагов может быть ответственна за измененную иммунную реакцию у больных [42].

Choi и соавт. собрали образцы сыворотки от 50 пациенток с эндометриозом и 35 здоровых людей и использовали иммуноферментный анализ (ELISA) для измерения уровней IL-32, 6, 10, 1β, TNF-α и CA-125. Только IL-32 демонстрировал значительно более высокие уровни у пациентов по сравнению с контрольной группой. Когда IL-32 был связан с CA-125, специфичность и чувствительность этой комбинации достигали 60% и 82,9% соответственно, что позволяет предположить, что IL-32 является потенциальным биомаркером для диагностики эндометриоза [43].

Накопленные в настоящее время данные исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистенция эндометриоза значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических показателей, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неинвазивной диагностике этого заболевания [44].

#### **Гормоны.**

Пролактин.

Уровни пролактина выступают в качестве вероятного прогностического биомаркера для выявления III/IV стадий эндометриоза по сравнению I/II и отделяют бесплодных женщин с эндометриозом от субъектов без эндометриоза [45]. Предложенная панель воспалительных маркеров IL-6, PRL и CA 125 может стать полезным инструментом для выявления женщин с прогрессирующим эндометриозом, которым может быть назначено лечение [46].



АМГ. При развитии наружного генитального эндометриоза уровень антимюллеров гормон АМГ в крови снижается, что может быть, как следствием поражения яичников, так и одним из звеньев патогенеза заболевания [47].

#### **Мочевые биомаркеры.**

Большими преимуществами использования анализа мочи в диагностике эндометриоза являются его низкая стоимость, неинвазивность и тот факт, что образец мочи может быть собран самой пациенткой. Однако надежность лабораторных методов и изменение уровня мочевого биомаркера во время менструального цикла являются ограничениями теста. В исследовании 2022 года выявили, что использование трех комбинированных биомаркеров, сывороточного СА125, VDBP (белок, связывающего витамин D в моче) и отношения креатинина А1АТ, обеспечило хорошую способность обнаружения эндометриоза с чувствительностью 90,9% и специфичностью 76,5%. Двойные маркеры мочи, используемые в сочетании с VDBP и соотношением креатинина А1АТ, обеспечивали хорошие диагностические показатели с чувствительностью 81,8%, специфичностью 76,5%, точностью 80%. Дальнейшая разработка неинвазивных тестов на месте оказания медицинской помощи с использованием этих биомаркеров может стать плодотворным началом для ранней диагностики эндометриоза [48].

В последнее десятилетие проблема поиска потенциальных прогностически значимых биомаркеров эндометриоза приобретает все большую остроту, учитывая актуальность проблемы эндометриоза во всем мире [49]. Основным приоритетом исследований является идентификация биомаркера, достаточно чувствительного и специфичного для выявления эндометриоза, который можно было бы определять по стандартизированным методикам при скрининге заболевания. Выявление такого биомаркера может обеспечить неинвазивный подход к диагностике заболевания на начальных стадиях. Несмотря на большое количество исследований, которые проводятся в мире, в настоящее время результат не достигнут. В то же время постоянно совершенствующаяся палитра новейших технологий, включая и объединяя метаболомику, геномику и протеомику, может стать путем к успеху. Тщательное сочетание отдельных биомаркеров и оценка всех их комплексно, вместо отдельных маркеров, может открыть новое окно [50]. Для такого сложного и гетерогенного заболевания, как эндометриоз, панель биомаркеров, скорее всего, будет более точной, чем один маркер, как для диагностики заболевания, так и, возможно, для помощи в классификации подтипов заболевания.

#### **Заключение.**

Современная литература по потенциальным биомаркерам достаточно обширна, но результат не достигнут. Необходимо продолжение исследований.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022; 23(3): 333-355. DOI: 10.1007/s11154-021-09666-w
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764
3. Кира Е.Ф., Политова А.К., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д. Роль молекулярно-генетических биомаркеров в патогенезе эндометриоза // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – Т. 6, вып. 2. – С. 116-123. [Kira EF, Politova AK, Vershinina YA, Alexandrova A.D. Rol' moleculyarno-geneticheskich biomarkerov v patogeneze endometrioza [The role of molecular genetic biomarkers in the pathogenesis of endometriosis]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2021; 6(2): 116-123. (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123
4. Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, вып. 1. – С.12–17. [Gabidullina RI, Koshelnikova EA, Shigabutdinova TN, et al. Endometrio: vliyaniye na fertiil'nost' i ischody beremennosti [Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2021; 23(1): 12–17. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477
5. Costin VA, Marius AM, Andrea EN, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 1750. DOI:10.3390/ijms21051750
6. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Биомаркеры эндометриоза – современные тенденции // *Проблемы репродукции*. – 2018. – Т.24, вып.1. – С.57-62 [Adamyan LV, Aznaurova YAB. Biomarkery endometrioza – sovremennyye tendencii [Biomarkers of endometriosis – current trends]. *Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2018; 24(1): 57-62. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201824157-62
7. Moein MS, Younesi M, Mortazavi G, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers. *Clinica Chimica Acta*. 2023; 1(538): 70-86. DOI: 10.1016/j.cca.2022.11.013
8. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, вып. 2. – С. 117–124. [Radzinskii VE, Orazov MR, Michaleva LM, Beculova MA. Grani problemy infil'trativnogo endometrioza: ot patogeneza k effektivnoi terapii [Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2021; 23(2): 117-124. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741
9. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine*. 2018; 97(8): e9536. DOI: 10.1097/MD.00000000000009536
10. Zannoni L, Del Forno S, Coppola F, et al. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography-

- colongraphy with contrast media and urographic phase for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study. *Japanese Journal of Radiology*. 2017; 35(9): 546–54. DOI: 10.1007/s11604-017-0665-4
11. Pant A, Moar K, K Arora T et al. Biomarkers of endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2023; 1(549): 117563. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117563
  12. Smolarz B, Szyflo K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 10554. DOI: 10.3390/ijms221910554
  13. Lagana AS, Garzon S, Gotte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(22): E5615. DOI: 10.3390/ijms20225615
  14. Das S, Batra SK. Understanding the Unique Attributes of MUC16 (CA125): Potential Implications in Targeted Therapy. *Cancer Research*. 2015, 75 (22): 4669–4674. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1050.
  15. Kimber-Trojnar Z, Pilszyk A, Niebrzydowska M, et al. The Potential of Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Asymptomatic Patients with Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(13): 2762. DOI: 10.3390/jcm10132762
  16. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, et al. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Proteomics*. 2019; 16(1): 14. DOI: 10.1186/s12014-019-9235-3
  17. Чантурия Т.З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – Т.3, вып. 3. – С.25-30. [Chanturiya TZ. Rol' immunologicheskikh faktorov pri razvitiy razlichnykh form endometrioza [Role of immunological factors in the development of endometriosis]. *Aktual'nye problemy mediciny i biologii* [Actual problems of medicine and biology]. 2018; 3(3): 25–30. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/-2587-4926-2018-10033
  18. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
  19. Киселев М.А., Репина Н.Б. Неинвазивная диагностика эндометриоза: обзор современных биомаркеров периферической крови и эндометрия // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, вып. 3. – С. 371-376. [Kiselev MA, Repina NB. Neinvazivnaya diagnostika endometrioza: obzor sovremennykh biomarkerov perifericheskoi krvi i endometriya [Noninvasive diagnosis of endometriosis: a review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova* [Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov]. 2020; 28(3): 371–376. (In Russ.)]. DOI:10.23888/PAVLOVJ2020283371-376
  20. Cho HY, Kyung MS. CYFRA 21-1 and Placental Growth Factor as Screening Markers for Endometriosis. *Medical Science Monitor*. 2019; 25: 1087-1092. DOI:10.12659/MSM.912787
  21. Wang J, Cong S, Wu H, et al. Identification and Analysis of Potential Autophagy-Related Biomarkers in Endometriosis by WGCNA. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8:743012. DOI: 10.3389/fmolb.2021.743012
  22. Maia LM, Rocha AL, Del Puerto HL, et al. Plasma urocortin-1 as a preoperative marker of endometriosis in symptomatic women. *Gynecological Endocrinology*. 2018; 34 (3): 202–205. DOI: 10.1080/09513590.2017.1380188
  23. Garo LP. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016; 73 (10): 2041-2051. DOI: 10.1007/s00018-016-2167-4
  24. Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2020; 37(6): 2580-2603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5
  25. Gu CL, Zhang Z, Fan WS, et al. Identification of MicroRNAs as Potential Biomarkers in Ovarian Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(9): 1715-1723. DOI: 10.1007/s43032-020-00148-z
  26. Zafari N, Tarafdari AM, Izadi P, et al. A Panel of Plasma miRNAs 199b-3p, 224–225p and Let-7d-3p as Non-Invasive Diagnostic Biomarkers for Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2021; 28(4): 991-999. DOI: 10.1007/s43032-020-00415-z
  27. Zhuo Z, Wang C, Yu H. Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis. *Ginekologia Polska*. 2022; 93(6): 450-459. DOI: 10.5603/GP.a2021.0127
  28. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 223 (4): 557. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.050
  29. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, et al. Bioinformatics Approach to MicroRNA-Sequencing Analysis Based on Human Saliva Samples of Patients with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(14): 8045. DOI: 10.3390/ijms23148045
  30. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3): 612. DOI: 10.3390/jcm11030612
  31. Wang WT, Sun YM, Huang W, et al. Genome-wide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Scientific Report*. 2016; 6(1): 23343. DOI: 10.1038/srep23343
  32. Liu S, Xin W, Tang X, et al. LncRNA H19 Overexpression in Endometriosis and its Utility as a Novel Biomarker for Predicting Recurrence. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(9): 1687-1697. DOI: 10.1007/s43032-019-00129-x
  33. Cui L, Chen S, Wang D, et al. LINC01116 promotes proliferation and migration of endometrial stromal cells by targeting FOXP1 via sponging miR-9-5p in endometriosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021; 25(4):2000-2012. DOI: 10.1111/jcmm.16039
  34. Chang CY, Tseng CC, Lai MT, et al. Genetic impacts on thermostability of onco-lncRNA HOTAIR during the development and progression of endometriosis. *PLoS ONE*. 2021; 16 (3): e0248168. DOI: 10.1371/journal.pone.0248168
  35. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, et al. Immunology of endometriosis. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 50: 39-49. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010
  36. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2018; 24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
  37. Chen S, Liu Y, Zhong Z, et al. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134663
  38. Rezaie J, Ahmadi M, Ravanbakhsh R, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: The metastatic organotropism drivers. *Life Sciences*. 2022; 289: 120216. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120216
  39. Soroczynska K, Zareba L, Dlugolecka M, et al. Immunosuppressive Extracellular Vesicles as a Linking Factor in

- the Development of Tumor and Endometriotic Lesions in the Gynecologic Tract. *Cells*. 2022; 11(9): 1483. DOI: 10.3390/cells11091483
40. Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, et al. Exosomes as Biomarkers for Female Reproductive Diseases Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4): 2165. DOI: 10.3390/ijms22042165
  41. Hsu C, Hsieh T, Lin H, et al. Characterization and Proteomic Analysis of Endometrial Stromal Cell-Derived Small Extracellular Vesicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021; 106(5): 1516-1529. DOI: 10.1210/clinem/dgab045
  42. Hudson QJ, Ashjaei K, Perricos A, et al. Endometriosis patients show an increased M2 response in the peritoneal CD14+low/CD68+low macrophage subpopulation coupled with an increase in the T-helper 2 and T-regulatory cells. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(10): 1920–31. DOI: 10.1007/s43032-020-00211-9
  43. Choi YS, Kim S, Oh YS, et al. Elevated serum interleukin-32 levels in patients with endometriosis: A cross-sectional study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019; 82(2): e13149. DOI: 10.1111/aji.13149
  44. Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н., и др. Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, вып. 3. - С. 65–74. [Florova MS, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN, et al. Rol' sistemy insulin/ insulinopodobnyi factor rosta v patogeneze genital'nogo endometrioza [The role of the insulin/insulin-like growth factor system in the pathogenesis of genital endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskich boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2021; 70(3): 65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD58194
  45. Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabamiri M, et al. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2019, 23(3): 225–229. DOI: 10.5935/1518-0557.20190020
  46. Kokot I, Piwowar A, Jędryka M, et al. Diagnostic Significance of Selected Serum Inflammatory Markers in Women with Advanced Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5): 2295. DOI: 10.3390/ijms22052295
  47. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Значение анти-мюллера гормона при наружном генитальном эндометриозе // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15, вып. 2. – С.182–188. [Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. Znachenie antimullerova gormona pri naruzhnom genital'nom endometrioze [The value of anti-muller hormone in external genital endometriosis]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2021; 15(2): 182- 188. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164
  48. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания //Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, вып. 1.- С.12–16. [Ikhtiyarova GA, Aslonova MZh, Kurbanova ZSh, Kalimatova DM. Perspektivy diagnostiki endometrioza s uchetom roli geneticheskich factorov v patogeneze zabolevaniya [Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors]. *Russkii medicinskii zhurnal. Mat' i ditya* [Russian Journal of Woman and Child Health]. 2021; 4(1):12–16. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16
  49. Абитова М. З., Оразов М. Р., Хамошина М. Б., и др. Эндометриоз яичников – прогнозирование рецидивов: современная парадигма // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8, вып. 3. - С. 115-120. [Abitova MZ, Orazov MR, Chamoshina MB, et al. Endometrioz yaichnikov – prognozirovanie recedivov: sovremennaya paradigma [Ovarian endometriosis – relapse prediction: a modern paradigm]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya* [Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training]. 2020; 8(3): 115-120. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13019
  50. Liu C, Chen YJ, Chen M, et al. A novel non-invasive molecular biomarker in ovarian endometriosis: estrogen-related receptor A. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 302 (2): 405–414. DOI: 10.1007/s00404-020-05611-5

## ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**ОСЛОПОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-000302901-0694, Scopus Author ID: 6602523658 докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: voslopov1845@gmail.com

**КУЩЕВА АЛИНА ВАДИМОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4957-1763, студентка, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: alinka18\_03@mail.ru

**ХАЙРУЛЛИН АМИР РАИСОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9299-7167, студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: Globalshot@mail.ru

**КАДЫРОВА ЗУЛЬФИНАЗ МАРСОВНА**, ORCID ID 0000-0003-1266-363X, студентка, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: zmarsovna@yandex.ru

**ОСЛОПОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9752-8703, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: oslopovajul@mail.ru

**ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**ГРИШИНА ЯНА ДМИТРИЕВНА**, ORCID ID: 0009-0006-5651-933X, студентка, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: plasmodium@bk.ru

**КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им.М.Н.Садыкова» г. Казани, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РТ, e-mail: profz@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Прогресс современных технологий и достижения в сфере электроники и медицинского оборудования позволяют достичь большой высоты в обнаружении различных аритмий, при этом имеется возможность наблюдать за данными состояниями непосредственно во время их появления. Тем не менее существует проблема, заключающаяся в прогнозировании жизнеугрожающих состояний, при которых может возникнуть остановка сердца, вследствие чего наступает внезапная сердечная смерть, также необходимо отметить некоторые трудности в своевременном прогнозировании инфаркта миокарда, поэтому необходимо разрабатывать или внедрять уже имеющиеся технологии, позволяющие обеспечить высокую чувствительность и специфичность в отношении данных нарушений. **Цель.** Изучить возможности метода электрокардиографии высокого разрешения для выявления дополнительных критериев ишемии миокарда и информирования о возможности возникновения нарушения ритма сердца. **Материал и методы.** Методологические подходы. Проведен поиск и анализ источников в базах данных NCBI, E-library, Google Scholar по ключевым словам: «Advanced ECG», «High Frequency ECG» «HF ECG ischaemia». Годы поиска – 1930-2022. Публикации, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующие информацию были исключены из анализа. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 50 источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров. **Результаты и их обсуждение.** Метод электрокардиографии высокого разрешения является наиболее перспективным методом относительно тех качеств, которыми должен обладать необходимый метод для регистрации подобных нарушений. Метод электрокардиографии высокого разрешения при формировании кардиограммы включает в себя три этапа: 1) регистрация высокочастотных электрических сердечных потенциалов; 2) усиление сигнала посредством вычислительных мощностей компьютера для увеличения разрешающей способности; 3) усреднение сигнала путем математических вычислений, дальнейшая фильтрация необходимых участков электрокардиограммы. Совокупность представленных этапов позволяет зарегистрировать низкоамплитудные сигналы, в случае использования стандартного метода электрокардиографии регистрация данных фрагментов была бы невозможна. Низкоамплитудные сигналы являются важной диагностической информацией при стратификации рисков жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний. Выявление потенциалов замедленной деполяризации миокарда, поздних потенциалов желудочков и поздних потенциалов предсердий является важной задачей при определении представленных патологий. **Выводы.** На протяжении тридцати лет было проведено большое число испытаний метода высокочастотной электрокардиографии в различных странах, таких как США, Израиль, Испания, Италия, Южная Корея, Япония, Россия, Австрия, Великобритания. В ходе этих исследований было доказано преимущество данного метода над стандартным методом регистрации электрических потенциалов сердца. В статье представлены информация об исследованиях и изложены факты, доказывающие эффективность работы метода электрокардиографии высокого разрешения. **Ключевые слова:** электрокардиографии высокого разрешения, высокочастотная электрокардиография, высокочастотные комплексы QRS, RAZ-зоны (зоны сниженной амплитуды), ишемия миокарда, поздние потенциалы желудочков, поздние потенциалы предсердий, обзор литературы.

Для ссылки: Ослопов В.Н., Кущева А.В., Хайруллин А.Р., и др. Электрокардиография высокого разрешения в клинической практике // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С. 110-122. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).110-122.

## HIGH-RESOLUTION ELECTROCARDIOGRAPHY IN CLINICAL PRACTICE

**OSLOPOV VLADIMIR N.**, ORCID ID: 0000-000302901-0694, Scopus Author ID: 6602523658; Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: voslopov1845@gmail.com

**KUSHCHEVA ALINA V.** ORCID ID: 0000-0003-4957-1763, Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: alinka18\_03@mail.ru

**KHAIRULLIN AMIR R.**, ORCID ID: 0000-0001-9299-716; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: Globalshot@mail.ru

**KADYROVA ZULFINAZ M.**, ORCID ID: 0000-0003-1266-363X; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: zmarsovna@yandex.ru

**OSLOPOVA JULIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-9752-8703, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia; e-mail: oslopovajul@mail.ru

**KHAZOVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Researcher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Scientific Officer at the Academic and Research Laboratory – Emerging Vocational Competencies in Health Protection of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya Str., 420008 Kazan, Russia; e-mail: hazova\_elena@mail.ru (correspondence author)

**GRISHINA YANA D.**, ORCID ID: 0009-0006-5651-933X; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: plasmodium@bk.ru

**KIM ZULFIYA F.**, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; Cand. sc. med., Deputy Chief Physician for Treatment of City Clinical Hospital 7, Kazan, Russia; Chief Visiting Cardiologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Associate Professor at the Department of Internal Medicine # 2 of Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: profz@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Current technological progress and advances in electronics and medical equipment allow reaching unprecedented heights in the detection of various arrhythmic conditions, while such conditions can be observed directly at the time of their occurrence. Nevertheless, there is an issue related to predicting life-threatening conditions that may lead to cardiac arrest causing sudden cardiac death. We should also note some difficulties in timely predicting myocardial infarction. Therefore, it is necessary to develop new or implement the existing technologies that allow ensuring high susceptibility and specificity toward these disorders. **Aim.** To study the potential of high-frequency electrocardiography regarding identifying additional criteria for myocardial ischemia and informing about the possible development of cardiac arrhythmia. **Materials and Methods.** Methodological approaches: We searched for and analyzed sources in the NCBI and eLibrary databases and in Google Scholar using the following keywords: Advanced ECG, High Frequency ECG, and HF ECG ischaemia. The search was filtered for the years 1930-2022. Publications containing only summaries, abstracts, or duplicated information were excluded from the analysis. Thus, this present descriptive review includes generalized and systematized data from 50 sources, encompassing current clinical trials, reports, and systematic reviews. **Results and Discussion.** High-frequency electrocardiography is the most promising method in terms of the qualities required for a technique to register such disorders. When forming a cardiogram, the high-frequency electrocardiography method has three stages: 1) Registration of high-frequency electrical cardiac potentials; 2) signal amplification due to the computational performance to enhance the resolution; and 3) signal averaging through mathematical computations and further filtering the necessary sectors of the electrocardiogram. Combining the stages presented above allows registering low-amplitude signals, which would be impossible when using standard electrocardiography techniques. Low-amplitude signals provide important diagnostic information in risk stratification regarding life-threatening cardiovascular diseases. Detecting delayed myocardium depolarization potentials, ventricular late potentials, and atrial late potentials is an important task in identifying these pathologic conditions. **Conclusions.** Over thirty years, the high-frequency electrocardiography technique has been frequently studied and tested in various countries, such as the USA, Israel, Spain, Italy, South Korea, Japan, Russia, Austria, and Great Britain. These studies have proven the advantage of this method over the standard method of recording the electrical potentials of heart. This paper presents information on the studies and the facts proving the efficacy of the high-resolution electrocardiography technique.

**Keywords:** high-resolution ECG, high-frequency ECG, signal-averaged electrocardiography, high-frequency QRS complexes, RAZ zones, cardiac ischemia, ventricular late potentials, atrial late potentials, literature review.

**For reference:** Oslopov VN, Kushcheva AV, Khairullin AR, et al. High-resolution electrocardiography in clinical practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(6):110-122. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).110-122.

**Введение.** Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении многих лет являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Наличие в распоряжении врача современного диагностического оборудования позволяет повысить качество работы. Некоторые

жизнеугрожающие состояния ускользают от используемых в настоящее время аппаратов электрокардиографии (ЭКГ) в связи со слабыми характеристиками электрокардиографа и отсутствием необходимого программного обеспечения. Метод высокочастотной ЭКГ позволяет регистрировать высокочастотные

(ВЧ) сигналы низкой амплитуды, которые не удастся увидеть на стандартной ЭКГ.

**Цель.** Изучить метод электрокардиографии высокого разрешения.

**Материалы и методы.** Проведен поиск и анализ источников в базах данных NCBI и E-library, Google Scholar по ключевым словам: «Advanced ECG», «High Frequency ECG» «HF ECG ischaemia». Годы поиска – 1930-2022. Публикации, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующие информацию были исключены из анализа. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 50 источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

**Результаты и обсуждение.**  
**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЭКГ.**

Впервые способом регистрации сердечных потенциалов заинтересовался британский ученый-физиолог А.Д. Уоллер в 1887 году. Спустя череду экспериментов, он пришел к выводу, что для наиболее репрезентативных результатов необходимо накладывать электроды на конечности, а не на тело. Для записи результатов использовалась фотопленка и электрометр Липпмана. А.Д. Уоллер выступал со своим аппаратом на конференциях и на одной из конференций, проведенной в Лондоне в 1989 году В. Эйнтховен заинтересовался аппаратом Уоллера и обратил внимание на несовершенство метода записи результатов. В дальнейшем В. Эйнтховен решил провести работы по усовершенствованию метода записи ЭКГ и выбор пал на струнный гальванометр Агера, который использовался в те годы для приема трансатлантических телеграмм. Но добиться результата удалось лишь к 1903 году, гальванометр позволял получить более точную электрокардиограмму, поскольку нить записывающего устройства была гораздо чувствительнее, чем колебания столбца ртути электрометра Липпмана. В те же годы ученый дал названия зубцам и сформировал векторную теорию происхождения потенциалов на ЭКГ [1].

В 1889 г. Виллем Эйнтховен, побывав на конференции ученого А.Д. Уоллера, который демонстрировал электрокардиограммы сердца человека, полученные с помощью электрометра, заинтересовался изучением данного метода диагностики, предугадав его перспективность в науке. В. Эйнтховен понимал, что электрокардиограмма была чрезвычайно несовершенной, что объяснялось низкой чувствительностью электрометра и высокой инерцией ртути, и предпринял математическое усовершенствование расчетов [2]. В 1903 г. В. Эйнтховен записал стандартную ЭКГ. Он предложил подобную схему регистрации сердечных потенциалов: электроды на теле человека необходимо расположить таким образом, чтобы их проекция сформировала равносторонний треугольник, центр треугольника при этом должен совпадать с точкой интегрального электрического вектора сердца, при этом замерять необходимо разность между двумя его вершинами. Вершины представляют собой правое и левое предплечья, левую ногу, на которые должны быть наложены электроды, при этом две отдельно взятые точки (правое пред-

плечье-левое предплечье, правое предплечье-левая нога, левое предплечье-левая нога) будут называться стандартными отведениями (рис. 1).

Значительный вклад в развитие ЭКГ внес Франк Вильсон, предложивший в 1932 г. 9 однополюсных отведений (рис. 2,3) [3, 4].

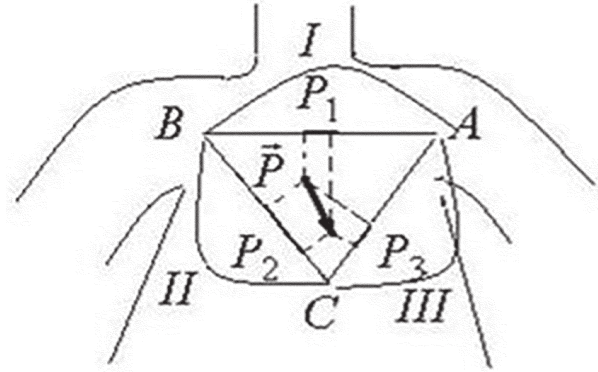


Рис. 1. Треугольник Эйнтховена  
Fig.1. Einthoven's triangle

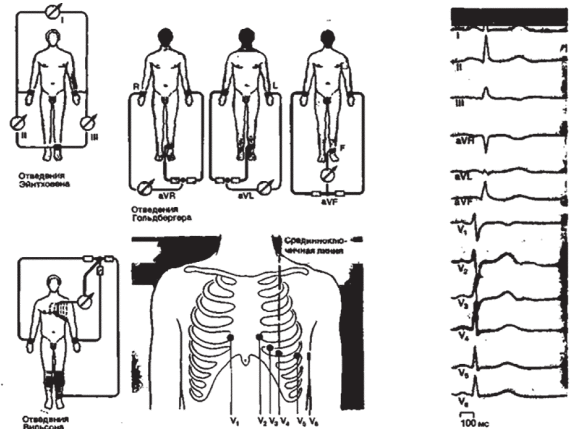


Рис. 2. 9 отведений по Франку Вильсону  
Fig. 2. 9-leads by Frank Wilson

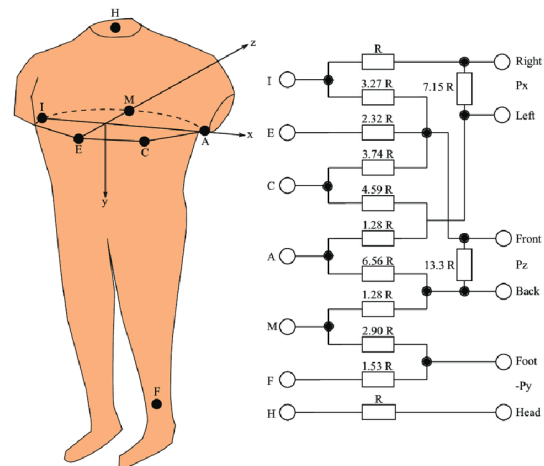


Рис. 3. Ортогональные отведения по Франку  
Fig.3. Orthogonal leads by Franc

Для улучшения диагностических методов приходится совершенствовать традиционные алгоритмы и прибегать к использованию специальных вычислительных процедур, позволяющих извлечь из сигнала информацию, которую невозможно получить при визуальном анализе записи. Однако при снятии биоэлектрических сигналов возникает комплекс помех и искажений: эффект поляризации электродов, приводящий к смещению нулевого уровня сигнала; артефакты смещения электродов, создающие выбросы случайной амплитуды и длительности; электрофизиологические помехи. Например, в практике оперативного анализа ЭКГ проблема обнаружения QRS-комплекса возникает в случае малой интенсивности формы ЭКГ, при этом наличие значительных помех может быть обусловлено сильными мышечными сокращениями или зашумленности телеметрического канала. В этом случае наиболее эффективно задача решается при использовании априорной информации о неизменной форме ЭКГ и оптимальных методов выделения сигнала известной формы из помех [5].

Стандартная электрокардиограмма является тестом первой линии при постановке диагноза «ишемия миокарда», однако существует ограничение данного метода по причине его невысокой чувствительности и при этом обладающего высокой специфичностью. Существует метод мониторинга состояния пациента посредством регистрации ЭКГ, но лишь у небольшого процента исследуемых пациентов удается выявить ишемию. По этой причине возникает потребность в разработке альтернативных методов, способных обеспечить необходимый уровень качества. Известно, что высокочастотная ЭКГ (ВЧ ЭКГ) способна регистрировать признаки ишемизированных зон миокарда (RAZ-зоны) и вероятные нарушения ритма, проявляющиеся в качестве потенциалов замедленной деполяризации миокарда (поздние потенциалы желудочков (ППЖ) и предсердий (ППП)).

В последние десятилетия было опубликовано множество исследований, посвященных методу электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР), в ходе данных статей была доказана эффективность данного метода, а также его преимущество перед методом стандартной ЭКГ [6]. Сердечные потенциалы имеют широкий спектр частот, однако стандартный метод ЭКГ способен регистрировать лишь в узком спектре частот – от 0,05 до 100 Гц, таким образом, более высокие частоты «ускользают» от стандартного электрокардиографа, однако регистрация более высоких частот (150-250 Гц) становится возможной с использованием высокочастотного электрокардиографа, стоит отметить что данный спектр частот находится преимущественно в комплексе QRS, анализ которого способен предоставить информацию для дальнейшей диагностики нарушения (рис. 4, 5) [7, 8, 9]. ЭКГ-сигналы исследовали в различных диапазонах частот с фильтрами разных типов и различными методиками усреднения для подавления шумов, однако нет стандартного (общепринятого) метода для выделения и количественного описания ЭКГ ВР [10, 11].

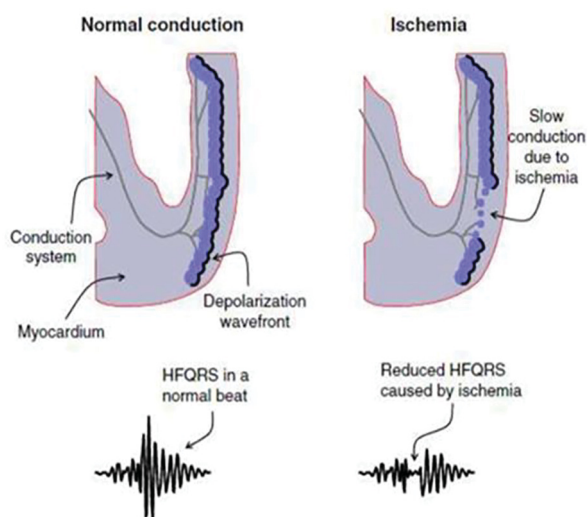


Рис. 4. Физиология ВЧ QRS комплексов  
Fig. 4. Physiology of RF QRS complexes

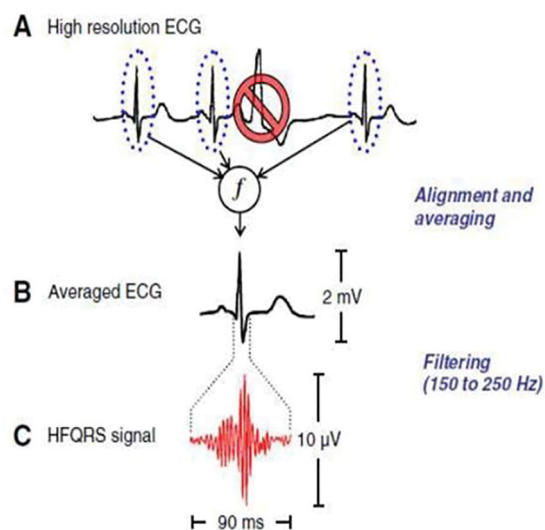


Рис. 5. Получение ВЧ QRS.  
Fig. 5. Receiving RF QRS.

На рисунке показаны боковая и верхушечная части левого желудочка, включая миокард и проводящую систему. В фазе деполяризации сигналы электрических волн распространяются через проводящую систему волокон Пуркинью и активируют многие области миокарда одновременно, в результате чего эти волны деполяризации фрагментируются на микроскопический уровень. Эта фрагментация создает низкоамплитудные и высокочастотные уровни сигнала. Компоненты ВЧ QRS (внизу слева). Ишемия снижает как частоту, так и амплитуду фазы 0 потенциала действия, что снижает миоцитарную проводимость, фрагментацию волны деполяризации и меняет высокочастотные составляющие на более низкие частоты. Следовательно, ишемия снижает амплитуду ВЧ QRS.

ВЧ QRS получают из 12 отведений ЭКГ с высоким разрешением, в которых программное обеспечение обнаруживает комплексы QRS (отбрасывая арте-

факты) и фильтрует их в полосе частот от 150 до 250 Гц, на которой были получены данные [12, 13].

### ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ЭКГ ВР – это такой тип ЭКГ, который использует больше отведений и проводит более точные измерения с улучшенной обработкой сигнала, чтобы обеспечить детальное представление об электрической активности сердца. ЭКГ ВР может регистрировать изменения, которые может пропустить стандартная ЭКГ в 12 отведениях, такие как незначительные отклонения сегмента ST или аномалии в зубце T. ЭКГ ВР может использоваться для обследования пациентов с подозрением на сердечные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмия или сердечная недостаточность, и может предоставить более точную диагностическую информацию, чем обычная ЭКГ. Если стандартная ЭКГ измеряется с чувствительностью до десятков мкВ и имеет верхнюю частоту полосы пропускания 100 Гц, то ЭКГ ВР обладает чувствительностью до нескольких мкВ и верхней частотой полосы пропускания до 1000 Гц. Дальнейшее повышение чувствительности, до долей мкВ, открывает перспективу для ЭКГ сверхвысокого разрешения [14, 15].

В последние годы в клинической практике для стратификации пациентов с высоким риском внезапной смерти (ВС) все более широкое применение находят неинвазивные методы диагностики электрической нестабильности сердца (ЭНС), такие, как ЭКГ высокого разрешения. Прогностическая значимость этих методов в отношении риска желудочковых аритмий (ЖА) и ВС исследована при различной сердечно-сосудистой патологии. Однако состояние ЭНС при артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается недостаточно изученным.

С целью изучения прогностической значимости показателей ЭКГ ВР в отношении желудочковых экстрасистол высоких градаций (ЖЭ ВГ) проведено их сравнение в группах с и без патологии. При АГ у пациентов с СД с ЖЭ ВГ значения продолжительности фильтрованного комплекса QRS (QRSf) ( $125,9 \pm 5,5$  мс), длительности конечного интервала фильтрованного комплекса QRS с амплитудой менее 40 мкВ ( $50,44 \pm 5,8$  мс) достоверно выше, а средне-квадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS ( $11,2 \pm 2,4$  мкВ) ниже таковых в сравнении с пациентами без ЖЭ ВГ. По данным E.G. Vester и соавт. (1992), ППЖ при АГ тесно связаны с выявлением спонтанной и индуцированной желудочковой тахикардии (ЖТ). Так, при проведении ЭКГ ВР у 61 больного АГ, ППЖ выявлены у 10 %, а ЖТ – у 21%. При этом частота регистрации ЖТ во время программированной электрокардиостимуляции составила 30 %.

С помощью метода ЭКГ ВР стало возможным выявление низкоамплитудной фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS – поздних потенциалов желудочков, являющихся маркером патологоанатомического субстрата re-entry [16].

**Метод ЭКГ ВР в диагностике ишемии миокарда.** В 1986 г. впервые были обнаружены провалы амплитуды QRS-комплекса – зоны сниженной амплитуды (reduced amplitude zone – RAZ). Данный

феномен зарегистрировала и описала группа доктора S. Abboud при изучении метода ЭКГ ВР. Также они установили чувствительность RAZ (75%) к ИБС. Данное открытие привлекло внимание других авторов, вследствие чего началось более подробное изучение высокочастотной ЭКГ. Таким образом, были введены несколько дополнений к данному методу: регистрация и анализ 12-ти общепринятых отведений, оценка критериев RMS и Kurtosis, параметр RAZ классифицировали на Abboud RAZ (RAZ A), Abboud Percent RAZ (RAZ AP), NASA RAZ (RAZ N) [17, 18].

Показатели Abboud RAZ (RAZ A), Abboud Percent RAZ (RAZ AP), NASA RAZ (RAZ N) – морфологические варианты RAZ, у которых амплитуда второго локального максимума огибающей высокочастотных компонентов QRS-комплекса или второго локального минимума не больше 30% (RAZ A), больше или равна 30% (RAZ AP) от амплитуды первого локального максимума и больше или равна 30% от амплитуды первого локального максимума и первого локального минимума (RAZ N).

Каждой категории RAZ программа присваивался определенный балл: RAZ A – 1 балл, RAZ AP – 2 балла, RAZ N – 3 балла (рис. 6).

Электрокардиограмма 57-летнего мужчины с поражением двух коронарных сосудов и перенесенным нижним инфарктом миокарда (рис. 7 В). На ней наблюдаются более выраженные зоны с уменьшенной амплитудой, RAZ N во всех отведениях кроме I (в нем RAZ AP) и V1 [19].

**Исследования ученых из Северной Америки.** В марте 2004 г. в американской газете Mayo Clinic Proceedings была опубликована статья «Real-Time 12-Lead High-Frequency QRS Electrocardiography for Enhanced Detection of Myocardial Ischemia and Coronary Artery Disease», частично поддержанная грантом NASA, президентской премией за раннюю карьеру и фондами дискреционного и технологического развития директора Космического центра Джонсона. В своей работе ученые из Северной Америки рассказывают о разработанном ими новом программном обеспечении: «...программное обеспечение NASA автоматический ищет в реальном времени локальные максимумы и минимумы огибающей QRS частоты сердечных сокращений не только в соответствии с оригинальными критериями Abboud, но и отдельно в соответствии с более строгими критериями, которые были разработаны для повышения полезности обнаружения RAZ для клинической диагностики...».

ВЧ ЭКГ QRS в реальном времени показывает значительные перспективы не только для улучшения выявления ишемии миокарда, но и в тщательно отобранных группах населения для недорогого скрининга на выявление ишемической болезни сердца и других сердечных заболеваний с использованием подходящего оборудования для ЭКГ покоя в 12 отведениях и сопутствующего программного обеспечения [20].

<sup>1</sup> Также, в статье указан электронный адрес, на который врачи, заинтересованные в оценке программного обеспечения для ЭКГ ВЧ QRS, могут запросить образовательную версию (воспроизведение) по электронной почте [todd.t.schlegel@nasa.gov](mailto:todd.t.schlegel@nasa.gov)



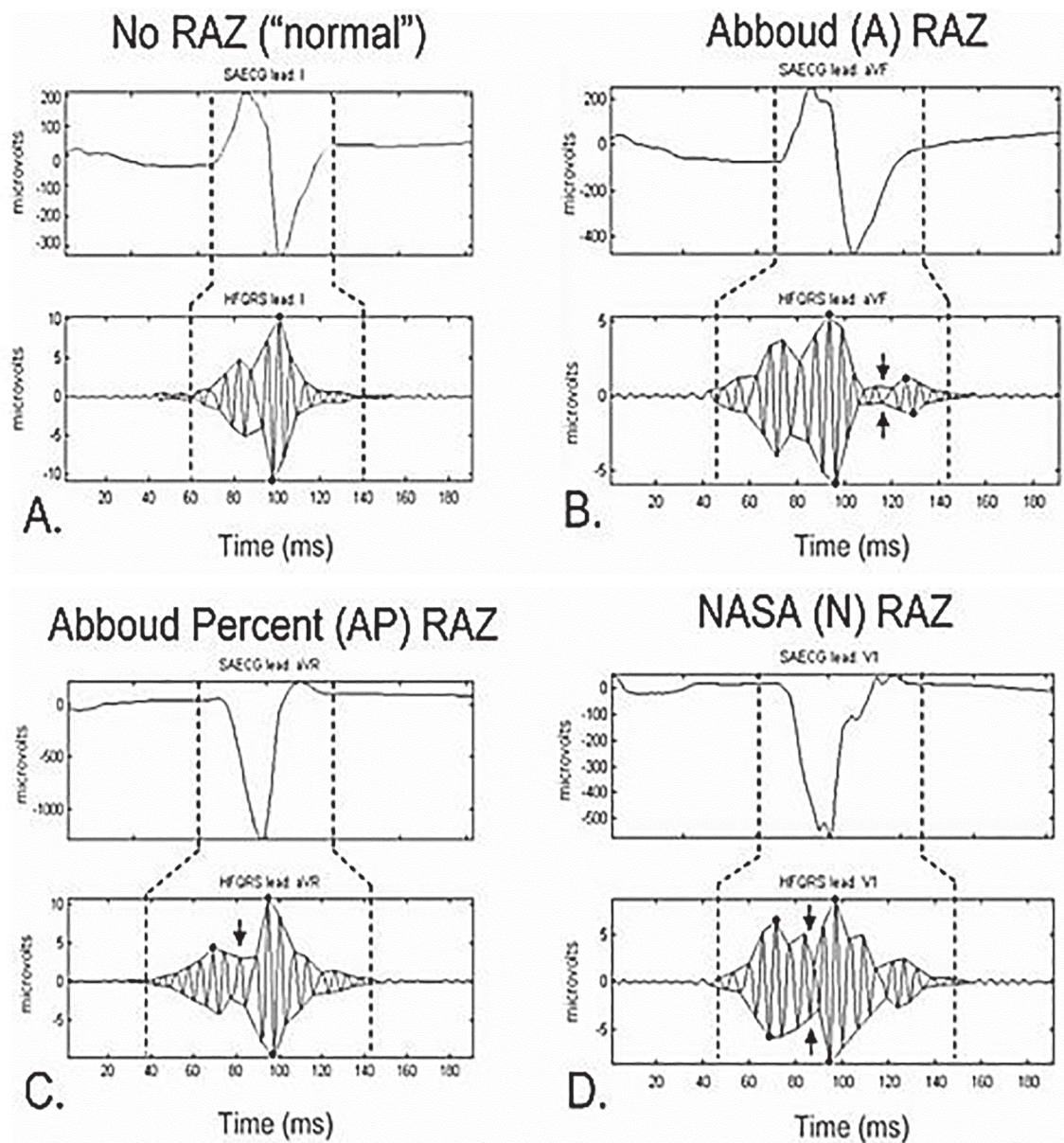


Рис. 6. Верхний график – ЭКГ стандартного разрешения, нижний – высокочастотная ЭКГ  
 Fig. 6. The upper graph is a standard-resolution ECG, the lower one is a high-frequency ECG

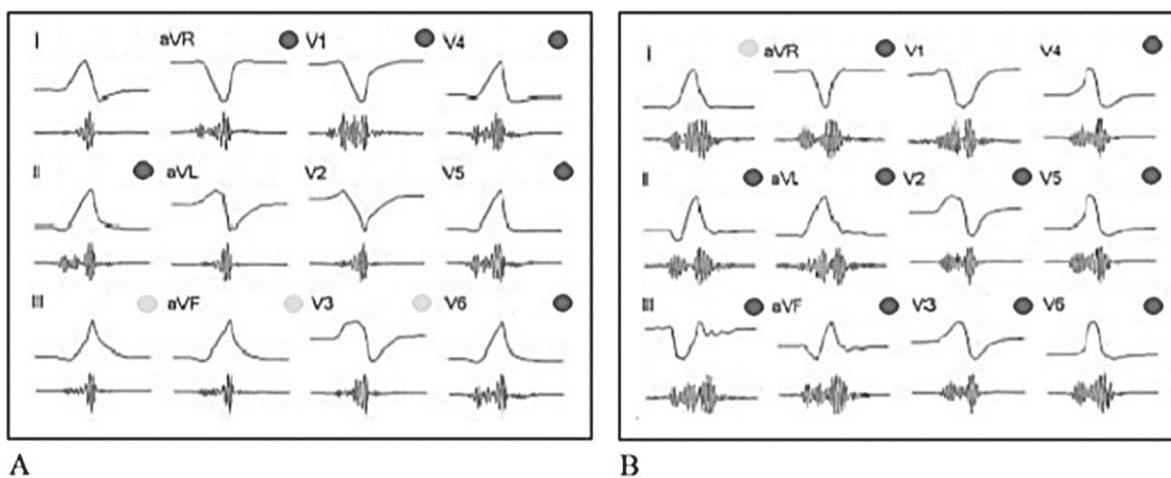


Рис. 7. Электрокардиограмма 57-летнего мужчины с поражением двух коронарных сосудов и перенесенным нижним инфарктом миокарда  
 Fig. 7. Electrocardiogram of a 57-year-old man with a lesion of two coronary vessels

**Исследования учёных из Израиля.** На основании многих исследований было показано, что изменения в амплитуде и морфологии ВЧ QRS являются чувствительными диагностическими маркерами ишемии миокарда, часто превосходящими показатели изменений сегмента ST. В марте 2014 г. в открытом доступе была опубликована статья «Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography» учёных из Израиля, которые проводили исследования для оценки технологии Hureg QTM. Подводя итоги своей работы, они указали, что индекс морфологии ВЧ QRS выше у пациентов с острым коронарным синдромом, с хорошей чувствительностью у пациентов без повышения ST. Таким образом, в 6 исследованиях, в которых оценивалась технология Hureg QTM, средняя чувствительность и специфичность анализа ВЧ QRS составили  $75\% \pm 6\%$  и  $80\% \pm 6\%$ , соответственно, по сравнению со средней чувствительностью  $48\% \pm 16\%$  и средней специфичностью  $70\% \pm 15\%$  анализа сегмента ST. Таким образом, эти результаты исследований могут быть переведены в коммерчески доступные системы ЭКГ и использованы в клинической практике для улучшения диагностики и мониторинга ишемии миокарда [21].

**Исследования ученых из Испании.** В 2015 г. в университете Сарагосы на кафедре физиологии была опубликована статья-обзор успехов, достигнутых в раннем выявлении ИБС «Revisión bibliográfica: detección precoz de la cardiopatía isquémica». Из перечисленных новых методов авторы выделяют, что наиболее важным достижением является применение технологии ВЧ QRS, которая с чувствительностью  $75\% \pm 6\%$  и специфичностью  $80\% \pm 6\%$  превосходит предыдущие диагностические тесты.

Авторы отмечают, что у пациентов, у которых анализ сегмента ST не был значимым, метод ВЧ QRS позволяет диагностировать вероятность развития ишемии. Также было описано, что количество пораженных отведений ВЧ QRS коррелирует с количеством окклюзированных коронарных сосудов и, следовательно, с объемом ишемизированного участка ткани. По измененным отведениям ВЧ QRS диагноз можно ориентировать на тот или иной пораженный сосуд, представляя более выраженное снижение ВЧ QRS в прекардиальных отведениях только в группе с окклюзией левой передней нисходящей коронарной артерии, тогда как снижение ВЧ QRS в отведения от конечностей наблюдались в группах передней левой нисходящей, левой огибающей и правой коронарной артерии. Исходя из этих данных ВЧ QRS стал технически жизнеспособной технологией с убедительными доказательствами, подтверждающими его клиническое использование. Анализ ВЧ QRS имеет широкий спектр клинических применений в качестве теста с физической нагрузкой, дифференцировки боли в груди или мониторинга с помощью имплантируемых устройств и может потенциально улучшить диагностику и мониторинг ишемии миокарда при одновременном снижении затрат на здравоохранение [12].

**Исследования ученых из Италии.** В ноябре 2015 г. в американском журнале The American Journal

of Emergency Medicine была опубликована статья итальянских докторов «High-frequency QRS analysis superior to conventional ST-segment analysis of women with chest pain». Они исследовали эффективность нового анализа ВЧ компонентов QRS, который был предложен у пациентов с болью в груди, направленных на тест на толерантность к физическим упражнениям (ex-ECG). Сравнивая работу ЭКГ стандартного разрешения с ЭКГ ВР, они выяснили, что у пациентов с болями в груди анализ ex-ВЧ/QRS играет ценную инкрементную прогностическую роль по сравнению с стандартной ЭКГ, особенно у женщин [22].

**Исследования ученых из США.** В ноябре 2018 г. в американском журнале Journal of Nuclear Cardiology была опубликована статья «High-frequency QRS analysis to supplement ST evaluation in exercise stress electrocardiography: Incremental diagnostic accuracy and net reclassification». В данной статье американские ученые поделились методикой и результатами своих исследований, в которых они сравнили точность диагностики и чистую реклассификацию анализа ВЧ QRS по сравнению с оценкой ST для существенной ишемии миокарда с помощью перфузионной визуализации миокарда SPECT.

Перфузионная визуализация миокарда – это форма функциональной визуализации сердца, используемая для диагностики ишемической болезни сердца. Основной принцип заключается в том, что в условиях стресса больной миокард получает меньше кровотока, чем нормальный миокард. В этом перспективном анализе ЭКГ с помощью анализа ВЧ QRS выявила любую существенную ишемию с высокой точностью диагностики [23].

**Исследования ученых из России.** В 2020 г. в Южно-Российском журнале терапевтической практики была опубликована статья Колосовой К. С. «Высокочастотная электрокардиография как дополнительный метод диагностики ишемии миокарда у пациентов с ИБС различного возраста». В ходе исследования было выявлено, что ВЧ ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях может давать дополнительную информацию и в связи с чем может быть использована как метод неинвазивной диагностики ишемии миокарда.

Также, исходя из результатов исследования, параметры RAZ и Kurtosis имеют корреляционные взаимосвязи с количеством гемодинамически значимых стенозов. Подобные результаты могут говорить о взаимосвязи высокочастотных показателей QRS – комплекса и степени атеросклеротического поражения коронарного русла.

Отдельно было отмечено, что лица пожилого и старческого возраста имеют значимо более высокие значения параметров суммы RAZ и Kurtosis, что соответствует большему количеству гемодинамически значимых стенозов по данным селективной коронарографии в этой возрастной группе [24,25].

**Метод ЭКГ ВР для выявления риска развития нарушений сердечного ритма с помощью исследования поздних потенциалов сердца.** На ЭКГ стандартного разрешения поздние потенциалы практически не выявляются, в связи с невозможностью регистрации данных сигналов и дифференциации

поздних потенциалов от шумовых компонентов ввиду их крайне низких амплитуд. Для получения качественного результата применяется фильтрация электромагнитных помех, усиление полезного сигнала в 20–50 тыс. раз, обработка и анализ 100–400 комплексов QRS. ЭКГ ВР с применением двунаправленных четырехполюсных фильтров в диапазонах 25–250 и 40–250 Гц позволяют определять ППЖ и ППЖ [26,27].

Метод ЭКГ ВР в диагностике поздних потенциалов изучался во многих странах, учёные со всего мира проводили экспериментальные пробы на разных возрастных группах и по физической активности.

**Исследования ученых из США.** Впервые феномен поздних потенциалов был зарегистрирован в клинических и экспериментальных исследованиях с помощью сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ). М. В. Simson усреднил биполярные провода X, Y, Z и обработал двунаправленным цифровым фильтром, что позволило обнаруживать низкоамплитудные сигналы в терминальном комплексе QRS и сегменте ST [28].

В 1987 г. E. Verbarry, L. Fontain et al. обнаружили замедленную желудочковую электрическую активность, предшествующую появлению желудочковых тахикардий. С целью регистрации этих сигналов на поверхности тела используется метод их усреднение для улучшения отношения сигнал/шум. Эти так называемые «поздние потенциалы» были в центре внимания нескольких исследований на животных и все большего числа клинических исследований [29].

Электрофизиологический субстрат ППЖ называют «аритмогенным», так как он является основой для запуска желудочковых тахикардий по механизму re-entry, представляя собой зоны миокарда с низкоамплитудной, фрагментированной, замедленной активностью и задержкой желудочковой деполяризации.

В 1992 г. ученые из США занимались изучением оценки эффективности реваскуляризации миокарда, обнаружения нарушений ритма сердца у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда (ИМ) на ЭКГ ВР. В ходе исследования были проанализированы данные ЭКГ ВР, которые были сняты до, во время и после спровоцированной острой ИМ путем баллонной ангиопластики коронарных артерий у обследуемых пациентов. Таким образом, ученые отметили значительное снижение среднеквадратичного суммарного вольтажа последних 40 мс фильтрованного QRS-комплекса (RMS40) и удлинение низкоамплитудного сигнала в конце комплекса (LAS40) без значимого увеличения общей длительности фильтрованного комплекса QRS (fQRS). Также было замечено, что у пациентов, у которых в анамнезе имелся инфаркт миокарда, в исследовании чаще регистрировались ППЖ [30].

В ходе своего исследования ученые из штата Небраска в 1994 г. выяснили, что ВЧ ЭКГ является полезным, неинвазивным методом идентификации пациентов после инфаркта миокарда, подверженных риску аритмических событий, особенно в сочетании с существующими инструментами, такими как 24-часовой амбулаторный мониторинг, эхокардиография,

нуклеотидная ангиография и коронарная ангиография. Метод имеет ограниченное положительное прогностическое значение, при этом отличное отрицательное прогностическое значение [31].

В 1995 г. была опубликована статья американских учёных В. J. Rubal, J. R. Bulgrin, J. K. Gilman. «Time-frequency analysis of ECG for late potentials in sudden cardiac death survivors and post-myocardial infarction patients», в которой говорилось о том, что поздние потенциалы являются предвестниками внезапной сердечной смерти (ВСС) для определенных групп пациентов, включая выживших после ВСС и пациентов после инфаркта миокарда. В этом ретроспективном исследовании изучалась чувствительность и специфичность частотно-временных распределений при обнаружении поздних потенциалов у 90 пациентов с использованием критериев усреднения сигнала во временной области ЭКГ в качестве стандарта для сравнения. В ходе своего исследования они выясняли, что чувствительность использованного способа определения ППЖ с помощью СУ-ЭКГ позволяет достичь 92–100%, а специфичность достигает 78–92% [32].

**Исследования ученых из Испании.** В 1990 году исследованиями ППЖ у пациентов, перенесших ИМ, активно занимались одновременно с другими исследователями ученые из Испании, J. L. Palma Gamiz и соавторы. Исследуемую группу (n=50) поделили на две подгруппы: А – пациенты (средний возраст 54,2 г.) с острым периодом ИМ) и В – пациенты (средний возраст 58,1 г.) с недавно перенесшим ИМ (3 месяца). В контрольной подгруппе С находились 20 здоровых добровольцев. Для оценки результатов исследования применялись стандартные параметры. ППЖ были зарегистрированы у 32% пациентов в подгруппе А и в 56% случаев в подгруппе В ( $p < 0,001$ ), при этом в контрольной группе отсутствовали. Однако максимальная регистрация желудочковых аритмий на третьей неделе ЭКГ мониторинга по Holter не показала значимой корреляции с наличием ППЖ в подгруппе А [33].

**Исследования из Австрии.** В 1992 г. была опубликована статья «Ventricular late potentials in hemodialysis patients and the risk of sudden death» исследователей из Австрии, в которой говорилось, что сердечно-сосудистые заболевания являются причиной половины смертей у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. При исследовании 54 пациентов, находящихся на диализе, было показано, что ППЖ, то есть низкоамплитудные потенциалы в терминальной части комплекса QRS, в значительной степени указывают на жизнеугрожающие аритмии и внезапную смерть [34].

**Исследования ученых из Японии.** В марте 1993 г. ученые из Японии провели исследование для выяснения связи между временем, необходимым для реперфузии, и частотой возникновения поздних потенциалов. Они пришли к выводу, что быстрое восстановление нормального коронарного кровотока у пациентов после ангиопластики также ассоциировалось с гораздо более редкой регистрацией ППЖ. Выявление ППЖ у пациентов, перенесших ангиопластику и стентирование коронарных артерий

через < 4, 4–6, 6–8, 8–10 и более 10 часов от начала инфаркта миокарда, составило 8, 12, 14, 33 и 43% соответственно. В противоположность этому при консервативной тактике лечения пациентов с ИМ ППЖ выявлялись в 48% случаев [35].

**Исследования ученых из Великобритании.** В 1993 г. ученые из Великобритании Zaman A.G., Morris J.L., Smyllie J.H., Cowan J.C. провели перспективное исследование для оценки связи между расширением желудочков и развитием поздних потенциалов после инфаркта миокарда. Пациенты со стойкими положительными поздними потенциалами (n=9) на всех трех записях в первую неделю показали заметное увеличение индекса конечно-диастолического объема – на  $21,3 \pm 8,1$  мл/м<sup>2</sup> (p<0,005 по сравнению с пациентами, у которых были стойкие отрицательные поздние потенциалы [n=20]). Был сделан вывод, что стойкие положительные поздние потенциалы желудочков связаны с последующей дилатацией желудочков и это может быть важным прогностическим параметром [36].

**Исследования ученых из России.** В 1993 г. А. С. Галявич совместно с Г. М. Камаловым, опубликовали обзорную статью, в которой были собраны исследования о трудности и в то же время важности регистрации ППЖ, так как была доказана связь между ППЖ и ЖТ. Чередование участков здорового миокарда с ишемизированными зонами запускают механизм re-entry, который в свою очередь продуцирует ЖТ. Таким образом, зарегистрировав ППЖ на ЭКГ, можно своевременно предупредить возникновение ЖТ. Однако ППЖ невозможно заметить на ЭКГ, требуется использование метода СУ-ЭКГ [37].

В 1997 г. В.С. Морошкин, Г.В. Гусаров с соавторами, как и многие зарубежные исследователи, взяли за основу методику М.В. Simson, которая заключается в использовании универсальных усилителей EMT-12 (фирмы «Siemens-Elerna»), а также три системы отведений: униполярная (V1 и V5 грудные отведения), биполярная (отведения X, Y и Z) и ортогональная по Франку. Им удалось записать ЭКГ в полосе частот от 0,05 до 700 Гц с усилением в 5–50 раз больше стандартного, обработав и дифференцировав сигналы 400 комплексов P-QRS-T с последующей фильтрацией, ученые отметили: ППЖ чаще выявляются в униполярных и биполярных отведениях, чем в системе ортогональных отведений по М. В. Simson. Также они указали на необходимость тщательного экранирования кабелей и использования предусилителей только с дифференциальным входом и высоким соотношением сигнал/шум, так как амплитуда регистрируемого сигнала значительно меньше, чем электрические шумы от внешних источников [38,39].

В 2001 году была опубликована статья Р. Жалюнаса, Ю. Бражджените, И. Блужайте и соавт. «Поздние потенциалы желудочков в остром и заживающем периодах инфаркта миокарда». Ученые отразили изменения динамики ППЖ, затрагивающие электрофизиологические свойства кардиомиоцитов при ИМ. Мозаичное чередование жизнеспособных кардиомиоцитов с участками ишемии, фиброза и некроза объясняется появлением в пораженных

зонах на пути импульса большого сопротивления, что в свою очередь объясняет появление следовой активности желудочков. В случае восстановления утраченных функций ишемизированного миокарда, а также ограничения зон некроза на фоне лечения, возможно исчезновение ППЖ. Р. Жалюнас и соавт. в своем исследовании обнаружили ППЖ у 40,5% пациентов с острым ИМ в первые сутки, у 28,5% – на третьи сутки и у 45,2% – на четырнадцатые сутки от начала заболевания, причем на 3 и 14 сутки достоверно чаще при остром ИМ с зубцом Q (39,1% и 7,7%, 55,1% и 23,1% соответственно) [40].

В 2007 г. в рекомендациях «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ» отмечено преимущество спектрального анализа СУ-ЭКГ: нивелирование негативного влияния фонового шума и шума фильтра, возможность включить в исследование пациентов с блокадами ножек пучка Гиса [41].

С 2015 года по рекомендациям Европейского общества кардиологов СУ-ЭКГ является частью необходимого минимума обследований родственников пациентов с синдромом внезапной необъяснимой смерти или внезапной аритмогенной смерти. Были определены показатели, необходимые для анализа основных количественных критериев ПЖ:

1. Продолжительность фильтрованного комплекса QRS (totQRS):

2. Длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS:

3. Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS.

В случае регистрации у пациента двух или более критериев, в совокупности с стандартными методами можно диагностировать наличие ППЖ [42].

В 2018 г. вышла обзорная статья М. М-Б. Богатыревой, в которой указаны преимущества и диагностические возможности метода СУ-ЭКГ в клинической практике. В этой статье был раскрыт механизм micro re-entry, как основа электрофизиологического феномена ППЖ. Было проведено детальное исследование в участках с локальной задержкой проведения возбуждения различной этиологии: зона ИМ, воспалительные, инфуцированные, склерозированные участки миокарда, местные нарушения электролитного баланса, активация симпатических влияний и другие воздействия, приводящие к локальному замедлению проведения импульса и появлению очагов спонтанной электрической активности [43].

**Исследования из Румынии.** Спустя несколько десятилетий с начала изучения выявления поздних потенциалов ученые из Румынии А. Incze, S. Cotol, E. Carasca в 2012 г. опубликовали статью, в которой они указали на диагностическую значимость ППЖ в определении риска внезапной смерти. Ученые проводили свое исследование в течение 5 лет (n=60, средний возраст больше 51 г.), у 50 % ППЖ не были зарегистрированы. В результате были сделаны следующие заключения: в группе пациентов с ППЖ внезапную смерть перенесли шесть пациентов, а эпизоды желудочковых тахикардий были зафиксированы у двух пациентов, при этом не были зафиксированы случаи внезапной смерти у пациентов без ППЖ [44].

### Исследования ученых из Республики Корея.

Исследователи из Кореи решили оценить связь между энергичными упражнениями и развитием аномального позднего потенциала в структурно измененном сердце профессиональных спортсменов и по методу СУ-ЭКГ, для сравнения они также взяли группу людей, которые не занимались спортом. Поздние потенциалы желудочков были значительно чаще у спортсменов (15,5% против 35,4%,  $p=0,012$ ). Что касается эхокардиографических параметров, у спортсменов был больший размер камеры сердца [45].

В процессе развития методов регистрации сердечных потенциалов ученые и исследователи прибегали к улучшению не только физических параметров электрокардиографов, но и электродов, фильтров и непосредственно способов регистрации. Данные шаги были направлены на улучшение диагностических способностей ЭКГ в клинической практике. Еще одним значимым методом является сверхвысокочастотная ЭКГ (СВЧ ЭКГ).

### СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭКГ

СВЧ ЭКГ – это метод регистрации сердечных потенциалов, который работает в диапазоне 500-1000 Гц, в то время как ВЧ ЭКГ обычно измеряет сигналы ЭКГ в диапазоне 150-500 Гц. Это означает, что СВЧ ЭКГ измеряет более высокочастотные составляющие сигнала ЭКГ, нежели ВЧ ЭКГ [46,47].

Основным преимуществом СВЧ ЭКГ является то, что она может обнаруживать очень тонкие изменения в форме сигнала ЭКГ и эффективна при обнаружении ишемических изменений в сердце. СВЧ ЭКГ показала себя многообещающей в выявлении ранних изменений в сердце, которые могут указывать на ишемическую болезнь сердца, и прогнозировании риска развития сердечных заболеваний.

Команда чешского учёного P. Jurak в 2013 г. проводили исследование «Ultra-high-frequency ECG Measurement». В ходе своей работы, они изучали, может ли СВЧ-QRS диагностировать ишемию сердца, не обнаруживаемую при низкочастотном QRS, путем сравнения 14 испытуемых – 7 здоровых добровольцев (в возрасте от 21 до 75 лет, 4 мужчины и 3 женщины) и 7 пациентов с ишемией (в возрасте от 36 до 80 лет, 5 мужчин и 2 женщины). Пациентов с ишемией отбирали по длительности комплекса QRS аналогично здоровым и без изменений морфологии ST.

По результатам разница в длительности комплекса QRS между группами минимальна и не-

значительна. Низкочастотная традиционная ЭКГ не позволяет различить ишемическую патологию в этих группах. Иначе обстоит дело с СВЧ ЭКГ. У здоровых молодых добровольцев длительность комплексов заметно меньше, чем у пациентов с ишемией миокарда (таблица). Несмотря на небольшую выборку, результаты исследования показывают необходимость проведения дальнейших работ в данном направлении [9].

По предварительным результатам исследования P. Jurak и его команды в 2017 г. «Ventricular dyssynchrony assessment using ultra-high frequency ECG technique» пациентов ( $n=10$ ), завершивших 6-месячное наблюдение, позволяют предположить, что диссинхрония, полученная с помощью СВЧ ЭКГ, позволяет правильно определить реагирующих или не реагирующих на тромболитическую терапию. Таким образом, диссинхрония, вызванная СВЧ ЭКГ, заслуживает внимания, и, учитывая также преимущества СВЧ ЭКГ, она может быть одним из наиболее значимых предикторов ответа на тромболитическую терапию [48].

В 2022 г. в работе K/ Saleh и его команды «Ultra-high-frequency ECG assessment of QRS fragmentation predicts sudden cardiac death risk in inherited arrhythmia syndromes» были опубликованы следующие результаты: 40 пациентов были отнесены к группе низкого риска, 20 – к группе высокого риска. СВЧ ЭКГ здоровых добровольцев показала равномерную активацию желудочков с одиночными пиками СВЧ в каждом из отведений. СВЧ ЭКГ пациентов с высоким риском показала множественные пики СВЧ, представляющие фрагментацию комплекса QRS. Максимальное количество пиков СВЧ в любом отведении использовалось для измерения степени фрагментации комплекса. Тяжесть фрагментации (количество пиков) коррелирует со статусом риска аритмии ( $\chi^2=8,95$ ,  $p=0,03$ ) для всех участников и при сравнении пациентов с высоким и низким риском наследственных заболеваний.

Таким образом, учёный со своей командой продемонстрировали доказательство концепции того, что новый сверхвысокочастотный инструмент для измерения широкого спектра высокочастотных компонентов комплекса QRS может быть использован для стратификации риска внезапной смерти у пациентов с наследственными заболеваниями сердца [49, 50].

**Выводы.** ЭКГ высокого разрешения в сравнении с ЭКГ стандартного разрешения является более

Таблица

QRS и длительность комплексов, измеренных с помощью усредненного сигнала 500 ударов сердца

Table

QRS and power envelope width in ms measured in averaged signal from 500 beats within each subject

	Healthy mean (n=7), M $\pm$ SD ms	P ANOVA	Ischemic mean, (n=7), M $\pm$ SD ms
QRS	87,1 $\pm$ 4,3	0,6	88,3 $\pm$ 3,3
150-250 Hz, foot	79,9 $\pm$ 8,5	<b>0,02</b>	113,1 $\pm$ 31,8
150-250 Hz, peak	52,9 $\pm$ 8,6	<b>0,007</b>	73,1 $\pm$ 14,4
250-500 Hz, foot	66,2 $\pm$ 7,7	<b>0,03</b>	82,9 $\pm$ 16,0
250-500 Hz, peak	51,6 $\pm$ 9,5	0,2	63,6 $\pm$ 19,1

чувствительным и специфическим методом исследования, который вкпе с другими неинвазивными методами позволяет с большей достоверностью определять жизнеугрожающие состояния (ЖТ, фибрилляции предсердия) на основе регистрации поздних потенциалов предсердий и желудочков. Данный метод позволяет регистрировать зоны сниженной амплитуды (RAZ зоны), которые могут иметь прогностическую значимость при определении ишемизированных зон миокарда, кроме этого, выходные данные могут быть предвестниками ППЖ и ППП. Внедрение данной улучшенной диагностики в клиническую практику повысит уровень качества оказания специализированной помощи, в перспективе снизит количество смертельных исходов от внезапной сердечной смерти и, вероятно, облегчит корректирование назначения средств при лекарственной терапии.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol.* 1887;8(5):229-234. DOI:10.1113/jphysiol.1887.sp000257
2. Тетнев Ф.Ф., Степанничева А.В. Истоки электрофизиологии и электрокардиографии // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, вып. 3. С.111-118. [Tetnev FF, Stepanischeva AV. Istoki elektrofiziologii i elektrokardiografii [Sources of the electrophysiology and electrocardiography]. *Byulleten sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2014; 13 (3): 111-118. (In Russ.)]. DOI:10.20538/1682-0363-2014-3-111-118
3. Ослопов В.Н., Богоявленская О.В., Милославский Я.М. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 17-21. [Osloпов VN, Bogoyavlenskaya OV, Miloslavskiy YaM. Instrumental'nyye metody issledovaniya serdechno-sosudistoy sistemy [Instrumental methods for studying the cardiovascular system]. *Uchebnoe posobie M.: GEOTAR-Media*. 2012; 17-21. (In Russ.)].
4. Нестерова Е.А. Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016 – No 2(9) – С. 77-85. [Nesterova EA. Osnovy e`lektrokardiografii. Normal`naya EKG [Fundamentals of electrocardiography. Normal ECG]. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2016; 2 (9): 77-85. (In Russ.)].
5. Ахутин В. М., Немирко А. П., Першин Н. Н., и др. Теория и проектирование диагностической электронно-медицинской аппаратуры: учеб. пособие, изд-во ЛГУ, 1980. – С. 116. [Ahutin VM, Nemirko AP, Pershin NN et al. Teoriya i proektirovanie diagnosticheskoy elektronno-medicinskoj apparatur [Theory and engineering of diagnostic electronic medical equipment]. *Uchebnoe posobie, izdatelstvo LGU* [textbook. allowance Publishing house LGU]. 1980; 116. (In Russ.)].
6. Бенедиктова С.В., Жуков К.Н. Метод высокочастотной QRS электрокардиографии для улучшенной диагностики ишемической болезни сердца // Аллея науки. – 2017. – Т. 2, № 9. – С. 255-262. [Benediktova SV, Zhukov KN. Metod vysokochastotnoy QRS elektrokardiografii dlya uluchshennoy diagnostiki ishemicheskoy bolezni serdtsa [The method of high-frequency QRS electrocardiography for improved diagnosis of coronary heart disease]. *Alleya nauki* [Alley of Science]. 2017;2 (9): 255-262. (In Russ.)].
7. Коробейников А. В. Алгоритмы и комплексы программ мониторно-компьютерных систем для анализа морфологии и ритма электрокардиограмм // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук. – 2004. – С. 24. [Korobeinikov AV. Algoritmy i komplekсы program monitorno-komp'yuternykh sistem dlya analiza morfologii i ritma elektrokardiogramm [Algorithms and software complexes of monitor-computer systems for the analysis of the morphology and rhythm of electrocardiograms] *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata texnicheskix nauk* [Abstract of the dissertation for the degree of candidate of technical sciences]. 2004; 24 p. (In Russ.)].
8. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., Бодрецкая Л.А. Предикторы частой суправентрикулярной экстрасистолии у больных старше 60 лет с ишемической болезнью сердца (результаты 3-летнего наблюдения) // Украинский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 26-35. [Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Bodreckaya LA. Prediktory chastoj supraventrikulyarnoj ekstrasistolii u bol'nyh starshe 60 let s ishemicheskoy bolezn'yu serdca (rezul'taty 3-letnego nablyudeniya) [Predictors of frequent supraventricular extrasystole in patients older than 60 years with coronary heart disease (results of a 3-year follow-up)]. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology]. 2010; 4: 26-35. (In Russ.)].
9. Jurak P, Halamek J, Leinveber P, et al. Ultra-high-frequency ECG measurement. *Computing in Cardiology.* 2013; 40:783-786.
10. Beker A, Bregman-Amitai O, Zeltser A Apparatus and method for analysis of high frequency QRS complexes: US patent 8706201: A61B5 / 0472; Application filed by BSP Biological Signal Processing Ltd. - № US56730604P; 01.05.2005; 22.04.2014.
11. Toledo E, Beker A, Bregman-Amitai O Apparatus and method for identifying myocardial ischemia using analysis of high frequency QRS potentials: Patent № 8538510 A61B 5/04 U.S. /; BSP Biological Signal Processing Ltd. – № 38997570; 02.08.2007; 17.09.2013.
12. Baroja D Detección precoz de la cardiopatía isquémica / Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina, 2015. <https://zaguan.unizar.es/record/47850/files/TAZ-TFG-2015-1028.pdf>
13. Trägårdh E, Schlegel TT. High-frequency QRS electrocardiogram. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(4):197-204. DOI:10.1111/j.1475-097X.2007.00738.x
14. Фролов А.В. Использование биоэлектрического моделирования и электрокардиографии высокого разрешения для характеристики устойчивости сердечно-сосудистой системы // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2019. – No16(3). – С.271-282. [Frolov AV. Ispol'zovanie bioe`lektricheskogo modelirovaniya i e`lektrokardiografii vy`sokogo razresheniya dlya karakteristiki ustojchivosti serdechno-sosudistoy sistemy] // *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskih nauk*. – 2019. – No16(3). – С.271-282. [Frolov AV. Ispol'zovanie bioe`lektricheskogo modelirovaniya i e`lektrokardiografii vy`sokogo razresheniya dlya karakteristiki ustojchivosti serdechno-sosudistoy sistemy] [Study of the stability of the cardiovascular system from the data of bioelectric modeling and high resolution electrocardiography]. *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya*

- medicinskix nauk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series]. 2019; 16 (3): 271-282. (In Russ.). DOI:10.29235/1814-6023-2019-16-3-271-282
15. Reichlin T, Abächerli R, Twerenbold R, et al. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14303. DOI: 10.4414/sm.w.2016.14303
  16. Шурдумова М.Г. ЭКГ высокого разрешения в выборе антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом // Астраханский медицинский журнал. – 2014 – С.136-140. [Shurdumova MG. EKG vy'sokogo razresheniya v vy'bore antigipertenzivnoj terapii u bol'ny'x saxarny'm diabetom [High-resolution ECG in the choice of antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus]. *Astraxanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*. 2014: 136-140. (In Russ.).]
  17. Abboud S, Belhassen B, Miller HI, Sadeh D, Laniado S. High frequency electrocardiography using an advanced method of signal averaging for non-invasive detection of coronary artery disease in patients with normal conventional electrocardiogram. *J Electrocardiol*. 1986;19(4):371-80. DOI: 10.1016/s0022-0736(86)81065-2
  18. Schlegel TT, Brian A. System for the diagnosis and monitoring of coronary artery disease, acute coronary syndromes, cardiomyopathy and other cardiac conditions: U.S. Patent No. 7386340B2 A61B5/0472/ Assigned to national aeronautics and space administration, u.s. government as represented by the. - № US10/402866; 26.03.2003; 10.06.2008.
  19. Колосова К.С., Григорьева Н.Ю., Косюга Ю.И. Высокочастотная ЭКГ в выявлении ишемии миокарда, обусловленной стенозами правой коронарной артерии, у больных ИБС // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, №1. – С. 86 – 91. [Kolossova KS, Grigoryeva NYu, Kosyuga Yul. Vysokochastotnaya EKG v vyuyavlenii ishemii miokarda, obuslovlennoy stenozami pravoy koronarnoy arterii, u bol'nykh IBS [High-Frequency ECG for Detection of Myocardial Ischemia Associated with Right Coronary Artery Stenosis in IHD Patients]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]*. 2020; 12(1): 86-91. (In Russ.).] DOI: 10.17691/stm2020.12.1.11
  20. Schlegel TT, Kulecz WB, DePalma JL, et al. Real-time 12-lead high-frequency QRS electrocardiography for enhanced detection of myocardial ischemia and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(3):339-50. DOI: 10.4065/79.3.339
  21. Amit G, Granot Y, Abboud S. Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography. *J Electrocardiol*. 2014;47(4):505-11. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.006
  22. Conti A, Bianchi S, Grifoni C, et al. High-frequency QRS analysis superior to conventional ST-segment analysis of women with chest pain. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):437-42. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.11.044
  23. Balfour PC Jr, Gonzalez JA, Shaw PW, et al. High-frequency QRS analysis to supplement ST evaluation in exercise stress electrocardiography: Incremental diagnostic accuracy and net reclassification. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):2063-2075. DOI: 10.1007/s12350-018-01530-w
  24. Колосова К.С., Григорьева Н.Ю., Косюга Ю.И. Высокочастотная электрокардиография как дополнительный метод диагностики ишемии миокарда у пациентов ИБС различного возраста // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. –№ 1(3) –С.63-67. [Kolossova KS, Grigoryeva NYu, Kosyuga Yul. Vysokochastotnaya elektrokardiografiya kak dopolnitel'nyy metod diagnostiki ishemii miokarda u patsiyentov IBS razlichnogo vozrasta. [Yuzhno-High-frequency electrocardiography as an additional method for diagnosing myocardial ischemia in IHD patients of various ages]. *Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki [South Russian Journal of Therapeutic Practice]*. 2020;1(3):63-67. (In Russ.).] DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-63-67
  25. Rosenmann D, Mogilevski Y, Amit G, et al. High-frequency QRS analysis improves the specificity of exercise ECG testing in women referred for angiography. *J Electrocardiol*. 2013;46(1):19-26. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.08.007
  26. Легконогов А. В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков // Кардиология. – 2012. – Т.10. – С. 57-65. [Legkonogov AV. Rezul'taty i perspektivy izucheniya pozdnykh potencialov zheludochkov [Results and prospects of studying late ventricular potentials]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2012; 10: 57-65. (In Russ.).]
  27. Zheng J, Zhang J, Danioko S, et al. A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients. *Scientific Data*, 2020;7:48. DOI:10.1038/s41597-020-0386-x
  28. Simson MB Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 1981;64(2):235-42. DOI: 10.1161/01.cir.64.2.235
  29. Berbari EJ Critical overview of late potential recordings. *Journal of electrocardiology*, 1987;20:125-127.
  30. Rubin DA, Sorbera C, Cook J, et al. Reversible late potentials due to ischemia. *PACE*. 1992; 15:2250-4. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb04168.x
  31. Wong CB, Windle JR Clinical applications of signal-averaged electrocardiography in patients after myocardial infarction. *Nebraska Medical Journal*. 1994; 79(2):28-31.
  32. Rubal BJ, Bulgrin JR, Gilman JK. Time-frequency analysis of ECG for late potentials in sudden cardiac death survivors and post-myocardial infarction patients. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 1995; 31:109-114.
  33. Palma Gamiz JL, Yuste Pescador P, Senor de Uria J, Gay I. Analysis of high frequency and low amplitude late potentials in the body surface electrocardiogram, in acute and chronic stages of ischemic cardiopathy. (Span ish). *Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico*. 1990; 60(I):39-44.
  34. Roithinger FX, Punzengruber C, Rossoll M, et al. Ventricular late potentials in haemodialysis patients and the risk of sudden death. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1992; 7(10):1013-1018.
  35. Maki H, Ozawa Y, Tanigawa N, et al. Effect of reperfusion by direct percutaneous transluminal coronary angioplasty on ventricular late potentials in cases of total coronary occlusion at initial coronary arteriography. *Japanese circulation journal*. 1993;57(3):183-8. DOI: 10.1253/jcj.57.183
  36. Zaman AG, Morris JL, Smyllie JH, et al. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. A new role for high-resolution electrocardiography? *Circulation*. 1993; 88(3):905-914. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.905
  37. Галявич А.С., Камалов Г.М., Поздние потенциалы желудочков // Казанский медицинский журнал. – 1993. – Т.74, №5. – С.368-369. [Galyavich AS, Kamalov GM. Pozdnie potencialy zheludochkov [Late potentials of the ventricles]. *Kazanskij Medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]*. 1993;74(5):368-369. (In Russ.).]
  38. Моршкин В.С., Гусаров Г.В. Возможности поверхностного картирования ЭКГ в оценке изменений процессов деполяризации предсердий у больных с гипертонической болезнью и гипертрофической кардиомиопатией // Кардиология. –1997. –Т. 37, № 5. – С. 71-72. [Moroshkin BC, Gusarov GV. Vozmozhnosti poverhnostnogo kartirovaniya EKG v ocenke izmeneniy protsessov depolyarizatsii predserdiy u bol'nykh s hipertoniicheskoy boleznью i hipertroficheskoy kardiomiopatiyei // *Kardiologiya*. –1997. –Т. 37, № 5. – С. 71-72. [Moroshkin BC, Gusarov GV. Vozmozhnosti poverhnostnogo kartirovaniya EKG v ocen-

- ke izmenenij processov depolyarizacii predserdij u bol'nyh s gipertonicheskoj bolezn'yu i gipertroficheskoj kardiomiopatiej [Possibilities of surface ECG mapping in assessing changes in atrial depolarization processes in patients with hypertension and hypertrophic cardiomyopathy]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1997; 37(5):71-72. (In Russ.).
39. Морозкин В.С., Гусаров Г.В., Антонова И.С., и др. Связь поздних желудочковых потенциалов с нарушениями ритма и проводимости у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 1997. – № 6. – С.24-27 [Moroshkin BC, Gusarov GV, Antonova IS, et al. Svyaz' pozdnyh zheludochkovykh potencialov s narusheniyami ritma i provodimosti u bol'nyh s ishemicheskoy bolezn'yu serdca [Relationship of late ventricular potentials with rhythm and conduction disturbances in patients with coronary heart disease]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 1997; 6:24-27. (In Russ.)].
  40. Жалюнас Р., Бражджените Ю., Блужайте И. и др. Поздние потенциалы желудочков в остром и восстановительном периодах инфаркта миокарда // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 2. – С. 56-59. [Zhalyunas R, Brazhdzhenite Yu, Wander I, et al. Pozdnie potencialy zheludochkov v ostrom i vosstanovitel'nom periodah infarkta miokarda [Late ventricular potentials in acute and recovery periods of myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1991; 31(2):56-59 (In Russ.)].
  41. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: Российские рекомендации // Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6(8), прил. 1. – С.415-500. [Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST na EKG [Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation on ECG]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika Prilozhenie 1* [Cardiovascular therapy and prevention. Supplement 1]. 2007; 6 (8), Suppl 1: 415-500 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2007-0
  42. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
  43. Богатырева М. М-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. –Т. 6, №20. – С.4-14. [Bogatyreva MM-B. Pozdnie potencialy zheludochkov: znachimost' v klinicheskoy praktike. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij* [Late ventricular potentials and their significance for clinical practice]. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij* [International Journal of Heart and Vascular Diseases]. 2018; 6(20):4-14. (In Russ.)].
  44. Incze A, Cotel S, Carasca E. The prognostic value of late ventricular potentials for sudden death. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 1992;30(4):257-260.
  45. Lee JM, Chung H, Kim HO. Ventricular late potentials measured by signal-averaged electrocardiogram in young professional soccer players. *Int J Arrhythm*.2021;22 (3): <https://arrhythmia.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42444-021-00031-1>, DOI:10.1186/s42444-021-00031-1
  46. Jurak P, Leinveber P, Plesinger F. Ultra-High-Frequency Electrocardiography. *Computing in Cardiology*. 2021; 48. DOI:10.22489/CinC.2021.093
  47. Jurak P, Curila K, Leinveber P. Novel ultra-high-frequency electrocardiogram tool for the description of the ventricular depolarization pattern before and during cardiac resynchronization. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2019; 31(1):300-307. DOI: 10.1111/jce.14299
  48. Jurak P, Halamek J, Meluzin J. Ventricular dyssynchrony assessment using ultra-high frequency ECG technique. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 49:245–254. DOI:10.1007/s10840-017-0268-0
  49. Saleh K, Varnava A, Shun-Shin MJ, et al. Ultra-high-frequency ECG assessment of QRS fragmentation predicts sudden cardiac death risk in inherited arrhythmia syndromes. *European Heart Journal* 2022; 43:678. DOI:10.1093/eurheartj/ehac544.678
  50. Chowdhury MH, Cheung RCC. Reconfigurable Architecture for Multi-lead ECG Signal Compression with High-frequency Noise Reduction. *Sci Rep*. 2019; 9(1):17233. DOI:10.1038/s41598-019-53460-3



## РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: aidasad@mail.ru

**САФИУЛЛИНА АИДА РАИЛЕВНА**, ORCID ID: 0009-0002-2625-0035; студентка IV курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: leisan.1982@mail.ru

**НУРИАХМЕТОВА КАМИЛА РУСТАМОВНА**, ORCID ID: 0009-0005-3489-6102; студентка IV курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: nuriakhmetova\_2002@bk.ru

**МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru

**САДЫКОВА АЛСУ МАРАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0001-1485-466X; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54; e-mail: alsiwise@gmail.com

**КРИВОНОСОВА СВЕТЛАНА ШАМИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0006-2482-1761; зав. терапевтическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24; e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru

**Реферат. Вступление.** За последнее десятилетие прорывом в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и изучение ее влияния на патогенез многих полигенных заболеваний. Сегодня стало очевидным, что эпигенетические механизмы, несмотря на их наследуемую природу, могут модифицироваться под влиянием образа жизни и окружающей среды. Эпигенетика - это наука о наследуемых свойствах организмов, которые не связаны с изменениями в фактической нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а косвенно закодированы в геноме. Увеличение объема знаний об этих механизмах открыло новые перспективы для понимания происхождения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Продвижение этого направления имеет большое влияние в развитии и прогрессировании заболеваний, а также создает возможные новые стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря этому в последние годы были выявлены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции в развитии ишемической болезни сердца, которая является одной из основных причин смертности в современном мире. **Цель исследования.** Изучить роль эпигенетических механизмов раннего сосудистого воспаления в развитии ишемической болезни сердца и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров в диагностике ишемической болезни сердца по результатам современных исследований. **Материал и методы.** Осуществлен анализ результатов исследований по проблеме эпигенетических механизмов и их роли в патогенезе ишемической болезни сердца и ее диагностике с использованием новых эпигенетических маркеров в период с 2001 по 2022 год. **Источники.** PubMed, ResearchGate, E-library, Cyberleninka. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день обсуждается клиническая полезность интеграции генетической информации в традиционное прогнозирование ишемической болезни сердца благодаря тому, что генетические варианты, связанные с заболеванием, дают представление о биологических механизмах, лежащих в основе болезни. В связи с этим была выявлена взаимосвязь между развитием ишемической болезни сердца и эпигенетическими механизмами, которые являются ключевыми регуляторами функции генов, изменяющимися в ответ на внутренние и внешние стимулы, включая факторы риска заболевания. В настоящее время наиболее изучены три основных эпигенетических механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция с использованием некодирующих РНК. **Заключение.** Этот обзор освещает современное состояние проблемы генетических аспектов ишемической болезни сердца, а также перспективные варианты верификации заболевания, применяемые в настоящее время в медицинской практике.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

**Для ссылки.** Садыкова А.Р., Сафиуллина А.Р., Нуриахметова К.Р. и др. Роль эпигенетических факторов в развитии и диагностике ишемической болезни сердца // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 6. – С. 123-129. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).123-129

## ROLE OF EPIGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE

**SADYKOVA AIDA R.** ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: aidasad@mail.ru

**SAFIULLINA AIDA R.** ORCID ID: 0009-0002-2625-0035; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: leisan.1982@mail.ru

**NURIAKHMETOVA KAMILA R.** ORCID ID: 0009-0005-3489-6102; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: nuriakhmetova\_2002@bk.ru

**MAKAROV MAXIM A.** ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**SADYKOVA ALSU M.**, ORCID ID: 0009-0001-1485-466X; Doctor of ultrasound diagnostics of the City Clinical Hospital №7, 54 Chuykova Str., 420132, Kazan, Russia,; e-mail: alsiwise@gmail.com

**KRIVONOSOVA SVETLANA SH.**, ORCID ID: 0009-0006-2482-1761; Head of the Therapeutic Department of the City Clinical Hospital №11, 34/24 Maximov Str., 420127, Kazan, Russia, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Understanding the role of epigenetic regulation and studying how it affects the pathogenesis of many polygenic diseases have become a breakthrough in modern medicine over the past decade. Today, it is obvious that epigenetic mechanisms, despite their inheritable nature, can become modified under the influence of lifestyle and environment. Epigenetics is the science of inherited body properties that are not related to any changes in the actual nucleotide DNA sequence and can be encoded in the genome rather indirectly than directly. Gaining the knowledge on these mechanisms opened up new opportunities for understanding the origin of some cardiovascular diseases. Promoting this trend has serious consequences for the development and progression of diseases, as well as creates possible new strategies for preventing cardiovascular diseases. Due to this, some fundamental epigenetic regulation mechanisms in the development of coronary heart disease were identified in recent years, which disease is one of the leading causes of mortality in today's context. **Aim.** To study the role of the epigenetic mechanisms of early vascular inflammation in the development of coronary heart disease and the prognostic value of epigenetic biomarkers in diagnosing this disease. **Material and Methods.** We analyzed the findings of studies conducted in 2001-2022 regarding epigenetic mechanisms and their role in the pathogenesis and diagnosis of coronary heart disease, using new epigenetic markers. **Sources.** PubMed, ResearchGate, eLibrary, Cyberleninka. **Results and Discussion.** Among all epigenetic mechanisms, DNA methylation, histone modification, and transcription of non-coding RNA sequences, particularly micro-RNA, are currently considered to be most extensively studied and most significant. **Conclusion** Understanding the basic regulation mechanisms of epigenetic modifications in the development of coronary heart disease will increase knowledge about the etiopathogenesis of this disease and facilitate the transition to personalized medicine.

**Keywords:** coronary heart disease, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs.

**For reference:** Sadykova AR, Safiullina AR, Nuriakhmetova KR et al. Role of epigenetic factors in the development and diagnosis of coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 123-129. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).123-129.

**В**ведение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является широко распространенной и актуальной проблемой здравоохранения, которая служит ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Известно, что ИБС – это одно из опасных мультифакториальных заболеваний, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, а также взаимодействие поддающихся и неподдающихся коррекции факторов риска [1]. Благодаря прогрессу современной медицины открылись новые перспективы понимания происхождения многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые были достигнуты за счет изучения эпигенетической регуляции этой патологии. Вектор развития данного направления исследований создает предпосылки к созданию качественно новых подходов к диагностике и лечению заболеваний [2]. Этот обзор фокусируется на современном состоянии проблемы генетических аспектов ИБС, а также перспективных вариантах верификации ИБС, применяемых в настоящее время в медицинской практике.

**Цель исследования.** Изучить современное представление о роли эпигенетических механизмов раннего сосудистого воспаления в развитии ИБС и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров в диагностике ИБС.

**Материалы и методы.** Осуществлен анализ результатов исследований по проблеме роли эпигенетических механизмов в патогенезе ИБС и диагностике ИБС с использованием новых эпигенетических маркеров. Источники: PubMed, ResearchGate, E-library, CyberLeninka.

**Результаты и их обсуждение.** За последнее десятилетие прорывом в современной медицине

стало понимание роли эпигенетической регуляции и изучение его влияния на патогенез многих полигенных заболеваний. Сегодня стало очевидно, что эпигенетические механизмы, несмотря на их наследуемую природу, могут быть модифицированы под воздействием образа жизни и окружающей среды.

Эпигенетика — это наука о наследуемых свойствах организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а опосредованно закодированы в геноме [3]. Увеличение пула знаний об этих механизмах открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы [4]. В последние годы определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции в развитии ИБС, выступающей одной из главных причин смертности в современном мире. Среди всех эпигенетических механизмов в настоящее время наиболее изученными и значимыми считаются: метилирование ДНК, модификация гистонов и транскрипция некодирующих последовательностей РНК, в частности микро-РНК. Понимание основных механизмов регуляции эпигенетических модификаций в развитии ИБС позволит расширить знания об этиопатогенезе данного заболевания, и будет способствовать переходу к персонализированной медицине.

#### **ДНК метилирование.**

Метилирование – это ковалентная модификация молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, при которой происходит метилирование 5'-положение цитозина в реакции, катализируемой ДНК-метилтрансферазами (DNMTs), с S-аденозилметионином в качестве донора метила. Данный процесс происходит в богатых цитозин-

фосфо-гуанин динуклеотидах (CpG-динуклеотидах), известных как CpG-островки, и может катализироваться тремя ферментами: DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. Активность метилтрансфераз регулируется переносом метильных групп на азотистое основание цитозина в составе ДНК, что ведет к последующим изменениям активности и функции генов, регулируемые соответствующей ДНК [5]. В частности, происходят изменения в процессе транскрипции за счет нарушения связывания промоторов генов с транскрипционным фактором. Усиление или подавление экспрессии генов зависит от локальной плотности метильных групп на промоторе, что имеет важное значение в механизме развития ИБС [6]. Было отмечено, что гиперметилирование ДНК, как правило, сопровождается снижением экспрессии гена, а гипометилирование — повышением экспрессии. На сегодняшний день механизм ДНК деметилирования менее изучен, однако имеется ряд исследований, в которых происхождение многих ССЗ связывают с таргетным или тотальным деметилированием [7].

Стойкое различие паттернов метилирования геномной ДНК при патологии сердечно-сосудистой системы и без неё имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания, так и для его диагностики. Данные различия паттернов были продемонстрированы в ряде исследований [8]. Также определялась значимая сигнатура метилирования — повторяющаяся геномная модификация, ассоциированная с более высоким риском ИБС.

На сегодняшний день было найдено большое количество генов, метилирование которых связано с ИБС, и, в том числе, наиболее тяжелыми ее формами — острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ИМ). Так, в исследовании G. Garg et al. [9] было идентифицировано 72 дифференциально метилированных участка, которые были гиперметилированы у пациентов с ИБС, а также 6 CpG сайтов, включающих интронный регион гена C1QL4, регуляторные регионы генов CCDC47 и TGFBR3.

В работе Rui-Xing Yin et al. [10], установлены 11 дифференциально метилированных позиций, локализованных в генах BDNF, BTRC, CDH5, CXCL12, EGFR, IL6, ITGB1, PDGFRB, PIK3R1, PLCB1, PTPRC, связанных с ИБС. По результатам исследования был сделан вывод, что наиболее важным механизмом в развитии ИБС является экспрессия гена CXCL12, который играет решающую роль в накоплении гладкомышечных клеток-предшественников, участвует в воспалительной реакции и индуцирует дифференцировку эндотелиальных клеток в пенистые клетки, что в конечном итоге приводит к атеросклерозу [11].

Одно из ведущих направлений изучения влияния метилирования при ИБС является исследование атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Как известно, многочисленные факторы в плазме (например, липопротеины, факторы роста и моноциты) или в артериальной стенке (например, гладкомышечные клетки, матрикс и эндотелий) способствуют атерогенезу. В исследовании Jee Yeon Kim et al. [12] были выявлены специфические гены, которые дифференциально экспрессируются через метилирование промотора у пациентов с атероскле-

ротическим поражением сосудов. В данном исследовании при профилировании было обнаружено, что гены 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 по сравнению с группой контроля.

В России также были проведены исследования по изучению и оценке уровня метилирования ДНК при атеросклерозе. Так, А. В. Марков с соавт. [13] выявили снижение уровня метилирования ретротранспозона LINE-1 в лейкоцитах периферической крови у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом (66,2%;  $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми индивидами (68,2%;  $p < 0,05$ ). Помимо этого в клетках сонных артерий, пораженных атеросклерозом, наблюдалось более выраженное снижение уровня метилирования LINE-1 относительно значений этого показателя в лейкоцитах крови (64,8% против 66,2% соответственно,  $p < 0,05$ ).

В другой работе этих же авторов [14] было показано, что в клетках атеросклеротически измененных правых коронарных артерий уровень метилирования отдельных CpG-сайтов в промоторном регионе гена липазы PNPLA2O по сравнению с непораженной стенкой внутренних грудных артерий статистически значительно выше.

Заслуживает внимания результаты исследования Королевой Ю.А. с соавт. [15], в которой сравнивается уровень метилирования генов MIR10B и MIR21 в лейкоцитах периферической крови больных с атеросклерозом и у здоровых лиц. По результатам исследования было выявлено достоверное повышение уровня метилирования генов в лейкоцитах пациентов с атеросклерозом, по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, в некоторых исследованиях была выявлена прогностическая ценность маркеров воспаления в сердечно-сосудистых событиях. Так, T. Aman et al. [16] оценили связь между маркерами воспаления и морфологией коронарной бляшки, количеством сегментов артерий, на которых обнаружена бляшка при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Были измерены уровни плазменного высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), интерлейкина-6 (IL-6), ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора роста эндотелия сосудов. По результатам исследования было установлено, что уровни циркулирующих hs-CRP и IL-6 были значительно выше у пациентов с ИБС. При этом концентрация IL-6 была достоверно выше у пациентов с бляшками протяженностью 4-9 сегментов по сравнению с пациентами без атеросклеротического поражения. Исследование подтверждает полезность маркеров воспаления для оценки коронарной бляшки у пациентов со стабильной ИБС.

При изучении патогенеза ИБС необходимо обратить внимание и на сопутствующий сахарный диабет (СД), который способствует повреждению как микроциркуляторного, так и макроциркуляторного русла [17]. В исследованиях [18, 19, 20] было обнаружено, что островки поджелудочной железы от доноров с

СД 2 типа имеют повышенное метилирование ДНК и сниженную экспрессию таких ключевых генов, как INS, PDX1, PPARC1A, GLP1R, что было обусловлено нарушением секреции инсулина, а также высоким содержанием глюкозы и гликированного гемоглобина.

Факторы риска, как известно, предрасполагают к развитию ССЗ. Одним из таких факторов выступает повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у людей. Механизм, с помощью которого повышенный уровень гомоцистеина повышает риск развития ИБС, заключается в увеличении внутриклеточных уровней S-аденозилгомоцистеина, ингибитора трансметилирования, что приводит к глобальному гипометилированию ДНК [21].

В ряде эпидемиологических исследований в качестве фактора риска атеротромботического сосудистого заболевания выступает гипергомоцистеинемия в плазме крови человека. В исследовании Singapore Chinese Health Study определили уровень фолиевой кислоты в плазме, витамина B<sub>12</sub> и витамина B<sub>6</sub>, а также генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) как независимых предикторов уровня гомоцистеина в плазме у китайцев из Сингапура. У мужчин концентрация общего гомоцистеина в плазме крови была выше, чем у женщин ( $p = 0,0001$ ). Концентрации фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub> и витамина B<sub>6</sub> в плазме были обратно пропорционально связаны с концентрациями гомоцистеина. Среди лиц с низким содержанием фолиевой кислоты в плазме крови у лиц, обладающих 2 копиями мутантных аллелей MTHFR, концентрация гомоцистеина была значительно выше, чем у лиц с копией аллеля дикого типа [22].

На сегодняшний день возрастает количество потенциально значимых в диагностике ИБС эпигенетических биомаркеров. Так, одним из таких генов-кандидатов может выступать ген PTH3. В исследовании [23] была изучена взаимосвязь метилирования промотора PTH3 с уровнями PTH3 в плазме при ИБС. Была выявлена следующая закономерность: у пациентов, страдающих ИБС, уровень метилирования промотора PTH3 был ниже, чем у пациентов без ИБС. Более низкие уровни метилирования промотора PTH3 у пациентов с ИБС были связаны с более высокими концентрациями PTH3 в плазме.

Chaoran Dong et al. [24] выявили корреляцию между модификацией гена 5hmC с патогенезом ИБС. Была обнаружена значительная разница в содержании 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) в телах генов у пациентов с ИБС по сравнению с лицами с нормальной коронарной артерией. Эффективность прогнозирования с помощью дифференциально регулируемых модифицированных генов 5hmC, превосходила общепринятые клинические показатели для диагностики ИБС (площадь под кривой - AUC = 0,93) (Area under curve). Было выявлено, что маркеры 5hmC во внеклеточной ДНК (cfDNA - cell-free DNA) демонстрируют потенциал прогнозирования для ИМ (AUC = 0,95), который превосходил показатели сердечного тропонина I, креатинкиназы мышц/мозга и миоглобина. Результаты показывают, что маркеры 5hmC, полученные из cfDNA, могут служить

эффективными эпигенетическими биомаркерами для минимально инвазивной диагностики и прогнозирования исходов ИБС.

Геном-кандидатом при ИБС также может выступать ген F2RL3, метилирование которого, по данным проекта ESTHER [25], ассоциируется со смертностью у лиц с ИБС. Ген F2RL3 кодирует рецептор, связанный с воспалением и различными аспектами свертывания крови. Отношение шансов для сердечно-сосудистой смерти составило 2,45; 95% доверительный интервал (1,28–4,68) был статистически значимым. Ассоциации со смертельными исходами были намного сильнее среди мужчин, чем среди женщин. Кроме того, в другом исследовании была показана положительная корреляция между курением и метилированием гена F2RL3 [26].

При коррекции множественного анализа Бенферрони по всему геному Westerman et al. [27] обнаружили, что метилирование ДНК в трех областях (ассоциированных с генами SLC9A1, SLC1A5 и TNRC6C) было связано с риском ССЗ. Менделевский рандомизированный анализ показал, что один CpG (CG22304262) в гене SLC1A5 имел причинно-следственную связь с развитием ИБС. Уровень метилирования ДНК CG22304262 может влиять на экспрессию гена SLC1A5.65. Нарушение накопления глутамина в миокарде и экспрессия гена SLC1A5 были снижены у пациентов с сердечной недостаточностью. Ингибирование экспрессии гена SLC1A5 в миокарде снижает поглощение глутамина и нарушает гомеостаз глутамина в поврежденном миокарде.

#### Гистоны.

Одной из эпигенетических модификаций, способных изменять строение хроматина и его функции, а также контролировать репликацию ДНК, ее репарацию и транскрипцию является модификация гистонов [28, 29]. К таким модификациям относятся ацетилирование, метилирование или убиквитинирование лизина, метилирование аргинина, а также фосфорилирование серина [30, 31]. Метилирование гистонов может происходить по лизинам и по аргининам. К каждому остатку лизина может присоединяться до трех метильных групп [32], в результате чего лизин может быть монометилированным (me1), диметилированным (me2) или триметилированным (me3). Вариации статуса метилирования различных остатков лизина связаны с транскрипционной активностью.

Модификация гистонов может изменить рыхлое или агглютинирующее состояние хроматина, влияя на сродство между гистонами и двойными нитями ДНК. Регуляция генов также может осуществляться путем влияния на сродство между другими факторами транскрипции и промоторами структурных генов [33]. Например, исследования общегеномной ассоциации GWASs триметилирования гистона 3 лизина-36 (H3K36me3) и метилирования ДНК в нормальных сердцах и кардиомиопатических сердцах людей выявили широкий спектр эпигенетических закономерностей [34]. Когда пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией исследовали с помощью сердечного метилома, различия в метилировании были обнаружены не только в путях,

связанных с заболеваниями сердца, но и в генах сердечной недостаточности с еще неизвестными функциями, такими как рецептор аденозина A2A (ADORA2A) и лимфоцитарный антиген 75 (LY75) [35]. В исследовании Zhonghua Yi Xue Za Zhi [36] было показано, что уровни ацетилированного гистона H3 в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с острым ишемическим инсультом были ниже, чем в контроле в норме. Необходимо отметить роль модификаций гистонов в контроле экспрессии синтазы оксида азота (eNOS) в эндотелиальных клетках, которые считаются необходимыми для функционирования сосудов. Было обнаружено, что в промоторе ядра гена eNOS в эндотелиальных клетках содержится большое количество ацетилированных H4K12 и H3K9. Кроме того, в случае сердечной дегенерации наблюдается значительное снижение экспрессии eNOS [37]. Дальнейшие исследования показали, что экспрессию гена eNOS также можно контролировать путем метилирования в промоторной области этого гена, т.е. H3K4me3 и H3K27me3. Снижению ангиогенеза, которое запускается гипоксией, способствует повышенная экспрессия гистон-деметилазы JMJD3, обусловленная увеличением соотношения активных H3K27me3 к H3K4me3 [38].

Важную роль в развитии ИБС играет артериальная гипертензия (АГ), которая может контролироваться эпигенетическими модификациями [28]. В исследовании [29] было показано, что уровень ацетилированного гистона H3 (активирующий гистон) был значительно повышен вместе со значительно сниженным триметилированным гистон H3 (деактивирующий гистон), что свидетельствует о том, что как модификация гистона, так и деметилирование ДНК играют роль в эпигенетическом подъеме-регуляции гена Nkx1 во время развития АГ. Приводятся данные [28], что опосредованное DOT1 гиперметилирование H3 остатка гистона H3K79 нарушает молчание генов, связанных с поддержанием длины теломера во время репарации ДНК. Это нарушение коррелирует со снижением транскрипции фактора роста соединительной ткани, повышением внутриклеточного цАМФ и изменениями в адаптации кровеносных сосудов к стрессорам, связанным с АГ.

#### **Некодирующие РНК.**

На сегодняшний день возможность неинвазивной ранней диагностики ИБС может осуществляться с помощью анализа циркулирующих биомаркеров в крови, отражающих стадии патогенеза заболевания. Данные перспективные биомаркеры представляют класс наиболее изученных молекул среди некодирующих РНК (ncRNA) — микро-РНК (miRNAs) и длинные некодирующие РНК (lncRNAs) малых некодирующих РНК. Микро-РНК представляют собой короткие (21–25 нуклеотидов) одноцепочечные РНК, которые играют роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов своих мишеней, вызывая либо подавление, либо полную деградацию трансляции с микро-РНК-мишени [41]. К настоящему времени известно более 1800 микро-РНК человека, которые являются важными регуляторами различных биологических процессов, лежащих в основе

ССЗ, включая ИБС, АГ, сердечную недостаточность и гипертрофию левого желудочка.

Исследование miRNA-133a стало одним из первых исследований, в котором анализировали уровни микро-РНК у больных со стабильной ИБС [42]. По результатам исследования было обнаружено, что уровни miRNA-133a в плазме были выше у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе. Кроме того, была показана положительная корреляция miRNA-133a с тяжестью стеноза коронарной артерии. Позднее Li-Juan Wu et al. [43] провели мета-анализ для 239 микроРНК, ассоциированных с ИБС. По итогам исследования была подтверждена дифференциальная экспрессия 48 статистически значимых микроРНК, из которых микроРНК-122-5p и микроРНК-133a-3p были ценными биомаркерами ИБС.

В работе Stephan Fichtlschere et al. [44] было идентифицировано снижение уровня miRNA-126, miRNA-17, miRNA-92a и miRNA-155, экспрессирующихся в эндотелиальных клетках, в то время как экспрессия в сердечной мышце miRNA-133a, miRNA-208a была выше у пациентов с ИБС.

Решающую роль в развитии и прогрессировании ИБС играет гиперлипидемия. Недавние исследования выявили взаимосвязь уровня циркулирующих микроРНК, связанных с метаболизмом липидов, с наличием у пациентов с ИБС гиперлипидемии. Так, в исследовании J. Soh et al. [45] было обнаружено благоприятное влияние на липидный гомеостаз микро-РНК семейства miRNA-122. Проявлялось оно в индуцировании деградации микросомального белка, переносящего триглицериды, который в свою очередь уменьшал секрецию аполипопротеина В, входящего в состав липопротеинов низкой плотности. Таким образом, авторы исследования предлагают использовать микроРНК-30c как качественно новую терапевтическую мишень с целью улучшения липидного обмена.

В поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза важную роль играет мощный вазодилататор — оксид азота, вырабатываемый эндотелиальной eNOS. При различных патологических состояниях аномальная экспрессия eNOS способствует эндотелиальной дисфункции и развитию ССЗ. В некоторых исследованиях было подтверждено, что микроРНК могут быть важными посттранскрипционными модуляторами экспрессии eNOS. Hai-Xiang Sun et al. [46] представили доказательства того, что eNOS является прямой мишенью miRNA-155, которая способна ингибировать экспрессию синтазы и, тем самым, является существенным регулятором эндотелий-зависимой вазорелаксации. В другом исследовании [47] была подтверждена связь ингибирования экспрессии эндотелиальной синтазы miRNA-199a-3p и miRNA-199a-5p.

Как было сказано выше, микро-РНК могут выступать в качестве ранних предикторов ССЗ, в частности, и различных форм ИБС. Достигается это путем сравнения уровней экспрессии отдельных микроРНК в норме и при патологии [48].

**Заключение.** В качестве важнейших триггеров развития ИБС могут выступать эпигенетические модификации в геноме человека, ключевыми из

которых являются метилирование ДНК, транскрипция некодирующих последовательностей РНК, модификация гистонов. Результаты, полученные в многочисленных исследованиях, показывают, что сигнатуры метилирования ДНК могут идентифицировать новые механизмы, участвующие в прогрессировании ИБС, а также позволяют своевременно выявить пациентов с высоким кардиоваскулярным риском для дальнейшего таргетированного лечения и первичной профилактики ИБС.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филиппов Е.В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т.23, вып.1. – С. 72-83. [Filippov EV. Monitoring povedencheskis factorov riska chronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy v 2014 godu [Monitoring of non-infectious chronic diseases behavioral risk factors in 2014]. Rossiyskiy medicobiologicheskii vestnik im. academika I P Pavlova [Pavlov IP Russian medical biological herald]. 2015;23(1):72-83. (in Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ2015172-83]
2. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. Mol Aspects Med. 2013 Jul-Aug;34(4):883-901. DOI: 10.1016/j.mam.2012.08.001
3. Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. Profilakticheskaya Meditsina. 2019; 22(2): 115-120. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed201922021115
4. Birney E. Chromatin and heritability: how epigenetic studies can complement genetic approaches. Trends Genet. 2011 May;27(5):172-6. DOI: 10.1016/j.tig.2011.02.005
5. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. J. Cell. Physiol. 2007;213:384–390. DOI: 10.1002/jcp.21224
6. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D. et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in Neurospora. Epigenetics. 2020 Sep;15(9):972-987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
7. Lamadema N, Burr S, Brewer A C. Dynamic regulation of epigenetic demethylation by oxygen availability and cellular redox. Free Radic Biol Med. 2019 Feb 1;13(1):282-298. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.009
8. Kim M, Long TI, Arakawa K, Wang R, Yu MC, Laird PW. DNA methylation as a biomarker for cardiovascular disease risk. PLoS One. 2010 Mar; 15:5(3):e9692. DOI: 10.1371/journal.pone.0009692
9. Sharma P, Garg G, Kumar A et al. Genome wide DNA methylation profiling for epigenetic alteration in coronary artery disease patients. Gene. 2014; 5: 41(1): 31–40. DOI: 10.1016/j.gene.2014.02.034
10. Miao L, Yin R X, Zhang Q H. et al. Integrated DNA methylation and gene expression analysis in the pathogenesis of coronary artery disease. Aging (Albany NY). 2019; 11(5): 1486–1500. DOI: 10.18632/aging.101847
11. Akhtar S, Gremse F, Kiessling F et al. CXCL12 promotes the stabilization of atherosclerotic lesions mediated by smooth muscle progenitor cells in Apoe-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33:679–86. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301162.
12. Kim JY, Choi BG, Jelinek J et al. Promoter methylation changes in ALOX12 and AIRE1: novel epigenetic markers for atherosclerosis. Clin Epigenetics. 2020; 12(1): 12–66. DOI: 10.1186/s13148-020-00846-0
13. Марков А.В., Серебрякова В.В., Назаренко М.С. и др. Оценка общего уровня метилирования ДНК по метилированию ретротранспозона LINE-1 при атеросклерозе у человека // Медицинская генетика. – 2018. – Т.17, вып.3. – С. 13-17. [Markov AV, Serebryakova VV, Nazarenko MS et al. Otsenka obshchego urovnya metilirovaniya DNK po metilirovaniyu retrotranspozona LINE-1 pri ateroskleroze u cheloveka [Evaluation of the general level of DNA methylation by retrotranspozona LINE-1 methylation in human atherosclerosis]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2018;17(3):13-17. (in Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.03.13-17]
14. Марков А.В., Назаренко М.С., Чуркин Е.О. и др. Метилирование гена липазы PNPLA2 при атеросклерозе // Медицинская генетика. – 2016. – Т.15, вып.5. – С. 15-17. [Markov AV, Nazarenko MS, Churkin EO et al. Metilirovanie gena lipazy PNPLA2 pri ateroskleroze [Methylation of the lipase gene PNPLA2 in atherosclerosis]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2016;15(5):15-17. (in Russ.). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-15-17]
15. Королева Ю.А., Зарубин А.А., Марков А.В. и др. Анализ связи уровня метилирования генов MIR10B и MIR21 в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т.33, вып.2. – С. 77-82. [Koroleva UA, Zarubin AA, Markov AV et al. Analiz svyazi urovnya metilirovaniya genov MIR10B i MIR21 v leyocytach krovi s klinicheskii virazhennym aterosklerozom sonnnykh arteryi [Analysis of connection of MIR10B and MIR21 genes methylation in blood leucocytes with clinically expressed carotid arteries atherosclerosis]. Sybirskiy journal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny [Siberian journal of clinical and experimental medicine]. 2018; 33(2): 77–82]. (in Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82
16. Harada K, Amano T, Uetani T, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Kumagai S, Ando H, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Association of inflammatory markers with the morphology and extent of coronary plaque as evaluated by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Jun;29(5):1149-58. DOI: 10.1007/s10554-013-0181-2
17. Rodriguez-Iturbe B. Arteriolar remodeling in essential hypertension: Are connective tissue growth factor and transforming growth factor involved? Kidney Int. 2006;69:1104–1105. DOI: 10.1038/sj.ki.5000222
18. Renu A, Kowluru, Ghulam M. Epigenetic modifications in diabetes. Metabolism. 2022 Jan; 12(6):154920. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154920
19. Hall E, Dayeh T, Kirkpatrick CL, Wollheim CB, Dekker Nitert M, Ling C. DNA methylation of the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) in human pancreatic islets. BMC Med Genet. 2013 Jul; 23:14:76. DOI: 10.1186/1471-2350-14-76
20. Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall C, Luthman H, Masiello P, Marchetti P, Groop L, Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. Diabetologia. 2008 Apr;51(4):615-22. DOI: 10.1007/s00125-007-0916-5
21. Castro R, Rivera I, Martins C, Struys EA, Jansen EE, Clode N, Graça LM, Blom HJ, Jakobs C, de Almeida IT.

- Intracellular S-adenosylhomocysteine increased levels are associated with DNA hypomethylation in HUVEC. *J Mol Med (Berl)*. 2005 Oct;83(10):831-6. DOI: 10.1007/s00109-005-0679-8
22. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):232-9. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.232. PMID: 11157318
  23. Guo TM, Huang LL, Liu K, Ke L, Luo ZJ, Li YQ, Chen XL, Cheng B. Pentraxin 3 (PTX3) promoter methylation associated with PTX3 plasma levels and neutrophil to lymphocyte ratio in coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Aug;13(8):712-717. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.010
  24. Dong C, Chen J, Zheng J, Liang Y, Yu T, Liu Y, Gao F, Long J, Chen H, Zhu Q, He Z, Hu S, He C, Lin J, Tang Y, Zhu H. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic and predictive biomarkers for coronary artery disease. *Clin Epigenetics*. 2020 Jan 21;12(1):17. DOI: 10.1186/s13148-020-0810-2
  25. Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, Breitling LP, Holleczer B, Schöttker B, Brenner H. F2RL3 methylation in blood DNA is a strong predictor of mortality. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug;43(4):1215-25. DOI: 10.1093/ije/dyu006
  26. Indumathi B, Oruganti SS, Naushad SM, Kutala VK. Probing the epigenetic signatures in subjects with coronary artery disease. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(9): 6693–6703. DOI: 10.1007/s11033-020-05723-w
  27. Westerman K, Sebastiani P, Jacques P et al. DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure. *Clin Epigenet*. 2019;11:142. DOI: 10.1186/s13148-019-0705-2
  28. Kurdستاني SK. Histone modifications in cancer biology and prognosis. *Prog Drug Res*. 2011;67:91-106. DOI: 10.1007/978-3-7643-8989-5\_5
  29. Sims RJ 3rd, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends Genet*. 2003 Nov;19(11):629-39. DOI: 10.1016/j.tig.2003.09.007
  30. Bártová E, Krejčí J, Harnicarová A, Galiová G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J. Histochem Cytochem*. 2008 Aug;56(8):711-21. DOI: 10.1369/jhc.2008.951251
  31. Ruthenburg AJ, Li H, Patel DJ, Allis CD. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Dec;8(12):983-94. DOI: 10.1038/nrm2298
  32. Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, Thorne AW, Crane-Robinson C, Kouzarides T. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem*. 2005 May; 6:280(18):17732-6. DOI: 10.1074/jbc.M500796200
  33. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister A, Schneider R. Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function. *Nat. Rev. Genet. Nat Rev Genet*. 2022 Sep;23(9):563-580. DOI: 10.1038/s41576-022-00468-7
  34. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, Cordeddu L, Haider S, Down T, Siggins L, Vujic A, Simeoni I, Penkett C, Goddard M, Lio P, Bennett MR, Foo RS. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2411-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040071
  35. Haas J, Frese KS, Park YJ, Keller A, Vogel B, Lindroth AM, Weichenhan D, Franke J, Fischer S, Bauer A, Marquart S, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Köhler D, Wolf NM, Hassel S, Nietsch R, Wieland T, Ehlermann P, Schultz JH, Dösch A, Mereles D, Hardt S, Backs J, Hoheisel JD, Plass C, Katus HA, Meder B. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med*. 2013 Mar;5(3):413-29. DOI: 10.1002/emmm.201201553
  36. M J Li, Chang C, Wang X H, Wang J, Liang Y, Zhu Q. Levels of histone H3 acetylation in peripheral blood mononuclear cells of acute cerebral infarction patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Jul 17;98(27):2184-2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.27.012
  37. Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, Lin S, Tai SC, D'Abreo C, Marsden PA. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J Biol Chem*. 2005 Jul 1;280(26):24824-38. DOI: 10.1074/jbc.M502115200
  38. Ohtani K, Vlachojannis GJ, Koyanagi M, Boeckel JN, Urbich C, Farcas R, Bonig H, Marquez VE, Zeiher AM, Dimmeler S. Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2011 Nov 11;109(11):1219-29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247304
  39. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 25;17(4):451. DOI: 10.3390/ijms17040451
  40. Cho H-M, Lee D-Y, Kim HY et al. Upregulation of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1 via histone modification in the aortas of angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 2012;35:819–824. DOI: 10.1038/hr.2012.37
  41. Shi Y, Zhang H, Huang S et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7:200. DOI: 10.1038/s41392-022-01055-2
  42. Wang F, Long G, Zhao C, Li H, Chaugai S, Wang Y, Chen C, Wang DW. Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis. *J Transl Med*. 2013 Sep 23;11:222. DOI: 10.1186/1479-5876-11-222
  43. Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H et al. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sciences*. 2018;215:170–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.016
  44. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2010;107(5):677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
  45. Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nature Medicine*. 2013;19(7):892–900. DOI: 10.1038/nm.3200
  46. Sun HX, Zeng DY, Li RT, Pang RP, Yang H, Hu YL, Zhang Q, Jiang Y, Huang LY, Tang YB, Yan GJ, Zhou JG. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1407-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
  47. Joris V, Gomez EL, Menchi L, Lobysheva I, Di Mauro V, Esfahani H, Condorelli G, Balligand JL, Catalucci D, Dessy C. MicroRNA-199a-3p and MicroRNA-199a-5p Take Part to a Redundant Network of Regulation of the NOS (NO Synthase)/NO Pathway in the Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Oct;38(10):2345-2357. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311145
  48. Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕПРОПОРЦИОНАЛЬНО ВЫСОКОЙ МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**ШАМКИНА АЙГУЛЬ РОБЕРТОВНА**, ORCID ID: 0009-0001-3495-4713, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С. С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: schamkina.aigul@yandex.ru

**АХМЕТЗЯНОВА АЙГУЛЬ ИЛДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2724-5115, врач-терапевт участковый ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М. Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: aigul\_akh@bk.ru

**ГАЗИЕВ АЙРАТ РИФОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0008-7473-7642, канд. мед. наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; директор ООО Многопрофильный медицинский центр «Доктор Панда», Россия, 42087, Казань, ул. Карбышева, 50, e-mail: ayrat2003@mail.ru

**МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С. С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Согласно концепции «непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка», предложенной G. de Simone и соавт. (1998), увеличение массы миокарда левого желудочка в некоторых случаях происходит неадекватно гемодинамической нагрузке повышенным артериальным давлением. Изучение распространенности и взаимосвязей непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка продолжает сохранять свою актуальность и по настоящее время, что обусловлено повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий среди лиц, имеющих её, и при этом вне зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка. **Цель исследования.** Провести анализ данных научной медицинской литературы, полученных в результате изучения распространенности непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка среди пациентов с различными заболеваниями. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ научных данных отечественной и зарубежной медицинской литературы в электронных базах PubMed Medline, e-Library за период 1998-2023 гг. **Результаты и обсуждение.** В исследованиях, посвященных изучению вопроса распространенности непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка, преимущественно представлены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Распространенность диспропорционально высокой массы миокарда левого желудочка среди пациентов с артериальной гипертензией варьирует довольно в широком диапазоне – от 9% до 82,4%; при этом были обнаружены гендерные и расовые различия. Также она часто встречается среди пациентов с ишемической болезнью сердца, стенозом устья аорты, хронической болезнью почек, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 2 типа, первичным альдостеронизмом. Оказалось, что частота встречаемости аномально высокой массы миокарда левого желудочка имеет тенденцию к повышению при сочетании хронической болезни почек и сахарного диабета 2 типа. **Заключение.** С целью более глубокого изучения вклада непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка в неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз необходимы дальнейшие исследования в этой области, в том числе и в изучении вопроса её распространенности среди пациентов с различной патологией, как изолированной, так и сочетанной.

**Ключевые слова:** обзор, непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка, распространенность, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

**Для ссылки.** Шамкина А.Р., Ахметзянова А.И., Газиев А.Р., Макаров М.А. Распространенность непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка среди пациентов с различными заболеваниями // Вестник современной клинической медицины. - 2023. - Т.16 (6). - С. 130-140. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).130-140.

## PREVALENCE OF INAPPROPRIATE LEFT VENTRICULAR MASS IN PATIENTS WITH VARIOUS DISEASES

**SHAMKINA AYGUL R.**, ORCID ID: 0009-0001-3495-4713; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine named after Professor S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: schamkina.aigul@yandex.ru

**AKHMETZIANOVA AIGUL I.**, ORCID ID: 0000-0003-2724-5115, General Practitioner at the Department of Primary, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov; 54 Chuiikov str., 420103 Kazan, Russia; e-mail: aigul\_akh@bk.ru

**GAZIEV AIRAT R.**, ORCID ID: 0009-0008-7473-7642, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Medical Biology and Genetics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Director of the Multidisciplinary Medical Center "Doctor Panda" LLC, 50 Karbyshv str., 420087 Kazan, Russia; e-mail: ayrat2003@mail.ru

**MAKAROV MAXIM A.**, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Professor S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** According to the inappropriate left ventricular mass concept proposed by G. de Simone et al. (1998), in some cases, an increment in the left ventricular myocardium mass occurs inadequately to the hemodynamic load of high blood pressure. Studying the prevalence and interrelation of disproportionately high left ventricular myocardial



mass continues to remain topical to the present, due to the increased risk of cardiovascular events among affected people, and at the same time independently of the presence of left ventricular hypertrophy. **Aim.** To analyze the scientific medical literature data obtained in studying the prevalence of disproportionately high left ventricular myocardial mass in patients with different diseases. **Materials and Methods.** We reviewed and analyzed the scientific results from national and foreign medical literature in electronic databases PubMed, Medline, and eLibrary over the years 1998-2023. **Results and Discussion.** Research papers dealing with studying the prevalence of disproportionately high left ventricular myocardial mass mainly present patients with cardiovascular diseases. Prevalence of disproportionately high left ventricular myocardial mass in patients with arterial hypertension varies quite widely, from 9% to 82,4%; at the same time, gender and racial differences were found. It is also common in patients with coronary heart disease, aortic stenosis, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, type 2 diabetes mellitus, and primary aldosteronism. It turned out that the frequency of abnormally high left ventricular myocardial mass tends to increase in cases with a combination of chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. **Conclusions.** To thoroughly study how disproportionately high left ventricular myocardial mass contributes to bad cardiovascular prognosis, further research is needed in this theme, including studying its prevalence in patients with different diseases, both isolated and combined.

**Keywords:** review, inappropriate left ventricular mass, prevalence, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

**For reference:** Shamkina AR, Akhmetzianova AI, Gaziev AR, Makarov MA. Prevalence of inappropriate left ventricular mass in patients with various diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6):130-140. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).130-140.

**Введение.** Четверть века назад группа итальянских исследователей предложила концепцию «непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка» (inappropriate left ventricular mass, disproportionately high left ventricular mass), в соответствии с которой увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в некоторых случаях происходит неадекватно гемодинамической нагрузке повышенным артериальным давлением (АД) [1]. Согласно этой концепции, соответствие ММЛЖ гемодинамическим потребностям можно оценить при сравнении фактической (наблюдаемой) и должной (предполагаемой) ММЛЖ. В формуле для расчета должной ММЛЖ (дММЛЖ), полученной авторами концепции на основании анализа клинико-инструментальных показателей 393 участников в возрасте 18-85 лет с нормальным индексом массы тела и нормальным АД, учитывались уровень систолического АД в конце эхокардиографического исследования (Эхо-КГ-САД), ударный объем (УО) сердца, рост пациента и его пол:  $дММЛЖ = 55,37 + 6,64 \times \text{рост, м}^{2,7} + 0,64 \times \text{УН} - 18,07 \times \text{коэффициент пола}$ ; где УН (ударная нагрузка) =  $\text{Эхо-КГ-САД} \times \text{УО} \times 0,0144$ ; коэффициент пола принимался для мужчин – 1, для женщин – 2.

Для того чтобы определить, является ли ММЛЖ пропорциональной (соответствующей) уровню АД, авторы концепции предложили рассчитывать коэффициент диспропорциональности как соотношение (выраженное в процентах) фактической и должной ММЛЖ. ММЛЖ считали пропорциональной при значении коэффициента диспропорциональности в пределах 73–128%, непропорционально низкой – менее 73%, непропорционально высокой – более 128%. При значениях коэффициента диспропорциональности в пределах 128–155,9% непропорционально высокую (НВ) ММЛЖ определяли как слабо выраженную, в пределах 156–183,9% – умеренно выраженную, 184% и более – сильно выраженную.

Несмотря на имеющиеся разногласия по поводу этой концепции [2], большинство ученых придерживаются мнения о том, что она позволяет разграничить адаптивную (так называемую «при-

способительную») и дезадаптивную (аномальную) ГЛЖ (рис. 1). Необходимо отметить, что увеличение ММЛЖ, не соответствующее антропометрическим показателям и полу пациента, может происходить как в присутствии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), так и в её отсутствие.

Изучение распространенности и взаимосвязей аномально высокой ММЛЖ продолжает сохранять свою актуальность и по настоящее время, что обусловлено повышением риска развития сердечно-сосудистых событий среди лиц, имеющих её, независимо от наличия электрокардиографических и/или эхокардиографических признаков ГЛЖ [3-18]. При этом структурная значимость НВ ММЛЖ как важного прогностического фактора кардиоваскулярных событий до сих пор остается неясной.

**Цель исследования.** Провести поиск научной медицинской литературы, анализ данных, полученных в результате изучения распространенности непропорционально высокой ММЛЖ среди пациентов с различными заболеваниями.

**Материал и методы.** Проведен обзор и анализ научных данных отечественной и зарубежной медицинской литературы в электронных базах PubMed Medline, e-Library за период с 1998 года по 2023 год с использованием ключевых слов «непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка», «диспропорциональная масса миокарда левого желудочка». Анализу подвергали полнотекстовые статьи и абстракты статей, соответствующих исследуемой проблеме. При выборе наиболее подходящих публикаций поиск литературы также производили в списках «Похожие статьи», рекомендованные непосредственно на указанных сайтах.

#### **Результаты и обсуждение.**

На сегодня распространенность неадекватно высокой ММЛЖ изучена преимущественно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5, 7, 8, 14-40].

Реже встречаются работы по изучению этого же вопроса у пациентов с другими заболеваниями [31, 41-48], а также у беременных с гипертензивными расстройствами [49, 50, 51].

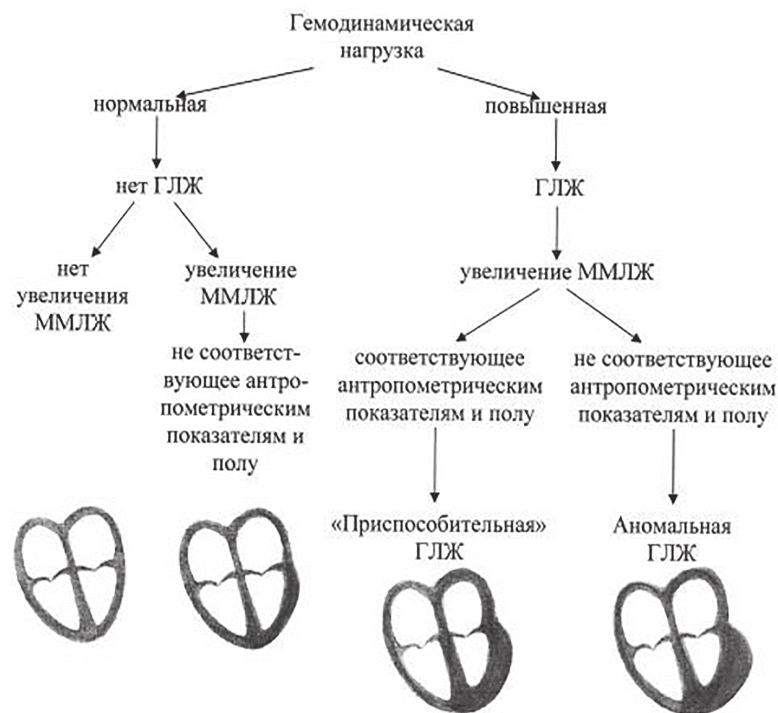


Рисунок 1. Схема развития «приспособительной» и аномальной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

Figure 1. Scheme of the development of “adaptive” and abnormal left ventricular hypertrophy (LVH) in response to increased hemodynamic load

НВ ММЛЖ и сердечно-сосудистые заболевания  
В клинических исследованиях по изучению распространенности избыточной ММЛЖ, не соответствующей гемодинамическим потребностям, при сердечно-сосудистых заболеваниях представлены пациенты с эссенциальной АГ [5, 7, 12, 14, 15, 16, 19-30, 34-39], ишемической болезнью сердца [16] и пороками сердца [8, 27, 33, 40]; при этом преимущественно широкого возрастного диапазона и в смешанных группах по полу.

По данным разных авторов, распространенность НВ ММЛЖ среди пациентов с АГ варьирует довольно в большом диапазоне - от 9% до 82,4% [5, 7, 12, 14, 15, 16, 19-30, 34-39].

При этом было обнаружено, что диспропорционально высокая ММЛЖ может встречаться не только среди пациентов с АГ, но и среди лиц с АД < 140/90 мм рт.ст. [12, 14, 32, 36], в том числе и среди лиц с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) [12, 14].

Столь существенный разброс частоты встречаемости НВ ММЛЖ среди пациентов с АГ может быть обусловлен разными причинами.

Во-первых, как отмечают Задорожная М.П. и Разумов В.В. (2015), при измерении (фактической) ММЛЖ исследователи сталкиваются с многофакторностью, оказывающей на неё влияние [52]. Это и зависимость ММЛЖ от размеров тела, и возможность лишь адаптивного увеличения ММЛЖ, например, при физической активности. Также имеет место и разная чувствительность инструментальных методов определения ММЛЖ. Так, некоторые авторы

склоняются к большей чувствительности измерения методом магнитно-резонансной томографии [52, 53].

Во-вторых, в настоящее время для расчета фактической ММЛЖ, входящей как в формулу расчета индекса ММЛЖ с целью последующего выявления ГЛЖ, так и в формулу расчета коэффициента диспропорциональности ММЛЖ, исследователями и врачами-клиницистами используются разные подходы.

Чаще применяются формулы по ASE-методу (первоначально формула была предложена В.Л. Troy и соавт. (1972) [55], а затем модифицирована R.V. Devereux и соавт. (1986) [56]) и PennConvention [57]; реже - формула L. Teicholz [58]. В этих формулах используются 3 эхокардиографических параметра: толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы и конечно-диастолический размер левого желудочка (Табл. 1).

Наибольшие величины фактической ММЛЖ при утолщении стенок левого желудочка ожидаются при использовании формулы PennConvention, а наименьшие – при использовании формулы L. Teicholz. Величины фактической ММЛЖ, рассчитанные по формуле ASE, занимают промежуточное значение. Различия между величинами ММЛЖ, рассчитанными по разным формулам, увеличиваются по мере увеличения толщины стенок левого желудочка. Несколько иная ситуация наблюдается в случае последовательного увеличения размеров полости левого желудочка на 2 мм. Наиболее высокие значения ММЛЖ в зависимости от увеличения раз-

## Формулы расчета фактической массы миокарда левого желудочка

Table 1

## Formulas for calculating the actual mass of the left ventricular myocardium

№ п/п	Методика	Формула	Авторы	Литературная ссылка
	Penn Convention	$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6$	Devereux R.B., Reichek N. (1977)	[57]
	ASE	$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\}] + 0,6$	Devereux R.B. и соавт. (1986)	[56]
	По L. Teicholz	$\text{ММЛЖ} = 1,05 \times \{[(7 \times (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3) / (2,4 + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР}) - (7 \times \text{КДР}^3) / (2,4 + \text{КДР})]\}$	Schiller N.B. и соавт. (1989)	[58]

*Примечание:* ASE - American Society of Echocardiography, ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней (нижнелатеральной) стенки левого желудочка в конце диастолы.

меров полости левого желудочка обнаруживаются при использовании формулы L. Teicholz, а наиболее низкие – при использовании формулы ASE. В то же время величины ММЛЖ, полученные при применении формулы PennConvention, оказываются более чувствительными к прогрессивному нарастанию конечно-диастолического размера левого желудочка [59].

В-третьих, не исключается, что в некоторых исследованиях высокая распространенность НВ ММЛЖ среди пациентов с АГ может быть связана с более высокими средними значениями индекса массы тела (ИМТ). Избыточная масса тела и ожирение являются важными детерминантами неадекватно высокой ММЛЖ [3, 12, 14, 19, 28].

Так, по результатам исследования, включавшего 170 пациентов (70 мужчин и 100 женщин; средний возраст – 57,6±5,9 года) с ранее не леченной или нерегулярно леченной АГ, верифицированной суточным мониторингом АД, с избыточной массой тела и ожирением (средний ИМТ 29,9±0,4 кг/м<sup>2</sup>), частота встречаемости НВ ММЛЖ оказалась очень высокой - 82,4% случаев (140 пациентов) [28]. Как было отражено в методах этого исследования, фактическую ММЛЖ авторы рассчитывали в двухмерном режиме по Devereux и Reichek (1986) в соответствии с Penn-convention. (Однако в действительности приведенная формула соответствует формуле ASE).

Тем не менее по результатам другого исследования, включавшего 185 пациентов с АГ (средний возраст – 56±11 лет; 60% мужчин, 29% темнокожих) и также с избыточной массой тела и ожирением (средний ИМТ 30,3±4,1 кг/м<sup>2</sup>), доля лиц с неадекватно высокой ММЛЖ среди пациентов с АГ составила только 9% (16 пациентов) [19]. Фактическая ММЛЖ авторами этого исследования рассчитывалась скорректированным методом ASE и индексировалась для роста или площади поверхности тела.

Авторы ретроспективного перекрестного исследования [32] проанализировали клинические данные 361 пациента в возрасте старше 45 лет с нормальным средним ИМТ [52 нормотензивных лиц (средний ИМТ 23,9±3,1 кг/м<sup>2</sup>) и 309 пациентов с АГ

с нормальной и избыточной массой тела (средний ИМТ 24,6±3,6 кг/м<sup>2</sup>). Фактическая ММЛЖ рассчитывалась также по формуле ASE. Обнаружено, что диспропорционально высокая ММЛЖ у пациентов с АГ встречалась в 17,2% случаев (53 пациента).

В исследовании [21], включавшем 1513 пациентов с АГ обоего пола в возрасте старше 55 лет, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний, авторами были получены результаты, схожие с предыдущими - 15% случаев (229 пациентов). При этом распространенность несоответствующей ММЛЖ была низкой среди субъектов с нормальной массой тела - 4,2% случаев (8 из 191 пациента), и она прогрессивно повышалась у лиц с избыточной массой тела - 12,2% случаев (56 из 459 пациентов), у лиц с ожирением I степени - 14,4% (60 из 417 пациентов), II степени - 21,5% случаев (53 из 246 пациентов) и III степени - 26,0% случаев (52 из 200 пациентов) (все  $p < 0,0001$ ).

В некоторые исследования по изучению распространенности НВ ММЛЖ среди пациентов с АГ были включены участники только одного пола [12, 14, 15, 29], или определенного возрастного диапазона [5, 12, 14, 15, 29], или с учетом расовой и этнической принадлежности [5, 19, 21, 32]. При этом были продемонстрированы гендерные [28, 32] и расовые различия [19].

Так, в работе [29] с целью изучения структурно-функциональных характеристик миокарда, в том числе показателей фиброза миокарда по данным эхокардиографии у мужчин с различным уровнем АД были обследованы 215 мужчин в возрасте 18–25 лет (средний возраст – 21,1±0,1 года) с анамнезом повышенного АД при случайных измерениях. Фенотип АД (нормотония, устойчивая АГ, неустойчивая АГ) определяли на основании многократного измерения клинического АД и суточного мониторинга АД. Обнаружено, что среди лиц с устойчивой АГ частота встречаемости диспропорционально высокой ММЛЖ составила 16,1% случаев (35 участников).

По результатам исследований, включавших только женщин, в группе пациенток с АГ аномально повышенная ММЛЖ встречалась в 62,8% случаев (у 44 из 66 участниц) среди женщин репродуктивного

возраста [12] и более часто - в 81,2% случаев (у 65 из 80 участниц) - среди женщин климактерического периода [14].

В нескольких работах сообщается о распространенности НВ ММЛЖ у пациентов с АГ среди представителей европеоидной, азиатской и негроидной расы. В итальянское мультицентровое проспективное исследование MAVI (средняя длительность наблюдения -  $35 \pm 11$  месяцев) были включены 1019 представителей европеоидной расы с АГ [627 женщин (24% с ожирением), 392 мужчины (17% с ожирением)] в возрасте старше 50 лет, не имевших кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета 1 типа. По результатам этого исследования, как указывают его авторы, аномально высокая ММЛЖ была обнаружена в 37% случаев (у 322 пациентов) [5]. Однако по результатам мультиэтнического популяционного исследования HyperGEN [21], включавшего афро-американцев и лиц европеоидной расы, и корейского исследования [32], включавшего представителей азиатской расы, диспропорционально высокая ММЛЖ встречалась почти в 2,5 раза реже - в 15% случаев и 17,2% случаев соответственно. Также было обнаружено, что по сравнению с лицами, имеющими пропорциональную ММЛЖ, среди лиц с НВ ММЛЖ у пациентов с АГ доля представителей негроидной расы статистически ( $p < 0,05$ ) была больше, чем доля представителей европеоидной расы [19, 21].

Оказалось, что в группе лиц, имеющих НВ ММЛЖ, среди пациентов с АГ в процентном соотношении доля женщин значительно превалирует над долей мужчин: в частности, по данным deSimoneG и соавт. (2004) - 76% против 24% [21], по данным Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2008) - 64,3% против 35,7% [28]. По мнению последних авторов, это различие может быть связано с тем, что коэффициент пола непосредственно входит в формулу расчёта должной ММЛЖ [28].

Распространенность диспропорционально высокой ММЛЖ в зависимости от степени её выраженности среди пациентов с АГ колеблется мало как в смешанных группах [28, 39], так и в однородных группах по полу [12, 15]. В частности, по данным Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2008), среди пациентов с АГ в группе мужчин и женщин слабо выраженная степень НВ ММЛЖ встречалась в 31,2% случаев, умеренно выраженная - в 28,8% случаев, сильно выраженная - в 22,4% случаев [28]; по данным М. П. Задорожной и В.В. Разумова (2016) - в 36,8%; 12,3%; 8,5% случаев соответственно [39]. Среди пациенток с АГ слабо, умеренно и сильно выраженная степени НВ ММЛЖ были выявлены: у женщин репродуктивного возраста - в 56,8%, 29,5%, 13,6% случаев соответственно [12]; климактерического периода - в 40%, 28,8%, 12,5% случаев соответственно [15].

Показано, что по мере нарастания тяжести (степени) АГ нарастает и степень выраженности диспропорциональной ММЛЖ: так, начиная с АГ II стадии, встречается умеренная и выраженная степень непропорционально высокой ММЛЖ [39].

Некоторыми исследователями была изучена частота встречаемости избыточной ММЛЖ среди

пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка [29, 38]. В группе лиц, имевших сочетание ГЛЖ и концентрического ремоделирования левого желудочка, аномально высокая ММЛЖ была выявлена в 20,8% случаев [29]. Концентрический вариант ремоделирования левого желудочка, нарушение диастолического наполнения и субклиническое снижение систолической функции левого желудочка у пациентов с диспропорциональной ММЛЖ представляет собой сочетание структурно-функциональных изменений, потенциально приводящих к сердечной недостаточности [6].

Авторы работы [38] проанализировали гендерные особенности распространенности НВ ММЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от степени выраженности ГЛЖ и типа ремоделирования левого желудочка. По результатам этого исследования, включавшего 23 здоровых добровольца и 131 пациента с гипертонической болезнью I-III стадий, было установлено, что НВ ММЛЖ встречается у пациентов при различных степенях ГЛЖ независимо от пола. Анализ показателей при разных типах ремоделирования левого желудочка выявил достоверное различие распределения НВ ММЛЖ только при эксцентрическом типе ГЛЖ ( $\chi^2 = 10,07$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,05$ ), представленной у мужчин сильно выраженной степенью НВ ММЛЖ (60% против 27% у женщин), у женщин - её слабой и умеренной степенями (92,8%). Как заключили авторы проведенного исследования, выявленная приоритетная представленность сильно выраженной степени НВ ММЛЖ при значительной степени выраженности ГЛЖ и эксцентрическом типе ГЛЖ среди мужчин позволяет предположить о большей роли негемодинамических факторов в процессах выраженного структурного изменения левого желудочка у мужчин, нежели у женщин, имевших преобладание слабо и умеренно выраженной непропорциональности при данных видах структурной перестройки левого желудочка.

В исследовании [35], включавшем 115 молодых пациентов с выявленной АГ, была проведена оценка клинической значимости феномена, заключающегося в том, что неадекватное подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после постуральных проб может оказывать неблагоприятное воздействие на структуру и функцию сердца. Обнаружено, что частота встречаемости НВ ММЛЖ была выше среди лиц без клиностатической супрессии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В немногих работах была изучена частота встречаемости НВ ММЛЖ среди пациентов с пороками сердца, в частности с аортальным стенозом [8, 27, 33, 40], в том числе с учетом степени его выраженности [8, 33, 40]. Пороки клапанов сердца способствуют изменению гемодинамики в сердце и крупных сосудах, а также компенсаторному ремоделированию сердца. Показано, что наличие НВ ММЛЖ ассоциируется с ухудшением течения аортального стеноза, а также с повышенной смертностью после протезирования аортального клапана [8, 18].

По результатам исследования [27] частота встречаемости НВ ММЛЖ у пациентов со стенозом устья аорты составила 24% (24 из 100 пациентов); при

этом по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ [27,5% (55 из 200 пациентов)] она статистически не различалась ( $p>0,05$ ), несмотря на то, что, как отмечают авторы проведенного исследования, при стенозе устья аорты и эссенциальной АГ имеют место разные условия гемодинамической нагрузки на левый желудочек.

Авторы исследования [33] проанализировали исходные эхокардиографические параметры у 1614 пациентов с бессимптомным стенозом устья аорты легкой и средней степени, включенных в исследование *Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis study*. По данным авторов этой работы, диспропорционально высокая ММЛЖ была выявлена в 16,6% случаев (у 268 пациентов); при этом она не была связана с тяжестью стеноза устья аорты или наличием АГ. Как заключили авторы этого исследования, НВ ММЛЖ у пациентов с клапанными пороками не является компенсаторным механизмом при изменении гемодинамики; скорее всего, наличие пропорциональной и непропорциональной ММЛЖ связано с другими причинами.

По результатам проспективного исследования [8], исходно включавшего 218 участников с бессимптомным выраженным аортальным стенозом, в конце наблюдения (в среднем  $22\pm 13$  месяцев) было установлено, что среди 209 участников (средний возраст  $-75\pm 11$  лет) распространенность неадекватно повышенной ММЛЖ оказалась высокой - 57,9% (121 пациент).

В отличие от результатов предыдущего исследования, в другом проспективном исследовании (средняя длительность наблюдения -  $4,5\pm 4,1$  года), проведенного Chew N.W.S. и соавт. (2021), частота встречаемости НВ ММЛЖ у пациентов с выраженным аортальным стенозом была почти в 3,7 раза реже - 15,8% случаев (188 из 1188 пациентов) [40].

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца, как было показано в единственной работе, НВ ММЛЖ может встречаться также часто. По результатам исследования, включавшего 1515 пациентов со стенокардией и нормальной фракцией выброса левого желудочка, она была выявлена в 18,3% случаев (у 277 пациентов) [16].

**НВ ММЛЖ и гипертензивные нарушения при беременности**

Некоторые исследователи считают, что увеличение ММЛЖ выше заданного порога не всегда является патологией ввиду того, что существуют определенные нормальные физиологические состояния (например, беременность или спортивное сердце), при которых увеличение ММЛЖ представляет собой «соответствующий» и компенсаторный ответ на увеличение нагрузки на сердце, что не связано с повышенным сердечно-сосудистым риском [60, 61, 62].

Однако по данному поводу авторы немногих исследований, включавших беременных с различными формами АГ, а также женщин с осложненной беременностью в анамнезе, придерживаются иного мнения [49, 50, 51].

Так, в исследовании, проведенном Гасановой Б.М. и Полиной М.Л. (2019), 376 беременных женщин с хронической АГ (ХАГ) были разделены на две группы: 1-я группа (134 женщины) - с изолированной ХАГ и 2-я группа (242 женщины) - с развитием преэклампсии (ПЭ) на фоне ХАГ [49]. Обнаружено, что коэффициент диспропорциональности ММЛЖ более 128% встречался у беременных при развитии ПЭ на фоне ХАГ в 1,3 раза чаще, чем у беременных с изолированной ХАГ (60,9% против 33,3%).

В двух перекрестных одноцентровых исследованиях случай-контроль [50, 51] с целью выявления неадекватной ММЛЖ и расчета индекса механоэнергетической эффективности миокарда левого желудочка участницам была проведена эхокардиография как часть клинического обследования сердечно-сосудистой системы в послеродовой период после осложненной беременности от 6 месяцев до 4 лет после родов.

В одном исследовании, проведенном Orabona R. и соавт. (2019), авторы выбрали 30 женщин с ранней ПЭ в анамнезе, 30 с поздней ПЭ в анамнезе и 30 здоровых женщин (контрольная группа) [50]. Обнаружено, что в группе женщин с ранней ПЭ в анамнезе избыточная ММЛЖ присутствовала значительно чаще, чем в контрольной группе. ММЛЖ была неадекватно высокой в 52% случаев у женщин с ранней ПЭ в анамнезе и в 17% случаев у женщин с поздней ПЭ в анамнезе.

В другое исследование, проведенное Sciatti E. и соавт. (2022), были включены женщины с нормотензивным HELLP-синдромом в анамнезе (32 женщины), с тромбоэмболией ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и без HELLP-синдрома (59 женщин) и с ТЭЛА в сочетании с HELLP-синдромом (101 женщина) [51]. HELLP-синдром, являющийся осложнением тяжелой ПЭ, характеризуется гемолизом, повышением печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и тромбоцитопенией [63]. HELLP-синдром возникает у 4-12% женщин с тяжелой ПЭ и является потенциально смертельным её осложнением (тяжелая коагулопатия, некроз и разрыв печени, кровоизлияние в мозг) [64]. По результатам этого исследования доля женщин с неадекватно высокой ММЛЖ составила почти одну треть в группе женщин с нормотензивным HELLP-синдромом в анамнезе и почти половину в группах женщин, имевших ПЭ с HELLP-синдромом или без него; при этом достоверные различия между группами не обнаружены ( $p>0,05$ ) [51]. Как заключили авторы проведенного исследования, НВ ММЛЖ, выявленная у женщин с HELLP-синдромом в анамнезе независимо от наличия/отсутствия ПЭ в первые 4 года после родов, может частично объяснить повышенный сердечно-сосудистый риск у этих женщин по сравнению с женской популяцией в целом.

**НВ ММЛЖ и болезни органов пищеварения**

На сегодня в литературе имеет место упоминание о единственной работе, посвященной изучению распространенности НВ ММЛЖ при болезнях органов пищеварения. Тем не менее, результаты этой работы, получились довольно неожиданными

и могут представлять интерес для дальнейшего обсуждения.

В частности, в исследовании случай-контроль [41] 70 пациентам с циррозом печени были проведены стандартная доплер-эхокардиография с целью скрининговой оценки для трансплантации печени и последующее сравнение с 70 здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту и полу (контрольная группа). Обнаружено, что цирроз печени ассоциируется с патологией геометрии и функции сердца, в том числе и с диспропорционально высокой ММЛЖ. При этом среди пациентов с циррозом печени распространенность несоответствующей ММЛЖ была достоверно ( $p < 0,05$ ) почти в 3 раза выше, чем среди лиц контрольной группы (27,7% против 10,0%).

**НВ ММЛЖ и болезни мочевыделительной системы**

Исследования по изучению взаимосвязей НВ ММЛЖ, в том числе и её распространенности, при заболеваниях мочевыделительной системы, в частности при болезнях почек, немногочисленны [31, 42, 43, 44].

Так, по результатам исследования, включавшего 293 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) в сочетании с симптоматической АГ (1-я группа), 289 пациентов с эссенциальной АГ и нормальной функцией почек (2-я группа), было установлено, что частота встречаемости НВ ММЛЖ у пациентов 1-й группы была статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) в 1,7 раза выше, чем у пациентов 2-й группы (52,6% против 30,5%) [31].

В другом исследовании, включавшем 485 пациентов с ХБП 3–5 стадии, авторами была выявлена существенная тенденция к пошаговому повышению частоты НВ ММЛЖ ( $p = 0,003$ ) и коэффициента диспропорциональности ММЛЖ ( $p < 0,001$ ) в соответствии со стадиями ХБП [42].

В исследование, проведенное Chiu\_T.-H. и соавт. (2020), были включены 418 пациентов с ХБП, не получавших диализ (средний возраст  $65,8 \pm 12,7$  года, 230 мужчин и 188 женщин) [44]. Авторы этого исследования проанализировали эхокардиографические параметры участников в зависимости от содержания мочевой кислоты в сыворотке. Для разделения пациентов на две группы авторами были использованы медианные значения сывороточной мочевой кислоты по полу (для мужчин -7,3 мг/дл; для женщин -6,7 мг/дл). В частности, было обнаружено, что отношение наблюдаемая/прогнозируемая ММЛЖ более 128% чаще встречается в группе пациентов с высокими значениями мочевой кислоты в сыворотке по сравнению с группой пациентов, имевших её низкие значения (74,1% против 64,1%;  $p = 0,026$ ).

Некоторыми авторами была изучена частота встречаемости патологических параметров эхокардиографического исследования, в том числе и НВ ММЛЖ, среди пациентов с заболеваниями почек в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. По результатам исследования [43], включавшего 356 преддиализных пациентов с ХБП 3–5-й стадии (средний возраст  $66,3 \pm 12,2$  года; 208 пациентов с СД 2 типа

и 148 пациентов без СД), было установлено, что среди пациентов с ХБП в сочетании с СД 2 типа отношение наблюдаемая/прогнозируемая ММЛЖ более 128% встречается чаще, чем среди пациентов с ХБП и без СД (69,5% против 56,7%;  $p = 0,015$ ). Авторы проведенного исследования предположили о том, что различные изменения гемодинамической и метаболической функции влияют на структуру и функцию сердца у пациентов с ХБП, а чрезмерное увеличение ММЛЖ, или «неадекватная ММЛЖ», которая была обнаружена у пациентов с ХБП, компенсирует эти изменения.

**НВ ММЛЖ и ревматические болезни**

Литературные данные о распространенности избыточной ММЛЖ при системных воспалительных заболеваниях крайне скудны. При этом в проведенных исследованиях представлены пациенты с ревматоидным артритом [45, 46].

На сегодня известно, что ревматоидный артрит является тем хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, при котором рано развивается атеросклероз, что в свою очередь может привести к развитию ССЗ и сердечной недостаточности. Как считают некоторые авторы, в связи с хроническим воспалительным статусом, специфическими нейrogормонами, прогрессированием артериальной жесткости, пациенты с ревматоидным артритом могут быть подвержены развитию чрезмерной ММЛЖ, которая диспропорциональна необходимой компенсации гемодинамической нагрузки на левый желудочек [46].

По результатам исследования случай-контроль [45], включавшего 89 здоровых людей и 89 пациентов с ревматоидным артритом и без явных ССЗ, было установлено, что аномальное увеличение ММЛЖ у пациентов с ревматоидным артритом встречается почти в 2,7 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами (18% против 6,7%). При этом продолжительность заболевания была независимо ( $p < 0,05$ ) связана с аномальным увеличением ММЛЖ, что, по мнению авторов этого исследования, предполагает патофизиологическую связь между хроническим воспалением и избыточной ММЛЖ.

Еще бóльшая частота встречаемости НВ ММЛЖ была выявлена авторами проспективного наблюдения случай-контроль [46], включавшего 235 здоровых добровольцев и 235 пациентов с ревматоидным артритом и без явных ССЗ (обе группы обследованных были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, распространенности АГ и сахарного диабета). Диспропорциональная ММЛЖ у пациентов с ревматоидным артритом и без явных ССЗ встречалась достоверно ( $p < 0,001$ ) в 4,3 раза чаще по сравнению с лицами контрольной группы (64% против 15%). При этом она ассоциировалась с систолической дисфункцией левого желудочка и концентрическим ремоделированием левого желудочка. На основании полученных результатов авторы проведенного исследования заключили о том, что ревматоидный артрит является тем состоянием, которое может тесно ассоциироваться с развитием неадекватно высокой ММЛЖ.

## НВ ММЛЖ и эндокринные заболевания

В немногих работах была изучена распространенность НВ ММЛЖ среди пациентов с эндокринной патологией, в частности, с СД 2 типа [43, 47] и первичным альдостеронизмом (синдром Конна) [48].

Так, по результатам исследования DYDA study (left ventricular DYsfunction in Diabetes study), включавшего 708 пациентов с СД 2 типа и без явных признаков заболеваний сердца (средний возраст -  $61 \pm 7$  лет, 57% с леченой АГ), диспропорциональная ММЛЖ была выявлена в 23% случаев (у 166 пациентов), при этом она не была связана с уровнем АД [47]. Также оказалось, что в группе лиц с НВ ММЛЖ среди пациентов с СД 2 типа доля женщин была преобладающей над долей мужчин [47].

Не исключается, что НВ ММЛЖ может отражать взаимодействие генетических и нейрогуморальных факторов в большей степени, чем АД, играющее существенную роль в миокардиальном росте. Первичный альдостеронизм представляет собой самостоятельную клиническую модель, которую можно использовать для оценки эффекта повышения содержания альдостерона как неотъемлемого и важного звена ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обеспечивающей регуляцию водно-солевого обмена и гемодинамики, на ММЛЖ. Авторами исследования случай-контроль [48] была проведена эхокардиография в двух группах участников: 1-я группа - 125 пациентов с первичным альдостеронизмом (54 женщины; гиперплазия надпочечников у 73 пациентов и аденома надпочечников у 52 пациентов); 2-я группа - 125 пациентов с эссенциальной АГ (обе группы пациентов не различались по возрасту, полу и уровню АД), - с целью выявления несоответственно высокой ММЛЖ. Обнаружено, что среди пациентов с первичным альдостеронизмом частота встречаемости НВ ММЛЖ была выше, чем среди пациентов с эссенциальной АГ; при этом как в присутствии ГЛЖ (70% против 44%;  $p=0,02$ ), так и в её отсутствие (17% против 9%;  $p=0,085$ ). На основании полученных результатов авторы этого исследования предположили о том, что повышение содержания альдостерона может способствовать увеличению ММЛЖ в большей степени, чем того требует гемодинамическая нагрузка.

Работы по изучению распространенности НВ ММЛЖ при заболеваниях других органов и систем (в частности, при болезнях органов дыхания, болезнях крови, нервной системы, новообразованиях и т. д.) на сегодня в доступной литературе не найдены.

**Заключение.** Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что увеличение массы миокарда левого желудочка, не соответствующее гемодинамической нагрузке повышенным АД, часто встречается среди пациентов с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стеноз устья аорты, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, сахарный диабет 2 типа, первичный альдостеронизм, что может частично объяснять повышенный кардиоваскулярный риск, в том числе в отдаленном периоде, у этих лиц по сравнению с популяцией в целом. При этом распространенность аномально увеличенной массы

миокарда левого желудочка среди пациентов с АГ может носить гендерные и расовые различия. Кроме того, частота её встречаемости имеет тенденцию к повышению при сочетании некоторых заболеваний (в частности, хронической болезни почек и сахарного диабета 2 типа).

С целью более глубокого изучения вклада непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка в неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз необходимы дальнейшие исследования в этой области, в том числе и в изучении вопроса её распространенности среди пациентов с различной патологией, как изолированной, так и сочетанной.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Simone G, Devereux RB, Kimball TR, et al. Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension*. 1998; 31(5): 1077-82. DOI: 10.1161/01.hyp.31.5.1077
2. Разумов В.В., Бондарев О.И., Задорожная М.П. Пролиферация кардиомиоцитов как забытый механизм ремоделирования сердца (аналитический обзор и собственные наблюдения) // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – №1. – С. 1268-1274. [Razumov VV, Bondarev OI, Zadorozhnaya MP. Proliferaciya kardiomiocitov kak zabytyj mekhanizm remodelirovaniya serdca (analiticheskij obzor i sobstvennye nablyudeniya). [The proliferation of cardialmyocytes as a forgotten mechanism of cardiac remodeling (analysis and own observations)]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015; 1: 1268-1274 (In Russ.)].
3. Celentano A, Palmieri V, di Esposito PN, et al. Inappropriate left ventricular mass in normotensive and hypertensive patients. *Am J Cardiol*. 2001; 87(3): 361-363. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01379-5
4. Mureddu GF, Pasanisi F, Palmieri V, et al. Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2001; 19(6): 1113-9. DOI: 10.1097/00004872-200106000-00017
5. De Simone G, Verdecchia P, Pede S, et al. Prognosis of inappropriate LV mass in hypertension. The MAVI study. *Hypertension*. 2002; 40(4): 470-476. DOI: 10.1161/01.hyp.0000034740.99323.8a
6. Palmieri V, Wactell K, Bella JN, et al. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2004; 18(6): 423-30. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001719
7. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49(5): 1077-83. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087320

8. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011; 97(4): 301-7. DOI: 10.1136/hrt.2010.192997
9. Cioffi G, Rossi A, Zoppini G, et al. Inappropriate left ventricular mass independently predicts cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2013; 168(5): 4953-4956. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.145
10. Chen SC, Chang JM, Liu WC, et al. The ratio of observed to predicted left ventricular mass is independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2012; 35(8): 832-838. DOI: 10.1038/hr.2012.40
11. Nardi E, Palermo A, Mulè G. Inappropriately high left ventricular mass: marker of very high cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease? *Hypertens Res*. 2012; 35(8): 800-801. DOI: 10.1038/hr.2012.64
12. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Гизятуллова Р.И. Стратификация риска осложнений у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка и степени ее выраженности // Практическая медицина. -2012. - №5 (60). -С.118-121. [Shamkina AR, Sadikova AR, Gizyatullova RI. Stratifikaciya riska oslozhnenij u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s arterial'noj gipertenziej v zavisimosti ot nalichiya neproporcional'no vy'sokoj massy' miokarda levogo zheludochka i stepeni ee vy'razhennosti [Stratification of risk of complications in women of reproductive age with arterial hypertension, depending on the presence of disproportionately to the high left ventricular mass and its degree of severity]. *Prakticheskaya medicina [Practice medicine]*. 2012. 5; 60: 118-121. (In Russ.)].
13. Шамкина А.Р. Ассоциация сердечно-сосудистого риска и непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 5. – С.129–134. [Shamkina AR. Associaciya serdechno-sosudistogo riska i neproporcional'no vy'sokoj massy' miokarda levogo zheludochka [Association of cardiovascular risk and inappropriately high left ventricular myocardial mass]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2018; 11 (5): 129-134. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).129-134
14. Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Гизятуллова Р.И. Сердечно-сосудистый риск и непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у женщин климактерического периода // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т.94, №3. – С.315–322. [Sadikova AR, Shamkina AR, Gizyatullova RI. Serdechno-sosudisty'j risk i neproporcional'no vy'sokaya massa miokarda levogo zheludochka u zhenshhin klimaktericheskogo perioda [Evaluation of total cardiovascular risk and inappropriately high left ventricular mass in menopausal women]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2014; 94 (3): 315-322. (In Russ.)].
15. Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Гизятуллова Р.И. Стратификация риска развития осложнений артериальной гипертензии у женщин климактерического периода в зависимости от степени выраженности непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка // Практическая медицина. – 2014. – Т. 82, № 6. – С.95–100. [Sadikova AR, Shamkina AR, Gizyatullova RI. Stratifikaciya riska razvitiya oslozhnenij arterial'noj gipertenzii u zhenshhin klimaktericheskogo perioda v zavisimosti ot stepeni vy'razhennosti neproporcional'no vy'sokoj massy' miokarda levogo zheludochka [Stratification of the risk of complications of arterial hypertension in menopausal women depending on the severity of disproportionately high left ventricular myocardial mass]. *Prakticheskaya medicina [Practice medicine]*. 2014. 82 (6): 95-100. (In Russ.)].
16. Huang BT, Peng Y, Liu W, et al. Inappropriate left ventricular mass and poor outcomes in patients with angina pectoris and normal ejection fraction. *Coron Artery Dis*. 2015; 26(2): 163-169. DOI: 10.1097/MCA.000000000000190
17. Anstey DE, Tanner RM, Booth JN, et al. Inappropriate Left Ventricular Mass and Cardiovascular Disease Events and Mortality in Blacks: The Jackson Heart Study. *Am Heart Assoc*. 2019; 8(16): e011897. DOI: 10.1161/JAHA.118.011897
18. Faganello G, Pagura L, Colliа D, et al. Prognostic value of echocardiographic evaluation of cardiac mechanics in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023; 39(3): 565-574. DOI:10.1007/s10554-022-02756-z
19. Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, et al. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension*. 1999; 34(5): 1032-1040. DOI: 10.1161/01.hyp.34.5.1032
20. Palmieri V, Okin PM, de Simone G, et al. Electrocardiographic characteristics and metabolic risk factors associated with inappropriately high left ventricular mass in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens*. 2007; 25(5): 1079-1085. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3280825638
21. De Simone G, Kitzman DW, Palmieri V, et al. Association of Inappropriate Left Ventricular Mass With Systolic and Diastolic Dysfunction. *Am J Hypertens*. 2004; 17(9): 828-833. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.04.008
22. Galderisi M, de Simone G, Cicala S, et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass. *J Hypertens*. 2003; 21(11): 2183-2188. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00029
23. Kozáková M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension*. 2003; 41(2): 224-229. DOI: 10.1161/01.hyp.0000049623.25854.b7
24. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Тигаг Ж.Г. Особенности клинических, метаболических, ЭхоКГ характеристик в зависимости от степени коэффициента диспропорциональности у больных АГ с МС // Медицинский журнал. Астана. – 2006. – №4. – С.144–148. [Moiseev VS, Kobalava ZhD, Safarova AF, Tigaj ZhG. Osobennosti klinicheskix, metabolicheskix, E'xokG charakteristik v zavisimosti ot stepeni koe'fficienta disproporcional'nosti u bol'ny'x AG s MS [Features of clinical, metabolic, ECHO CG characteristics depending on the degree of the coefficient of disproportionality in patients with hypertension with MS]. *Medicinskij zhurnal. Astana [Medical journal. Astana]*. 2006; 4: 144-148. (In Russ.)].
25. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2008; 52(3): 529-534. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114140
26. Mureddu GF, Cioffi G, Stefanelli C, Boccanelli A. Relationships of the appropriateness of left ventricular mass to left atrial size and function in arterial hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8(6): 445-452. DOI: 10.2459/01.JCM.0000269718.41059.62
27. Mureddu GF, Cioffi G, Stefanelli C, et al. Compensatory or inappropriate left ventricular mass in different models of left ventricular pressure overload: comparison between patients with aortic stenosis and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27(3): 642-649. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32831cec98



28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф., и др. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования // Кардиология. -2008. - №11. -С. 19–28. [Kobalava GD, Kotovskaya YV, Safarova AF, et al. Nproporcional'no vy'sokaya massa miokarda levogo zheludochka u bol'ny'x arterial'noj gipertoniej: klinicheskie associacii i osobennosti remodelirovaniya [Inappropriate high mass of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension: clinical associations and features of remodeling]. Kardiologiya [Cardiology]. 2008; 11: 19-28. (In Russ.)].
29. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф., Моисеев В.С. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка //Кардиология. – 2011. –№2.– С.34–39. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Safarova AF, Moiseev VS. E'xokardiograficheskaya ocenka fibroza miokarda u molody'x muzhchin s arterial'noj gipertoniej i razny'mi tipami remodelirovaniya levogo zheludochka [Echocardiographic assessment of myocardial fibrosis in young men with arterial hypertension and different types of left ventricular remodeling]. Kardiologiya [Cardiology]. 2011; 2: 34-39. (In Russ.)].
30. Lim YH, Lee JU, Kim KS, et al. Association between inappropriateness of left ventricular mass and left ventricular diastolic dysfunction: a study using the tissue Doppler parameter, e/e'. Korean Circ J. 2009; 39(4): 138-144. DOI: 10.4070/kcj.2009.39.4.138
31. Nardi E, Palermo A, Mulè G, et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. J Hypertens. 2009; 27(3): 633-641. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283220ecd
32. Kim BK, Lim YH, Lee HT, et al. Non-dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left ventricular mass in essential hypertensive patients. Korean Circ J. 2011; 41(4): 191-197. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.4.191
33. Cioffi G, de Simone G, Cramariuc D, et al. Inappropriately high left-ventricular mass in asymptomatic mild-moderate aortic stenosis. J Hypertens. 2012; 30(2): 421-428. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f0b00
34. Shemirani H, Hemmati R, Khosravi A, et al. Echocardiographic assessment of inappropriate left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in patients with diastolic dysfunction. J Res Med Sci. 2012; 17(2): 133-137.
35. Gregori M, Tocci G, Marra A, et al. Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction. Clin Res Cardiol. 2013; 102(10): 725-733. DOI: 10.1007/s00392-013-0585-y
36. Libhaber CD, Norton GR, Maseko MJ, et al. Relationship between inappropriate left ventricular hypertrophy and ejection fraction independent of absolute or indexed mass in a community sample of black African ancestry. J Hypertens. 2013; 31(1): 169-176. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835a8696
37. Задорожная М.П., Разумов В.В., Мандрова Р.Р. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка при гипертонической болезни и ее ассоциации со стадиями заболевания, гипертрофией миокарда левого желудочка и типами ремоделирования // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2014. - №3. -С.43-44. [Zadorozhnaya MP, Razumov VV, Mandrova RR. Nproporcional'no vy'sokaya massa miokarda levogo zheludochka pri gipertonicheskoj bolezni i ee associacii so stadiyami zabolevaniya, gipertrofiej miokarda levogo zheludochka i tipami remodelirovaniya [Inappropriate high mass of the left ventricular myocardium in hypertension and its association with disease stages, left ventricular hypertrophy and types of remodeling]. Kompleksny'e problemy' serdechno-sosudisty'x zabolevanij [Complex problems of cardiovascular diseases]. 2014; 3: 43-44. (In Russ.)].
38. Задорожная М.П., Разумов В.В., Сергеева Л.И. Гендерные особенности непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка в его ремоделировании при гипертонической болезни // Российский кардиологический журнал. -2015. - № 4. -С. 41-42. [Zadorozhnaya MP, Razumov VV, Sergeeva LI. Genderny'e osobennosti nproporcional'no vy'sokoj massy' miokarda levogo zheludochka v ego remodelirovanii pri gipertonicheskoj bolezni [Gender features of inappropriate high mass of the left ventricular myocardium in its remodeling in hypertension]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2015; 4: 41-42. (In Russ.)].
39. Задорожная М.П., Разумов В.В. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у лиц с артериальной гипертензией // Медицина в Кузбассе. -2016. -Т.15. -№3. -С. 50-56. [Zadorozhnaya MP, Razumov VV. Nproporcional'no vy'sokaya massa miokarda levogo zheludochka u licz s arterial'noj gipertoniej [Disproportionately high left ventricular myocardial mass in individuals with arterial hypertension]. Medicina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]. 2016; 3 (15): 50-56. (In Russ.)].
40. Chew NWS, Ngiam JN, Tan BY-Q, et al. Inadequately low left ventricular mass in patients with significant aortic stenosis predicts favourable prognostic outcomes. Int J Cardiovasc Imaging. 2021; 37(5): 1611-1619. DOI: 10.1007/s10554-020-02146-3
41. De Marco M, Chinal M, Romano C, et al. Increased left ventricular mass in pre-liver transplantation cirrhotic patients. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008; 9(2): 142-146. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3280c7c29c
42. Chen SC, Chang JM, Liu WC, et al. The ratio of observed to predicted left ventricular mass is independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. Hypertens Res. 2012; 35(8): 832-838. DOI: 10.1038/hr.2012.40
43. Wu P-Y, Huang J-C, Chen S-C, Chen L-I. Type 2 diabetes mellitus-related changes in left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease. Oncotarget. 2018; 9(18): 14661-14668. DOI:10.18632/oncotarget.24482
44. Chiu T-H, Tsai H-J, Chiou H-Y C, et al. A high triglyceride-glucose index is associated with left ventricular dysfunction and atherosclerosis. International Journal of Medical Sciences. 2021; 18(4): 1051-1057. DOI: 10.7150/ijms.53920
45. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, et al. Rheumatoid Arthritis is Independently Associated with Increased Left Ventricular Mass but not Reduced Ejection Fraction. Arthritis Rheum. 2009; 60(1): 22–29. DOI:10.1002/art.24148
46. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, et al. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. Journal of Hypertension. 2015; 33(10): 2141-2149. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000669
47. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, et al. Inappropriately high left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and no overt cardiac disease. The DYDA study. J Hypertens. 2011; 29(10): 1994-2003. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834acc6d
48. Muiasan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate Left Ventricular Mass in Patients With Primary Aldosteronism. Hypertension. 2008; 52: 529-534. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114140

49. Гасанова Б.М., Полина М.Л. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка беременных с хронической артериальной гипертензией, осложнившейся преэклампсией // Медицинский вестник Юга России. -2019. - № 10(2). -С. 13-21. [Gasanova BM, Polina ML. Osobennosti remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka beremenny`x s khronicheskoy arterial'noj gipertenziej, oslozhnivshejsya pree`klampsiej [Peculiarities of left ventricular myocardial remodeling among pregnant women with chronic arterial hypertension complicated by preeclampsia]. Medicinskij vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia]. 2019; 10(2): 13-21. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-13-21
50. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Inappropriate left ventricular mass after preeclampsia: another piece of the puzzle Inappropriate LVM and PE. Hypertens Res. 2019; 42(4): 522-529. DOI: 10.1038/s41440-018-0163-9
51. Sciatti E, Mohseni Z, Orabona R, et al. Inappropriate left ventricular mass after HELLP syndrome inappropriate LVM after HELLP syndrome. Pregnancy Hypertens. 2022; 27: 16-22. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.11.003
52. Задорожная М.П., Разумов В.В. Спорные вопросы эхокардиографического определения массы миокарда левого желудочка и его гипертрофии (аналитический обзор и собственные наблюдения) // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С.216-226. [Zadorozhnaya MP, Razumov VV. Sporny`e voprosy` e`xokardiograficheskogo opredeleniya massy` miokarda levogo zheludochka i ego gipertrofii (analiticheskij obzor i sobstvenny`e nablyudeniya) [Controversial issues of echocardiographic determination of the mass of the left ventricular myocardium and its hypertrophy (analytical review and own observations)]. Sovremennyye problemy` nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2015; 6: 216-226. (In Russ.).]
53. Рафиков А.Ю., Галявич А.С. Сравнительный анализ данных эхокардиографии (ЭХО-КГ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в оценке функциональных параметров левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) // Казанский медицинский журнал. - 2012. - №6. -С. 855-858. [Rafikov AYu, Galyavich AS. Sravnitel'ny`j analiz danny`x e`xokardiografii (E`XO-KG) i mul'tispiral'noj komp'yuternoj tomografii (MSKT) v ocenke funkcional'ny`x parametrov levogo zheludochka u pacientov s gipertonicheskoy bolezn'yu (GB) [Comparative analysis of echocardiography (ECHO-KG) and multispiral computed tomography (MSCT) data in assessing the functional parameters of the left ventricle in patients with hypertension (GB)]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2012; 6: 855-858. (In Russ.).]
54. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Сеницын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов (Новые методы визуализации в медицине) // Москва: Видар, 1997.-144 с. Belenkov YuN, Ternovoy SK, Sinitsyn VE. Magnetic resonance imaging of the heart and blood vessels (New imaging methods in medicine) [Magnitno-rezonansnaya tomografiya serdca i sosudov (Novy`e metody` vizualizacii v medicine)]. Moskva: Vidar [Moscow: Vidar.]. 1997; 144p. (In Russ.).]
55. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. Circulation. 1972; 45(3): 602-611. DOI: 10.1161/01.cir.45.3.602
56. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986; 57(6): 450-458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x
57. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation. 1977; 55(4): 613-618. DOI: 10.1161/01.cir.55.4.613
58. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr. 1989; 2(5): 358-367. DOI: 10.1016/s0894-7317(89)80014-8
59. Ковалева О.Н., Янкевич А.А., Нижегородцева О.А., Латогуз Ю.И. Методические подходы к выявлению гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с использованием эхокардиографии // Украинский кардиологический журнал. -2005. - №4. -С.119-124. [Kovaleva ON, Yankevich AA, Nizhegorodtseva OA, Latoguz YuI. Metodicheskie podxody` k vyavleniyu gipertrofii levogo zheludochka pri arterial'noj gipertenzii s ispol'zovaniem e`xokardiografii [Methodological approaches to the detection of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension using echocardiography]. Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal [Ukrainian Journal of Cardiology]. 2005; 4: 119-124. (In Russ.).]
60. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. N Engl J Med. 2008; 358: 1370–1380. DOI: 10.1056/NEJMr072139
61. Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. Hypertension. 2010; 55:1–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141887
62. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. Circulation. 2011; 123: 327–334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
63. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
64. Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. -Источник: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1). Klinicheskie rekomendacii – Pree`klampsiya. E`klampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivny`e rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Utverzhdeny` MinzdravomRF [Clinical recommendations – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (06/24/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).]

## **ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Том 16, выпуск 6, 2023**

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*  
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Дата выхода 23.11.2023  
Усл.печ.л. 17,70. Тираж 300 экз. Заказ 23-63

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,  
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83  
и напечатан в типографии Orange-K,  
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

## **THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE**

**Volume 16, issue 6, 2023**

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova.*  
Page make-up – *M.K. Kuzieva.*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Release date 23.11.2023  
Conventional printer's sheet 17,70. Circulation – 300 copies. Order 23-63

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,  
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83  
and printed by the printing house Orange-K,  
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**



Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:  
[www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org), [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru), [e-library.ru](http://e-library.ru), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjournal](https://twitter.com/vskmjournal)

